

## اطلاعاتی دربارۀ مایه ضد وبا و اثرات آن

باآنکه در نیمه دوم قرن بیستم اکثر بیماریهای واگیر به برکت مایه کوبی های دسته جمعی و ارتقاء سطح بهداشت عمومی کمتر موجب تلفات میشوند و حتی در کشورهای توسعه یافته نام بسیاری از این بیماریها از فهرست بیماریهای واگیر حذف شده است معینا در زمینه جلوگیری از وبا بکمک مایه کوبی هنوز بوقتیت مسلم و قطعی مشهود نیست و نه تنها ما در ایران با قاطعیت نمیتوانیم اثر حفاظی مایه های وبای موجود را با اثر مایه های دیگر مقایسه کنیم در هیچ کشور دیگری نیز مایه صد درصد مؤثری تهیه نشده است .

این عدم پیشرفت شاید بان جهت باشد که بیماری وبا از دیر باز بومی ناحیه محدودی از آسیا بوده و از این خانه آسیائی گاه و بیگاه سایر کشورها و قاره ها را آلوده ساخته است . عبارت دیگر چون بیماری وبا برای کشورهای باختری با امکانات پژوهشی برداشته آنها در نیمه اول سده حاضر مسئله مهمی نبوده است ، مطالعات آزمایشگاهی و صحرائی وسیعی هم در مورد این بیماری انجام نشده است . علت عدم کامیابی در تهیه مایه کاملاً مؤثر شاید در کیفیت ساختمانی پیکر خود و بیرون وبا نهفته باشد بهر حال آنچه مسلم است اینکه هنوز بطور یقین هیچیک از مایه های موجود ضد وبا را نمیتوان مایه ایده آل و وسیله نهائی مبارزه با این بیماری دانست و نه تنها نوع مایه و یکبار تزریق آن کافی برای حصول ایمنی کافی نیست بلکه تزریق مکرر هم بطور جدی نمیتواند موجب ایجاد ایمنی صد درصد باشد حتی چنانچه Morgan 1960 و همکاران مشاهده نموده اند مبتلایانی دیده شده اند که در طی شش ماه ۸ بار مایه کوبی شده معینا آلوده گردیده اند .

از طرف دیگر ابتلاء طبیعی بوبا نیز بخلاف بیشتر بیماریهای واگیر ایمنی پردوام و طولانی به همراه ندارد و فقط متاوستی که از شش ماه تجاوز نمیکند در شخص مبتلا ایجاد مینماید تا آنجا که شفا یافتگان از وبا در یک دوره همه گیری گرچه استثنائاً برای بار دوم در آن همه گیری آثار بیماری را نشان میدهند ولی در همه گیری های بعدی مانند اشخاص بدون سابقه بیماری شانس ابتلاء مجدد را دارند .

### شرایط لازم برای واکسن وبا

از آنچه ذکر شد باین نتیجه میرسیم که برای ایمنی شناس ندهتنها تهیه مایه ضد وبا کاملاً مؤثر بهم است بلکه اندازه گیری پادتن ویژه ضدوبا در بدن انسان نیز حائز کمال اهمیت است. در این قسمت نیز متأسفانه پادتنهاییکه بوسیله جمع کردن یا ترسیب ویبریون قابل اندازه گیری هستند ارتباطی با استقرار ایمنی در بدن ندارند و چه بسا این واکنشها اندکی پس از بهبودی بیماری منتهی شوند ولی مقاومت به بیماری در اوج خود باقی بماند.

با ذکر این مقدمه که گوشهٔ آزمایشکلات ناشی از ایمن سازی دسته جمعی ضدوبا را روشن میسازد ببینیم در حال حاضر چه نوع مایه هائی برای مایه کوبی ضد وبا وجود دارند. برای ذکر این مایه ها شاید مناسبتر باشد نخست حداقل شرایط لازم برای یک مایه ضدوبا را ذکر نماییم. بنظر میرسد مایه ضدوبا بایستی حائز مشخصات زیر باشد:

۱- حسن اثر بطوریکه دست کم برای مدت یکسال ایمنی ایجاد کند.  
 ۲- مایه ضدوبا باید بیضرر و بدون واکنش شدید و ناراحت کننده موضعی و عمومی باشد.  
 ۳- بایستی بتوان این مایه را چند هفته در خارج از سردخانه و حتی در حرارت ۴ درجه سانتی گراد نگهداشت - این امر در موقع مایه کوبی دسته جمعی در نواحی دور افتاده گرسیری حائز نهایت اهمیت است.

۴- تزریق یکبار مایه در سطح یک شهر یا یک قصبه بایستی ایمنی قابل توجهی ایجاد کند چه غالباً مردم موقع شیوع وبا برای نخستین تزریق آمادگی نشان میدهند ولی در سرتیبه دوم و سوم تعداد مراجعین بمراکز تزریق کاهش زیادی خواهد داشت.

۵- بالاخره طرز تهیه مایه باید ساده و بدون اشکالات بزرگ فنی و ایجاد هزینه زیاد باشد تا مؤسسات سازنده در مدت کوتاهی بتوانند مقدار کافی مایه آماده و عرضه بدارند.

البته این شرایط را فقط مایه های کشته میتوانند داشته باشند چه همانطور که میدانیم روش تهیه مایه های زنده اکثراً ساده نیست و همچنین مایه های زنده را در خارج از سردخانه برای مدتهای کوتاه هم نمیشود باطمینان نگهداری نمود و بفرض حسن اثر بیخبری آنها نیز غالباً مورد تردید است.

### ارزش یابی مایه ضدوبا

با اینکه از تزریق نخستین مایه کشته ضدوبا بیش از هفتاد سال میگذرد هنوز آزمایش علمی کاملاً جدی برای نشان دادن حسن اثر این مایه در انسان انجام نشده است چه نمیتوان شخص مایه کوبی شده را در معرض آلودگی با ویبریون حاد وبا قرار داد و به یقین

گفت که مقاومت او معلول مایه کوبی میباشد. بنابراین حسن اثر مایه وبا باید از طرف اپیدمیولوژیک و آماری معلوم گردد.

از مجموع گزارشهای متعدد که در طی سالهای اخیر منتشر شده اند میتوان باین نتیجه رسید که در موقع بروز همه گیری وبامیزان ابتلا و تلفات در اشخاص مایه کوبی شده به مراتب کمتر از اشخاصی است که مایه بانها تزریق نشده است. از طرف دیگر گرچه گزارشهای آماری نیز مؤید اثر حفاظی مایه ها هستند ولی چون این آمارها غالباً در موقع ظهور همه گیری وبا در شرایط اقلیمی، اداری، فنی و اجتماعی خاصی تهیه میشوند و بعلاوه نسبت بین افراد مایه کوبی شده و نشده نامتناسب است ارزش لازم را این آمارها نمیتوانند داشته باشند.

بهر حال عقیده عمومی آمارشناسان سازمان بهداشت جهانی بر آن است که در حسن اثر مایه های خوب نباید تردید داشت و ایمنی مایه غالباً ناششماه دوام سی یابد، این ایمنی بشرطی مورد اطمینان است که بطور دسته جمعی ایجاد و دست کم ۵ تا ۷ درصد جمعیت ناحیه مورد تهدید بیماری مایه کوبی شده باشند.

### ارزش یابی اثر مایع در آزمایشگاه

معمولاً هر مایه که در یک مؤسسه علمی تهیه میشود قبل از هر چیز حسن اثر آن مطالعه میشود. برای این منظور غالباً از حیوانات کوچک یا بزرگ حساس به بیماری استفاده نموده و با تزریق مایه و پس از مدتی آلوده ساختن حیوانات مایه کوبی شده به عامل حاد بیماری میزان مقاومت آنها را با مقایسه با حیوانات شاهد که بدون مایه کوبی قبلی فقط آلوده شده اند حساب مینمایند. با استفاده از این روش هم اکنون میتوان ادعا نمود مایه هائی از قبیل توکوئید دیفتری، یا کزاز ایمنی در حدود ۱۰ درصد میدهند و مایه های زنده ضد فالج کودکان و سرخک و نظائر آنها بیش از ۹۰ درصد کودکان مایه کوبی شده را حفظ مینمایند. متأسفانه در مورد بیماری وبا در حیوانات آزمایشگاهی بجز نوزاد خرگوش بیماری وبا شبیه به بیماری انسان را نمیتوان ایجاد نمود و پادتن های آشکار که بوسیله جمع شدن و پیرویون در خون ظاهر میشوند نیز ارتباطی با میزان ایمنی شخص مایه کوبی شده ندارند.

تنها روشی که برای کنترل حسن اثر مایه وبا وجود دارد روش مایه کوبی موش سفید با مایه ضد وبا و آلوده ساختن این حیوان دو هفته بعد، از راه بین صفاقی با ویریون حاد معلق در محلول سوسین میباشد اگر در این آزمایشها ۵۰ درصد از موشهای مایه کوبی شده بمقدار ویریون تزریق شده مقاومت نمود و ۷۰ درصد از شاهد ها بمیرند مقدار مایه تزریق شده را بعنوان واحد ایمنی بخش میتوان محسوب نمود این روش که ابتداء بوسیله گریفیت را بعنوان واحد ایمنی بخش میتوان محسوب نمود (1942 - 1944) Griffitts پیشنهاد شده بعداً بوسیله Habbu (1950) و همکاران و Sokhey

Habbu (1950) تکمیل و مورد قبول قسمت کنترل اداره بهداشت فدرال ایالات متحده آمریکا یعنی مؤسسه بتسدا قرار گرفته است در مؤسسه مذکور گروه‌های یکنواخت موش سفید با مقادیر مختلف مایه ضد وبا از راه زیر پوستی مایه کوبی شده و پس از ۱۴ روز با مقدار ثابتی از ویبریون وبا همراه با محلول ۰ درصد سوسین که بین یکصد تا ده هزار حداقل کشنده ۰ درصد موش سالم است این موشها و گروهی موش مایه کوبی نشده آلوده میشوند - در این روش شاهد ها باید همه بمیرند و ۰ درصد مقاومت ناشی از تزریق رقت‌های مختلف مایه را با توجه به میزان مقاومت گروه‌های مختلف موشها محاسبه نمایند.

### انواع مایه وبا

مایه‌های موجود ضد وبا را بر حسب روش تهیه میتوان به دو گروه تقسیم نمود:

**گروه اول** - این مایه‌ها از کشت ویبریون وبا که روی ژلوز کشت شده و سپس بتجوی ویبریون کشت شده است تهیه میشوند - نخستین مایه از این نوع را Kolle در سال ۱۸۹۶ تهیه و مورد استفاده قرار داده است.

**گروه دوم** - ویبریون وبا در محیط کشت مایع رشد نموده و سپس بوسائل فیزیکی یا شیمیائی کشته شده و مبدل بمایه گردیده است - نخستین مایه از این نوع را Sokhey and Habbu در سال ۱۹۴۸ تهیه نموده‌اند.

در هر یک از این دو گروه مایه‌هائی با مختصات زیر عرضه شده‌اند:

**الف** - مایه‌های کشته که ویبریونها بدون له شدن تثبیت شده و کاسلا<sup>۱</sup> شکل خود را در مایه حفظ مینمایند.

**ب** - مایه‌های کشته که در عین حال محتوی مقدار مشخص ویبریون قابل شمارش و همچنین مقداری ویبریون حل شده میباشد.

**ج** - مایه‌های کشته که در آنها ویبریونها کلا حل شده و سپس برای تأخیر در جذب مقداری سواد غیر اختصاصی بآنها افزوده شده است.

در مورد مایه‌های گروه یک که بلافاصله پس از تهیه ویبریون‌ها بکمک سواد شیمیائی کشته شده‌اند با توجه به نتایجی که از مایه‌های میکربی مشابه بدست آمده است میتوان گفت از نظر ایمنی بخشی بسیار ضعیف و غیر قابل اعتماد میباشد - برعکس در مایه‌های گروه یک که عمداً ویبریونها را برای حل شدن مدت ۸ ساعت یا بیشتر پس از کشت زنده نگه میدارند بعلمت حل شدن پیکر ویبریون و آزاد شدن پاره‌های حامل پادکن اختصاصی و در نتیجه حضور توأم مقداری ویبریون حل نشده و حل شده ایمنی بخشی بهتری نشان داده‌اند در اینجا

یادآوری یک نکته ضروری است که روش کشتن ویبریون و با اهمیت بسزائی در نگهداری خاصیت ایمنی بخشی آن دارد چنانچه حرارت که تایکی دو سال پیش تنها وسیله تهیه شیرابه و با برای مایه کوبی بود بتوصیه کارشناسان سازمان بهداشت جهانی موقوف گردیده و بجای آن از محلول رقیق فنل که طبق شرایط خاص و با نهایت احتیاط ودقت به شیرابه میکروبی افزوده میگردد استفاده میشود همچنین شیرابه های فرم الدهید دار ایمنی زائی قابل توجهی در آزمایشهای روی حیوانات نشان نداده اند برعکس سرتیولات که بعنوان عامل مانع آلودگی به همه مایه ها افزوده میگردد تأثیر نامناسبی روی ویبریون و با ندارد.

در مورد گروه دوم یا مایه هاییکه در کشت مایع ویبریون تهیه شده اند بهترین مثال مایه Sokhey and Habbu (1950) است که در بالا بآن اشاره شد - این مایه با کشت ۳ روزه ویبریون و با در محیط مایع بدست آمده و سپس بکمک فرم الدهید و حرارت ۳۷ درجه بمدت ۳ روز ویبریونها کشته شده اند، این مایه در هر ساعتی مرکعب محتوی ۳ میلیاردها ویبریون است و سازندگان آن مدعی هستند که ارزش تجربی آن ۴ تا ۹ مرتبه بیش از مایه تهیه شده روی ژلوز است.

مایه دیگری از این گروه که قابل توجه است مایه Ranta and Mc Creary (1953) است که در محیط مایع نیمه مصنوعی تهیه شده و مزیت آن در اینست که مقدار ازت ناشی از رشد ویبریون را در مایه بدقت میتوان اندازه گرفت. مایه های دیگری در محیط مایع هم عرضه شده اند که برای احتراز از اطاله بحث از ذکر آنها خودداری میشود.

بطور کلی مایه های گروه دوم که در محیط مایع تهیه میشوند طرفداران زیادی ندارند و ارزش حفاظی آنها در موش سفید نیز بسته بروش تهیه و مواد اضافی متغیر است - این مایه ها در همه گیری های اخیر و با (التور) کمتر مورد استفاده قرار گرفته اند و اداره کنترل فدرال بهداشت آمریکا نیز استعمال آنها را برای مایه سازان آمریکائی عموماً منع نموده است.

با آنچه در بالا در خصوص مایه های مختلف و با ذکر شد باید نام مایه های توأم ضد و با و حصبه و اشباه حصبه و کزاز و با مایه ها و بای تنها مخلوط با املاح آلبومین و با مواد روغنی را که تأخیر در جذب اضافه سینمایند و با اخره مایه زنده و با را اضافه نمائیم.

### نتیجه مایه کوبی با مایه ضد و با در آزمایشگاه

در اینجا بی مناسبت نیست بطور اختصار اشاره به نتایج حاصل از مایه کوبی ضد و با (یا ضد بیماری التور) در سالهای اخیر بنمائیم - بیشتر و اکستهاییکه در طی چند سال گذشته در کشورهای مختلف مصرف شده اند در هر ساعتی مرکعب محتوی چهار میلیارد ویبریون کشته از نوع اگاوا و چهار میلیارد ویبریون کشته از نوع اینا با بوده اند - برای کشتن ویبریونها

تاسال ۱۹۶۴ از حرارت و پس از آن از محلول فنل استفاده شده است.

در مورد پادگنهای محلول که از له شدن ویبریونها تولید میشوند Aswani & Rao (1962) ثابت کرده اند که قسمت اعظم پادگن ایمنی بخش در قسمت مایع قرار دارد و این پادگن را میتوان بکمک اتیلین گلیکول مجزائ نمود. (Pustulova (1963 همین نتیجه را با رسوب دادن پادگنها بوسیله سولفات آمونیوم بدست آورده است. (Bhatia (1964 و همکاران سپس (Watanabe (1965 و همکاران با استخراج یک لیپوپلی ساکارید از ویبریون وبا و ویبریون التور و تصفیه آن نشان دادند که این لیپوپلی ساکارید خاصیت ایمنی بخش مسلمی در موش دارد. در مورد مایه های توأم ویا همراه با مواد غیر اختصاصی نیز نتایج جالبی عرضه شده است چنانکه Sodhi (1961 و همکاران با افزودن ماده غیر اختصاصی فرونده مایه و یاد رخر گوشها ایمنی قابل توجهی ایجاد نموده اند، همچنین Husain (1962 ویبریون وبا را در محیط غذایی محتوی کازئین و گلوکز کشت داده و بکمک فنیل مرکوریک نیترات ویبریونها را کشته و پس از دیالیز شیرابه را غلیظ نموده است، تزریق یک دز این مایه در موش مقاومتی ایجاد نموده است که تا ه ماه دوام داشته است در سال ۱۹۶۴، Joo و همکاران در سجارستان با افزودن مایه کشته حصبه و پادگن کزاز به مایه کشته وبا ویا با افزودن هیدرواکسید آلومین با این مایه در اشخاص داوطلب واکشن ایمنی قابل توجهی یافته اند ولی افزودن پادگنهای مذکور موجب بروز عوارض موضعی و عمومی در اشخاص مایه کوبی شده است.

سیر شمس و تسلیمی در مؤسسه رازی نیز اخیراً با کشتن ویبریون وبا و التور بعبار هشت بیلیارد در هر سانتیمتر مکعب بطریق فیزیکی (انجماد و ذوب مکرر) و افزودن مقدار کمی هیدرواکسید آلومین و مرتیولات یک در ده هزار مایه تهیه نموده اند که تزریق زیر جلدی نیم سانتیمتر مکعب از محلول یک در پنج هزار آن موشهای مایه کوبی شده را در قبال یک هزار دز آلوده کننده ویبریون التور (اعم از نوع آگاوایا اینابا) حفظ سینماید.

موضوع دیگری که اشاره بآن لازم است اینکه در استفاده از مایه کلاسیک وبا برای جلوگیری از بیماری التور هنوز شک و تردید وجود دارد. (Vella (1963 نشان داده است که در آزمایش ایمنی موشهای مایه کوبی شده بحدوبا در قبال آلودگی با ویبریون التور مقاومت سینماید ولی مایه کوبی با التور بنتهایی ایجاد ایمنی ضدوبای کلاسیک نمیتواند.

Pittman & Feeley (1963 ثابت نموده اند که مایه کلاسیک وبا موش سفید را بحدو ویبریون حاد وبا و ویبریون التور هر دو ایمنی میسازد.

در اینجا بی مناسبت نیست از مایه های تجربی زنده نیز یادآوری نمائیم. (Panse (1964 و همکاران مایه زنده را بخرگوش تزریق نموده و معتقدند این مایه بر مایه کشته با حرارت

یابا فرم‌الد هید از نظر حصول ایمنی مزیت دارد. مایه خوراکی نیز که طرفداران و مخالفین دارد در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است - دکتر سوکرچی (1964) Mukerjee طرفدار جدی مایه خوراکی با سویه های ضعیف و فاقد حدت است و بنظر وی و بسیاری دیگر از محققان اگر سویه ضعیفی از ویبریون و با با مشخصات ایمنی زائی و عدم تمایل به کسب حدت یافت شود در راه ایجاد ایمنی ضدوبا در انسان فصل تازه گشوده خواهد شد.

بر مبنای همین فکراست که تجسس پادتن های مدفوعی (Coproantibody) اهمیت فراوانی یافته است - نخستین کسی که متوجه این پادتن ها شد Burrows (1947) است که وجود پادتن های مدفوعی و نقش آنها را در ایمنی تجربی درخوکچه هندی نشان داده است. Freter 1963, 1965 و همکاران ضمن تأیید اهمیت پادتن های مدفوعی با خوراندن روزانه مایه کشته بعداً داوطلب برای مدت هفت روز مشاهده نموده اند که گرچه پادتن ضد ویای موجود در خون این اشخاص اندک است ولی هفت نفر از نه نفر مورد آزمایش دارای مقدار قابل توجهی پادتن ضدوبا در مدفوع میباشند و از اینجا اهمیت ترشح روده پادتن در وبا مشابه با ترشح پادتن ضدفالج کودکان در روده روشن میشود.

از آنچه عرض شده معلوم میشود هنوز محققان و ایمنی شناسان در انتخاب یک مایه ضد وبا که اثر مسلمی نشان داده باشد اتحاد نظر ندارند - البته کشت کشته با حرارت دوز و ویبریون و با که روی ژلوز تهیه و بعیار هشت سیلیارد در هر سانتیمتر مکعب یکبار تزریق شود نیمی از اشخاص مایه کوبی شده را برای مدت ۳ تا ۴ ماه ایمنی میدهد ولی هنوز اثر تجدید مایه کوبی روشن نیست بعلاوه نسبت به ایمنی بخشی خود این مایه چنانچه در جای دیگر ذکر خواهیم کرد وحدت نظر وجود ندارد. بهرحال برای مسافران و کسانی که از مناطق آلوده سفر میکنند ارائه گواهی دوتزریق مایه و با که بفاصله ۷ تا ۱۰ روز انجام شده باشد طبق مقررات بین المللی ضروری است - سازمان بهداشت جهانی نیز اثر حفاظی مایه و با در موش سفید را عجتاً تنها وسیله ارزش یابی حسن اثر این مایه اعلام نموده ولی شاید روزی آزمایش روی خرگوش نوزاد که با ویبریون و با بنوعی اسهال و بائی مبتلا میشود جانشین آزمایش روی موش بشود.

از همه اینها گذشته از نظر ایمنی شناسی و دوام گلوبولین پادتن در قبال تزریق مایه و تزریق های یاد آور در بدن انسان مجهولات عمده وجود دارند و با انتخاب مایه ایدال باید اثر تزریق های یاد آور و نقش آنها را در ترشح کمی و کیفی پادتن ضدوبا مطالعه نمود. برای اینکه در این بحث از ساختمان شیمیائی پیکر ویبریون های و با نیز ذکر شده باشد یادآوری مینمائیم ترکیبات شیمیائی ویبریونها از دیر باز مورد توجه بوده است چنانکه

(1927) Landsteiner & Levine نخستین کسانی هستند که ماده ازجنس کربوهیدرات از ویبریون وبا جدا کرده اند ، مطالعه آنزیمها پروتئین ها و کربوئیدراتهای ویبریون وبا و ارتباط این مواد باخواص سرولوژی وایمنی زائی ویبریون بوسیله عده زیادی از دانشمندان وازجمله (1934) Linton و همکاران ، (1964) Shrivastava (1960) Shrivastava و Misra و (1965) Vatanabb و جمعی دیگر بعمل آمده است . Shrivastava در مطالعه فوق العاده جالب خود در روی پلی ساکاریدهای ویبریون وبا اینطور نتیجه میگیرد : «سویه های اگاوا واینابای وبای کلاسیک وهمچنین سویه های Nag که ما کاروزمانورا تخمیر میکنند همه دست کم هفت پادگن دارند که بناهای آلفا، بتا ، گاما ، لاند ، اپسیلون و ... نامگذاری شده اند. ازاین پادگنها تنها آلفا که ساختمان لیپوپولی ساکاریدی دارد به حرارت مقاوم است ودر جنار ویبریون واقع شده ومعملاً عامل مشخص سرومی ویبریونها است ، شش پادگن دیگر همه کم ویش بحرارت حساس بوده ودرسیتوپلاسم ویبریون پراکنده شده اند». دانشمندان دیگر وازجمله (1960) Callut و (1960) Ghosh & Mukerjee این نتایج را تأیید کرده اند از مطالعات دانشمند نامبرده همچنین مستفاد میشود که پادتن نوع اینابای ویبریون وبا که ازپادگن آلفا ترشح شده است میتواند به تنهایی هم سویه های اینابا وهم سویه های اگاوارا ترسیب دهد وشاید نظرجمعی از محققان که فقط مایه کوبی بانوع اینابای ویبریون وبا برای مایه کوبی ضد هر دو نوع کافی است مبتنی بر همین پدیده باشد - بهرحال آنچه مسلم است اینکه در ساختمان انتروتوکسین ویبریون وبا ترکیبی از پروتئین ولیپوپولی ساکارید وجود دارد ودر ضمن تهیه مایه از استعمال مواد شیمیائی وطرق فیزیکی که باعث تباه وخرابی این ماده ایمنی زا میشوند باید خودداری نمود .

### اثرات مایه کوبی ضدوبا در انسان

مطالعه اثر مایه کوبی با مایه کشته وبا بوسیله حرارت در فاصله جنگ های اول و دوم جهانی بوسیله عده زیادی از پژوهندگان دنبال شده است . این مایه را سورتی در ژاپن و Zabolotny در روسیه و Savas در بالکان و جمعی دیگر از محققان در هندوستان ، چین ، برمه و دیگر کشورهای جهان استعمال نموده و غالباً نتایج جالبی از آن بدست آورده اند - چنانکه در برمه بین گروه مایه کوبی شده ونشده پانزده مرتبه اختلاف حساسیت بوبا ذکر شده وحتی این اختلاف را در کشمیر تاچهل ویک مرتبه ثبت نموده اند . متأسفانه این نتایج غالباً بین عده بسیار محدودی از افراد مایه کوبی شده وجمع کثیری از افراد مایه کوبی نشده یاشاهد



بدست آمده و طبعاً ارزیابی حسن اثر مایه با توجه باین اختلاف و شرایط اجتماعی دیگر نمیتواند مورد اعتماد باشد. از طرف دیگر همینکه سعی شده است مطالعات صحرائی اثر مایه و یا را بر پایه تساوی کمی و کیفی گروه‌های مایه کوبی شده و نشده استوار سازند و از مقایسه عده معدودی از سردم مرفه در طبقات بالاتر اجتماع با جمع کثیری افراد مایه کوبی نشده و محروم صرف نظر شده ارزش حفاظی مایه ضدوبا نیز بر مراتب کمتر شده است.

مطالعه اثر ایمنی بخشی دسته جمعی مایه ضدوبا در انسان از اواخر جنگ دوم جهانی در نشریات علمی بیشتر بچشم میخورد. یکی از بررسیهای قابل توجه در کشور هندوستان بوسیله Kant در ایالت بهار در سال ۱۹۴۴ انجام گرفته است. دانشمند نامبرده در گزارش خود متذکر میشود که هم اکنون مایه کوبی ضدوبا در همه جای هندوستان در طی بروز همه گیری وبا شایع است و بنابراین تحقیق این امر ضروری است که آیا تزریق یکسرتبه مایه ضدوبا در طی شیوع بیماری باشل وسیع تاچه میزان ایمنی ایجاد میکند و این ایمنی تاچه حد دوام خواهد داشت» برای این منظور ناحیه Darbhanga در ایالت بهار را که در سال ۱۹۴۴ کاملاً آلوده بوده است اختیار میکنند، در این ناحیه ۹ دهکده با جمعیت ۵۲۸۰۶ نفر بررسی میشوند تزریق مایه بمحض ظهور اولین مورد وبا در هر دهکده آغاز و جمعاً ۳۰۶۸۳ نفر مایه کوبی گردیده اند، مقدار مایه یکسانتیمتر مکعب برای بالغین و به تناسب مقادیر کمتر برای کودکان است. هرسانتیمتر مکعب مایه محتوی هشت میلیاردها ویبریون به نسبت مساوی از دو نوع اگاوا و اینا با بود. ویبریون پس از کشت در ژلوز با حرارت کشته شده و با آب فیزیولوژی محتوی ۵ در هزار فنل رقیق گردیده است و مایه فقط یکبار تزریق شده است.

از جمعیت مذکور ۱۷۱۶ نفر به وبا مبتلا و ۸۲ نفر از آنها تلف شده اند درین مبتلایان به ۲۵۷ نفر مایه ضدوبا یکبار تزریق شده و درین تلفات هم ۸۹ نفر از اشخاص مایه کوبی شده وجود داشته اند باین ترتیب و در شرایط خاص این آزمایش اشخاصیکه یکبار تلقیح مایه ضدوبا شده اند در جائیکه بیماری بشدت شایع است سه برابر و نیم اشخاص تلقیح نشده قدرت مقاومت دارند. در این آزمایش جالب ۴ روز بعد از مایه کوبی ایمنی مستقر شده است.

مهمترین گزارشی که در مورد نتیجه مایه کوبی ضدوبا در سالهای اخیر منتشر شده است مربوط به کشور فیلیپین میباشد، در این زمینه کمیته فنی مبارزه با وبا در فیلیپین گزارش مفصلی در بولتن سازمان جهانی بهداشت سال ۱۹۶۵ بچاپ رسانیده که با وجود ایرادها و انتقاداتی که بر نوع مایه مصرف شده وارد است بی مناسبت نیست خلاصه نتایج این مطالعه در اینجا منعکس شود. برنامه مایه کوبی و مطالعه اثرات مایه ضدوبا در بین استانهای آلوده فیلیپین با همکاری دو دولت فیلیپین و ژاپن و سازمان بهداشت جهانی انجام گرفته است، این کار در

ابتدای سال ۱۹۶۴ در ناحیه وسیعی از نیلیپین که بیماری بوسعت ۰ نفر در هر ده هزار نفر شایع بود آغاز گردیده است در این برنامه ۴ نوع مایه بشرح زیر مصرف شده است :

**مایه کشته ضدوبا یا آلتور با حرارت** - شیرابه و بیرونیهای وبا از دونوع آگاو و اینابا بمحض برداشت در حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد کشته شده و سپس بعنوان جلوگیری از آلودگی محلول قتل ۰ در هزار به شیرابه میکربی اضافه شده است - در هر سانتیمتر مکعب مایه ۴ میلیارد و بیرون وبا از نوع آگاو و چهار میلیارد از نوع اینابا وجود داشته - بکودکان تا ۴ سال ربع سانتیمتر مکعب، از ۵ تا ۹ سال نیم سانتیمتر مکعب و از ۱۰ سال بالا یک سانتیمتر مکعب و فقط یکبار تزریق شده است - مایه ضدوبا و مایه ضد آلتور جداگانه ولی بنحوی کاملاً مشابهی تهیه و جداگانه تزریق شده است .

**مایه کشته ضدوبا همراه با مواد غیر اختصاصی** - این مایه منحصرأ با دونوع و بیرون آگاو و اینابای کلاسیک روی ژلوز تهیه گردیده است - و بیرونیها بلافاصله پس از برداشت با محلول فرمالدید ۲ در هزار کشته شده اند و ۴ ساعت پس از افزودن فرمالدید قسمت مایه شیرابه را ( که حاوی قسمت مهمی از پادگن اختصاصی است ) بکمک میان - گریز بدور ریخته و رسوب و بیرونیها را در تامپون فسفات همراه با یک در ده هزار سرتیولات معلق نموده اند . مایه نهائی در هر سانتیمتر مکعب بحتوی ۰ میلیارد و بیرون کشته بانوع آگاو و پنج میلیارد و بیرون کشته بانوع اینابا میباشد - ماده غیر اختصاصی که به مایه اضافه شده مخلوطی از Mannide mono - oleate و اثر پترول خالص است - در عمل از ماده بنام Arlcel A که سازنده آن کمپانی اطلس آمریکاست توام با اثر پترول استفاده شده است مقدار مایه تزریق شده متناسب با سن اشخاص بشرح معروض در بالا است از این مایه هم فقط یکبار تزریق بعمل آمده است .

**مایه شاهد** : عده ای از مردم را در استانهای آلوده مورد آزمایش بعنوان شاهد با مایه ضد حصیه مایه کوبی نموده اند قریب ششصد هزار نفر با این چهار مایه یکبار مایه کوبی شده و ابتدا مدت ۲۶ هفته این عده زیر کنترل بهداشتی و پزشکی بوده اند و هر سورد وبا که در این عده ظاهر شده از نظر باکتری شناسی نیز تأیید گردیده است . در این عده در مدت ۲۶ هفته اول جمعاً ۰۳۲ سورد وبا ظاهر شده که در جدول صفحه بعد سوارد هر گروه خلاصه شده است .

از نظر آساری اختلاف فاحشی بین تعداد مبتلایان در بین خود سه مایه اصلی و بین هر مایه با گروه شاهد وجود دارد .

در نخستین نتیجه گیری معلوم شد تزریق یکبار مایه ضدوبا ۲۶٪ یکبار مایه ضد آلتور ۴۲٪ و یکبار مایه ضدوبا همراه با مواد غیر اختصاصی ۵۶٪ ایمنی در مدت ۴ ماهه و نیم بعد از

مایه کوبی داده است - با ادامه این مطالعه در ۸ هفته دیگر یعنی تا ۴ ماه پس از مایه کوبی تغییر فحشی در نتایج یاد شده بالا پدید آمد بدین معنی که در پایان ششماه ایمنی ناشی از تزریق مایه کلاسیک ضدوبا کاملاً از بین رفته ولی ایمنی بدست آمده از تزریق یکبار مایه ضد آلتور تا ۲۰٪ باقیمانده برعکس در اشخاص مایه کوبی شده با مایه کلاسیک ضدوبا همراه با سواد غیر اختصاصی میزان ایمنی در پایان ششماه به ۶۶ درصد بالا رفته است و بالاخره در پایان ۹ ماه

جدول ۱- موارد بروز بیماری آلتور در بین اشخاص مایه کوبی شده تا ۲ هفته پس از یک تزریق مایه

نوع واکنس	تعداد افراد مایه کوبی شده	موارد تشخیص قطعی	میزان ابتلاء در هر یکصد هزار نفر
- مایه کلاسیک ضدوبا	۴۶۰۰۰ نفر	۸۷	۵۹/۶
- مایه ضد آلتور	» ۱۴۶۰۰۰	۶۸	۴۶/۶
- مایه کلاسیک ضدوبا + سواد غیر اختصاصی	» ۱۴۶۰۰۰	۵۲	۳۵/۶
- مایه ضد حصبه (شاهد)	» ۱۴۶۰۰۰	۱۱۸	۸۰/۸
جمع	۵۸۴۰۰۰ نفر	۳۲۵ مورد	۵۵/۷

پس از مایه کوبی موقعیکه فرقی بین نتیجه تزریق مایه ضدوبای کلاسیک یا ضدوبای آلتور ویا مایه ضدحصبه در اشخاص مایه کوبی شده وجود ندارد هنوز بیش از ۵۰ درصد ایمنی در اشخاصیکه یکبار با مایه ضدوبای کلاسیک همراه با سواد غیر اختصاصی مایه کوبی شده اند وجود دارد. از آنچه گذشت ویرسینای این آزمایش وسیع میتوان نتیجه گرفت که مایه ضدوبا بروشی که برای این آزمایش تهیه شده ایمنی ۵۰ درصد برای مدت ۳ ماه ایجاد میکند در صورتیکه مایه ضد آلتور ایمنی مذکور را برای مدت طولانی تری تأمین بینماید - مایه ضدوبا همراه با سواد غیر اختصاصی (مایه روغنی) ایمنی فوق العاده طولانی جالب توجهی به همراه دارد چه حتی پس از ۹ ماه هنوز ۵۰ درصد اشخاص مایه کوبی شده ایمن هستند متأسفانه واکنش این مایه بعلت وجود مقدار زیادی روغن در آن در ۹ درصد از اشخاصیکه مایه کوبی شده اند بسیار شدید و ناراحت کننده بوده است. این واکنش عبارت است از ورسی که غالباً ناسور شده و به تآنی التیام پذیرفته است علاوه بر این اکثراً تورم تومور مانندى که ماهها در محل باقی مانده است بوجود میآید البته بیوپسی هیچگونه اثر بدخیمی در این تومورها نشان نداده است.

نتیجه دیگری که از این آزمایشها گرفته اند اینکه میزان حاملین جرم ( Carriers ) بخلاف اعتقاد سابق در اشخاص مایه کوبی شده به مراتب کمتر از شاهدها است .

آنچه در بالا معروض شد خلاصه از گزارش کمیته فنی فیلیپین است که در یولتن سازمان بهداشت جهانی سال ۱۹۶۵ بچاپ رسیده است . بنظر نگارنده علاوه بر انتقاداتی که در نحوه اجرای برنامه و محدود بودن تعداد افراد گروههای مایه کوبی شده نسبت بوسعت گسترش بیماری در کشور فیلیپین که استنتاج آماری را کم ارزش میکند وجود دارد، ایراد اساسی بنوع مایه مصرف شده میباشد .

همانطور که در ابتدای این مقال یاد آور شدیم نحوه کشتن ویبریون و بایا آلتور در کیفیت ایجاد ایمنی اثر قطعی دارد و بخصوص حرارت ممکن است پادگنهای اختصاصی را خراب (Dénaturé) کند - از طرف دیگر کشتن ویبریونها بلافاصله پس از برداشت از کشت مانع حل شدن و آزاد شدن فراکسیون لیپوپولی ساکارید در مایع میشود و طبعاً چنین مایه اصولاً نمیتواند ایمنی زای خوبی باشد - استعمال ماده غیر اختصاصی Arlaccil و مواد روغنی که منجر به ایجاد واکنشهای بسیار شدید و ناراحت کننده است بنوبه خود اثر اجتماعی و روحی نامساعدی ایجاد میکند و این اثر بمقدار زیاد از مزیت طولانی بودن ایمنی و بالای بردن سطح آن میکاهد - عیب دیگر مایه روغنی که در فیلیپین مصرف شده اینست که قسمت مایع اولی مایه را که قاعدتاً محتوی مقدار زیادی پادتن اختصاصی محلول بوده است با میان گریز حذف نموده اند در صورتیکه اگر این مایع بنحوی در مایه روغنی وارد میشد محتملاً پایه ایمنی از آنچه مشاهده شده بالاتر میبود .

### روش تهیه مایه وبا در ایران و ارزش آزمایشگاهی این مایه

در تابستان سال ۱۳۴۴ موقعیکه مقادیر معتدلی مایه در زمان بسیار کوتاهی مورد نیاز کشور بود بر مبنای پاره از مطالعات و تجربیاتی که در این مجموعه از آنها یاد شد و در دسترس قرار داشتند و پس از جلسات متعدد مشورتی که بین اولیاء مؤسسه رازی و بنگاه پاستور ایران و اعضاء کمیته فنی و مشورتی وزارت بهداشتی بعمل آمد حداقل شرایط لازم و ضروری تهیه مایه وبا آلتور معلوم گردید - بر مبنای این حداقل در هر سانتیمتر مکعب مایه ضد وبای ساخت ایران هشت سیلیارد ویبریون کشته وجود دارد که از دونوع ویبریون وبای کلاسیک و دونوع ویبریون آلتور هر کدام ۲ سیلیارد مخلوط میشوند ، برای کشتن ویبریونها حرارت بکار نمیروند بلکه از محلول فتل استفاده میشود چه همانطور که در بالا یاد آور شدیم حرارت موجب تباعی پاره از پادگنهای موجود در بیکروویبریون میشود - بعلاوه فاصله زمانی بین

تهیه شیرابه میکربی و افزودن محلول فتل بیست و چهار ساعت است تا بمقداری از ویبریون‌ها حل شده و پادگنهای اختصاصی آنها آزاد شود ، برای کنترل بیضبرری ازخوکچه هندی ، موش و خرگوش استفاده میشود و حسن اثر مایه بروش مورد تأیید سازمان بهداشت جهانی و اداره کنترل بهداشت فدرال ایالات متحده یعنی باسایه کوبی دسته های ۴ ، عددی موش بارقتهای مختلف مایه و آلوده ساختن این موشها با ویبریون حاد همراه با موسین انجام میشود، بر مبنای این مطالعات مایه هائی که در کشور تهیه شده اند همه اثرائتمی بخشی کافی داشته اند .

برای مثال یکی از شماره های مایه مؤسسه رازی برای تعیین قدرت به آزمایشگاه کنترل فدرال ایالات متحده در ابتدا نزد دکتر سارگارت پیتمان و دکتر فیلی که هر دو از کار شناسان برجسته ایمنی شناسی و با هستند فرستادیم ، جدول های زیر که نتیجه کنترل نامبردگان است نشان میدهد از نظر نوع اگاوا مایه ضدویای مؤسسه رازی دو برابر و از نظر نوع اینابا این مایه بیش از چهار برابر مایه فرانس آسریکائی ارزش دارد .

Table 1 - Results of potency tests on Razi Institute Cholera Vaccine - Ogawa challenge (NIH 41)

Vaccine	Tests date				Geometric mean		
	2-4-66		2-18-66		ED 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. pot./ml	Rel. pot. per single human dose
	D 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. Pot./ml	ED 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. pot./ml			
Razi Insti - tute mixte Vaccine lot No. 4	O, 840 (50-196)"	3. 02	1. 60 (72-139)	1. 40	1. 16	2, 05	2. 05
U.S. Ogawa Reference	2. 54 (70-144)	1. 0	2.24 (72-139)	1.0	2.38	1.0	

" ( ) = limits for 1 S.D. expressed in percent

Table 2- Results of potency tests on Razi Institute cholera  
Vaccine - Inaba challenge ( NIH 35 A 3 )

Vaccine	Test Date				Geometric mean		
	2-10-66		2-24-66		ED 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. pot./ml	Re . vot. Per single human dose
	ED 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. pot./ml	ED 50 ml $\times 10^{-4}$	Rel. pot./ml			
Razi Institute mixte vaccine lot No 64	0,616 (63-160)"	4,85	0,648 (70-144)	4.06	0,632	4.45	4.45
U.S. Inaba Reference	2.99 (63-160)	1.00	2.63 (77-131)	1.00	2.81	1.00	—

" ( ) = limits for 1 S.D. expressed in percent.

درخاتمه سئذ کرمیشوریم اکنون که با جهش سریع و کم سابقه بیماری وبا آلتور از یک کشور به کشور دیگر در حرکت است سازمان بهداشت جهانی و کشورهای بزرگ و کوچک کمال توجه و اهتمام را در مبارزه با این بیماری سبذول میدارند و از طرف دیگر روشهای مطالعاتی چه آزمایشگاهی برای شناختن پادگنهای مؤثر در ایمنی و تهیه مایع خوب و چه صحرائی در طرح برنامه های ایمنی دسته جمعی و استنتاج آماری بر مبنای صحیح در دسترس هستند امید تهیه مایه که بتواند خصوصیات حداقل شرایط لازم برای یک مایه خوب را داشته باشد کاملاً وجود دارد. بعقیده نگارنده در پرتو مطالعاتیکه تا حال انجام شده است مایه های کشته با فنل از نوعی که در ایران تهیه میشوند جزو مایه های مؤثر ضدوبا هستند باین مایه ها در آئیه باید اندکی مواد غیر اختصاصی از نوع آلومین ها که هم موجب تأخیر در جذب میشوند و هم بخلاف ارلاسل و سواد روغنی ایجاد تورم شدید و ناسور نمیکند اضافه شود و این مایه ها در گروه های کاملاً مشابه از نظر کمی و کیفی در جبهه درگیری بیماری وبا بر پایه روشهای مطالعات

صحرائی جدید ارزش یابی شوند ، همچنین مطالعات ایمنی شناسی بمنظور تعیین مقدار لازم مایه و تعداد تزریق و اثر تزریقیهای یادآور باید در این گروهها روشن شوند . چنین مطالعه که زیر نظر سازمان بهداشت جهانی وباهمکاری کشورهای مختلف انجام خواهد گرفت قطعاً به انتخاب مایه که در مایه کوویهای دسته جمعی ضدوبا نتیجه رضایت بخش بدهد منتهی خواهد گردید .

## REFERENCES

- 1) Aswami, S. N. & Rao, S. S. (1962) - Indian J. Microbiol., 2, 51, 55.
- 2) Bhatia, A.L. & al. (1964) - Indian J. Med. Res. 52, 831.
- 3) Burrows, W. & al. (1947) - J. Infect. Dis., 81, 157.
- 4) Cvjetanovic, B. (1965) - proc. of cholera Res. Symposium Honolulu.
- 5) Delpy, L.P. (1963) - Bull. Org. Mond, Santé, 28, 369.
- 6) Freter, R. & Gangarosa, E.J. (1963) - J. Immunol., 91, 724.
- 7) Freter, R., Mondal, A., Shrivastava, O.L. & Sunderman, F.W. (1965) Am. J. Trop. Med., 14, 83.
- 8) Felsenfeld (1966) - Bull. Org. Mon. Santé, 34, 161.
- 9) Gallut, J. (1960) - Ann. Inst. Pasteur, 99, 28.
- 10) Gosh, S.N. & Mukherjee, S. (1960) - Ann. Biochem. Exp. Med., 20, 31.
- 11) Griffiths, J.J. (1942) - Publ. Helth. Rep. (Wash)., 57, 707.
- 12) Griffiths, J.J. (1944) - Publ. Helth. Rep. (Wash.), 59, 1374.
- 13) Husain, M.M.S. (1962) - J. Pak. Med. Ass., 12, 543.
- 14) Joo, I. & al. (1964) - Z. Immun. Allergie forsch, 127, 230.
- 15) Kant, L. (1951) - J. Trop. Med., 54, 223.
- 16) Landsteiner, K. & Levine, P. (1927) - J. Exp. Med., 46, 213.
- 17) Linton, R.W., Mitra, B.N. & Shrinastana, D.L. (1933) - Ind. J. Med Res. 21, Pages 749, 91, 379, 385.
- 18) Linton, R.W. & Mitra, B.N. (1934) - Ind. J. Med. Res., 22, 295.

- 19) Mirchamsy, H. & Taslimi, H. (1966) - Unpublished data.
- 20) Misra, S.B. & Shrivastava, D.L. (1960) - Ind. J. Med. Res., 48, 683.
- 21) Morgan, F.H. & al. (1960) - Am. J. Hyg., 70, 250.
- 22) Mukerjee, S. (1964) - Brit. Med. J., 2, 546.
- 23) Pittman, M. & Feeley, J.C. (1963) - Bull. Org. Mond. Santé, 28, 379.
- 24) Pustulova, M.L. (1963) - Z. Mikrobiol. (Mosk.), 40, 136 cited by Felsenfeld (Bull. WHO, 1966).
- 25) Ranta, L.E. & McCree, P. M. (1953) - Canad. J. Med. Sci., 31, 339.
- 26) Shrivastava, D.L. (1964) - Ind. J. Med. Res., 52, 817.
- 27) Sodhi, K. & al. (1961) - Indian J. Med. Res., 49, 388.
- 28) Sokhey, S.S. & Habbu, M.K. (1950) - Bull. Org. Mond. Santé, 3, 33, 43, 47.
- 29) Vella, E.E. (1963) - Brit. Med. J., 1, 1203
- 30) Watanabbe, Y. & Verwey, W.F. (1966) - Bull. Org. Mond. Santé, 32, 809.