

بررسی اثر گروه سنی زیر ۱۵ سال در ابتلا به وبا در طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۴ در ایران

دکتر حسین معصومی اصل^{۱*}، فلوشیپ فوق تخصصی عفونی کودکان؛ دکتر عبدالرضا استقامتی^۱، متخصص کودکان؛
دکتر بابک عشرتی^۲، اپیدمیولوژیست؛ دکتر سید محسن زهرائی^۱، متخصص بیماری‌های عفونی

۱. مرکز مدیریت بیماری‌ها، معاونت سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

۲. دانشگاه علوم پزشکی اراک

دریافت: ۸۶/۴/۲۱؛ بازنگری: ۸۶/۱۲/۲۸؛ پذیرش: ۸۷/۲/۸

خلاصه

هدف: مطالعات اندکی در زمینه تاثیر سن بر ابتلا به وبا در ایران و جهان وجود دارد. این مطالعه به منظور بررسی اثر سن به ویژه کودکان زیر ۱۵ سال بر ابتلا به وبا در یک دوره ده ساله (۱۳۷۵-۱۳۸۴) در ایران انجام گرفت.

روش مطالعه: در یک مطالعه مقطعی و بر اساس اطلاعات موجود در مرکز مدیریت بیماری‌ها جمعیت کشور و موارد مثبت گزارش شده وبا در این دوره ده ساله به دو گروه زیر ۱۵ سال و بالای ۱۵ سال تقسیم شده و میزان بروز در کل کشور و در هر دو گروه محاسبه شد. با استفاده از نرم افزار EP16 و SPSS خطر نسبی (Relative Risk) گروه سنی کمتر از ۱۵ سال نسبت به گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال در رابطه با ابتلا به وبا با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید. P Value کمتر از ۰/۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: نمودار بروز وبا در کشور دارای دو نقطه اوج یا اپیدمی در سال‌های ۱۳۷۷ و ۱۳۸۴ می‌باشد که میزان بروز به ترتیب ۱۵/۷ و ۱/۶۳ در یک صد هزار نفر بوده است. در سال‌های بین دو اپیدمی بروز وبا در گروه سنی کودکان زیر ۱۵ سال بیشتر از بالغین بوده و قرار گرفتن در گروه سنی زیر ۱۵ سال عامل خطر تلقی شده و خطر نسبی آن مثلاً در سال ۱۳۸۱ معادل ۴/۵۳ می‌باشد. اما در سال‌های اپیدمی گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال بیشتر مبتلا شده و خطر نسبی برای کودکان کمتر از یک محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: یکی از علل بروز اپیدمی‌های وبا در دوره های ۵-۶ ساله در کشور تغییرات ایمنی اجتماعی یا Herd immunity می‌باشد در سال‌های بین دو اپیدمی سابقه ایمنی اکتسابی نسبت به وبا در گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال برای آنها یک عامل حفاظت کننده است اما بتدریج در مدت چند سال رو به کاهش می‌گذارد و در سال‌های اپیدمی گروه سنی بالغین در مقایسه با کودکان بیشتر در معرض خطر هستند.

واژه‌های کلیدی: وبا؛ گروه‌های سنی؛ کودکان؛ اسهال

مقدمه

که این بیماری شدیداً تحت تاثیر توسعه اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی می‌باشد با توسعه کشور در سال‌های اخیر روند بیماری سیر نزولی داشته است^[۱]. مطالعه اپیدمیولوژی وبا نشان می‌دهد عوامل بسیار متعددی از جمله تغییرات آب و هوا، حرکات جمعیتی و جابجائی آن، دسترسی به آب سالم بهداشتی، دفع بهداشتی فاضلاب، مشکلات فرهنگی و ورود و خروج اتباع خارجی و الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی در بروز آن نقش دارند^[۲-۵]. متغیرهای مربوط

بیماری وبا از بیماری‌های مهم اندمیک ایران است که همه ساله مواردی از آن در کشور گزارش می‌شود اطلاعات موجود در مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت که از سال ۱۳۴۴ ثبت شده است نشان می‌دهد هر ۵-۶ سال بیماری بصورت اپیدمی در سراسر کشور دیده می‌شود و در بین این سال‌ها در مناطق خاصی بویژه استان سیستان و بلوچستان به صورت کانونی بروز می‌کند. از آنجا

محاسبه گردید. برای محاسبه خطر نسبی (Relative Risk) قرار گرفتن در گروه سنی زیر ۱۵ سال به عنوان عامل خطر تلقی شده و با استفاده از جدول دو در دو و نرم افزار SPSS و EP16، خطر نسبی برای هر کدام از سال‌ها با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید. P-Value کمتر از ۵٪ ($P > 0.05$) معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اپیدمی بزرگ سال ۱۳۷۷ با بروز ۱۵/۷ در یکصد هزار نفر و ابتلا ۹۷۵۲ نفر و اپیدمی بعدی با شدت کمتر در سال ۱۳۸۴ با ابتلا ۱۱۳۳ نفر و با بروز ۱/۶۳ در یکصد هزار نفر اتفاق افتاده است (جدول ۱).

میزان بروز بیماری وبا در گروه سنی زیر ۱۵ سال نشان داد در ده سال گذشته، این میزان به غیر از سال‌های ۱۳۷۷ و ۱۳۸۴ (سالهای اپیدمی) در بقیه سال‌ها بیشتر از گروه سنی بالای ۱۵ سال بوده است (جدول و نمودار ۱). محاسبه خطر نسبی گروه سنی زیر ۱۵ سال نسبت به گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال با حدود اطمینان ۹۵٪ نشانگر آن است که گروه کودکان زیر ۱۵ سال در سال‌های اپیدمی (۱۳۷۷-۱۳۸۴) کمتر در معرض ابتلا به وبا بوده‌اند و این نسبت خطر کمتر از یک بود (جدول ۲).

در محاسبه خطر نسبی گروه سنی زیر ۱۵ سال نسبت به گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال در سال‌های بین دو اپیدمی نشان داد در تمامی این سال‌ها (به جز سال ۱۳۷۷ و ۱۳۸۴ که سال اپیدمی بوده است) گروه کودکان بیشتر در معرض خطر بوده‌اند و این نسبت بالاتر از یک است. این خطر در سال ۱۳۸۱ بیشترین میزان (۴/۵۳)

به شخص، شامل سن و جنس و شغل می‌باشند که بنظر می‌رسد مطالعات زیادی درباره تاثیر آنها صورت نگرفته است. آیا قرار گرفتن در گروه سنی خاصی می‌تواند به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به وبا محسوب گردد؟ زمانی که بیماری وبا برای اولین بار در یک جامعه به صورت اپیدمی ظاهر می‌شود همه گروه‌های سنی به بیماری وبا مبتلا می‌شوند اما در مناطقی که میزان بروز بیماری بالاست بالغین به دلیل کسب ایمنی در نتیجه تماس‌های مکرر با عامل بیماری کمتر به وبا مبتلا شده و در چنین مناطقی گروه سنی کودکان بیشتر در معرض ابتلا می‌باشند^[۱۲]. از عوامل موثر دیگر در ابتلا بالغین به بیماری کاهش اسیدیته معده به دلیل بیماری‌های گوارشی و مصرف آنتی اسید و فقر وعدم دسترسی به آب سالم آشامیدنی و غذای بهداشتی می‌باشند^[۹-۱۱].

ایمنی ناشی از بیماری وبا دائمی نبوده و به مرور زمان کاهش می‌یابد و فرد بعد از چند سال مجدداً به بیماری مبتلا می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر سن در ابتلا به وبا در طی ده سال گذشته در ایران (۱۳۸۴-۱۳۷۵) انجام شد.

مواد و روش‌ها

دریک مطالعه مقطعی و بر اساس داده‌های جمع آوری شده نظام مراقبت وبا جمعیت کشور در یک دوره ده ساله بین سال‌های ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۸۴ به دو گروه سنی زیر ۱۵ سال و بالای ۱۵ سال تقسیم گردید. سپس میزان بروز بیماری وبا در هر دو گروه سنی و در جمعیت کل کشور برای هر کدام از سال‌ها در یک صد هزار نفر

جدول ۱- میزان بروز بیماری وبا در کشور و در گروه‌های سنی بالا و پائین ۱۵ سال در ده سال گذشته (۱۳۷۵-۱۳۸۴)

سال	جمعیت کل کشور		جمعیت بالای ۱۵ سال		جمعیت زیر ۱۵ سال	
	جمعیت [‡]	تعداد مبتلایان به وبا	بروز*	جمعیت [‡]	تعداد مبتلایان به وبا	بروز*
۱۳۷۵	۶۰۰۵۵	۶۲	۰/۱	۳۶۳۵۰	۲۷	۰/۰۷
۱۳۷۶	۶۰۹۸۶	۱۱۱۴	۱/۸۳	۳۶۹۲۹	۳۸۸	۱/۱
۱۳۷۷	۶۱۹۴۹	۹۷۵۲	۱۵/۷	۳۷۵۲۹	۶۹۱۹	۱۸/۴
۱۳۷۸	۶۲۹۴۷	۱۲۴۵	۱/۹۸	۳۸۱۴۹	۵۶۸	۱/۴۹
۱۳۷۹	۶۳۹۷۹	۳۴۵	۰/۵۴	۳۷۷۹۱	۱۵۹	۰/۴۲
۱۳۸۰	۶۵۰۴۸	۱۰۵	۰/۱۶	۳۹۴۵۵	۴۶	۰/۱۲
۱۳۸۱	۶۶۱۵۳	۱۱۸	۰/۱۸	۴۰۱۴۳	۳۰	۰/۰۷
۱۳۸۲	۶۷۲۷۸	۹۶	۰/۱۴	۴۰۷۴۳	۲۵	۰/۰۶
۱۳۸۳	۶۸۴۲۲	۹۴	۰/۱۴	۴۱۵۵۴	۲۸	۰/۰۷
۱۳۸۴	۶۹۲۴۳	۱۱۳۳	۱/۶۳	۴۲۰۶۵	۹۵۱	۲/۲۶

[‡] جمعیت در ۱۰۰۰ ضرب شود

* میزان بروز در ۱۰۰۰۰۰ نفر

جدول ۲- میزان خطر نسبی گروه سنی زیر ۱۵ سال نسبت به بالای ۱۵ سال مبتلا به وبا در ده سال گذشته (۱۳۸۴-۱۳۷۵) در ایران

سال	گروه سنی کمتر از ۱۵ سال جمعیت*	تعداد بیمار	گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال جمعیت*	تعداد بیمار	P Value	حدود اطمینان ۹۵٪	میزان خطر نسبی Relative Risk
۱۳۷۵	۲۳۷۰۴	۳۵	۳۶۳۵۰	۲۷	<۰/۰۵	۳/۲۸ - ۱/۲۰	۱/۹۹
۱۳۷۶	۲۴۰۵۶	۷۲۶	۳۶۹۲۹	۳۸۸	<۰/۰۵	۳/۲۵ - ۲/۵۴	۲/۸۷
۱۳۷۷	۲۷۴۲۰	۲۸۳۳	۳۷۵۲۹	۶۹۱۹	<۰/۰۵	۰/۶۶ - ۰/۶۰	۰/۶۳
۱۳۷۸	۲۴۷۹۷	۶۷۷	۳۸۱۴۹	۵۶۸	<۰/۰۵	۲/۰۵ - ۱/۶۴	۱/۸۳
۱۳۷۹	۲۵۱۸۸	۱۸۶	۳۷۷۹۱	۱۵۹	<۰/۰۵	۲/۱۷ - ۱/۴۲	۱/۷۶
۱۳۸۰	۲۵۵۹۲	۵۹	۳۹۴۵۵	۴۶	<۰/۰۵	۲/۹۱ - ۱/۳۴	۱/۹۸
۱۳۸۱	۲۶۰۱۰	۸۸	۴۰۱۴۳	۳۰	<۰/۰۵	۶/۸۵ - ۲/۹۹	۴/۵۳
۱۳۸۲	۲۶۴۳۵	۷۱	۴۰۸۴۳	۲۵	<۰/۰۵	۶/۹۲ - ۲/۷۸	۴/۳۹
۱۳۸۳	۲۶۸۶۷	۶۶	۴۱۵۵۱	۲۸	<۰/۰۵	۵/۶۷ - ۲/۳۵	۳/۶۵
۱۳۸۴	۲۷۱۷۸	۱۸۲	۴۲۰۶۵	۹۵۱	<۰/۰۵	۰/۳۵ - ۰/۲۵	۰/۳۰

* جمعیت در ۱۰۰۰ ضرب شود

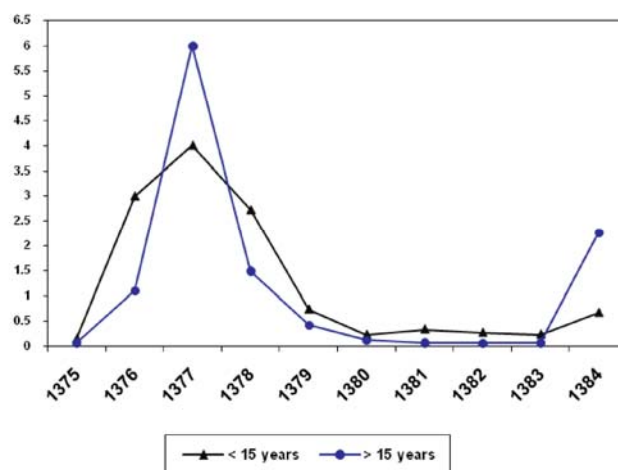
انجام شده، پاتوژن بیماری و بیولوژی و بیروکلرا کاملاً شناخته شده نیست و این باکتری در شرایط متغیر آب و هوایی قدرت بیماریزایی خود را حفظ می‌کند.

مطالعات اخیر تاثیر مثبت گرمی و شوری آب های ساحلی و افزایش دانسیته زئوپلانکتون ها را در بروز دوره های اپیدمی های وبا مطرح کرده اند. تاریخچه بیماری وبا نشان می دهد و بیروکلرا وارد هر جامعه ای که می شود در آنجا ماندگار شده و بصورت بیماری آندمیک در می آید و مطالعه اپیدمیولوژی آن نشان می دهد در هر جامعه ای که اندمیک شد هر ۵-۶ سال بصورت اپیدمی ظاهر می شود. مسلماً عوامل شناخته و ناشناخته فراوانی برای توجیه این پدیده وجود دارد که یکی از آنها وضعیت ایمنی فردی و اجتماعی حاصل از حضور این بیماری است.

برابر) و در سال ۱۳۷۹ کمترین میزان (۱/۷۶ برابر) بوده است (جدول ۲). میزان P در تمام موارد کمتر از ۰/۰۵ و معنی دار بوده اند.

بحث

بیماری وبا که هنوز یکی از مهم ترین مشکلات بهداشتی بویژه در مناطق کمتر توسعه یافته می باشد با شاه علامت اسهال حاد آبکی شروع شده که در صورت عدم درمان مرگ و میر بالایی دارد انتقال بیماری از راه مدفوعی- دهانی بوده و اغلب از طریق آب آلوده، غذای آلوده بویژه سبزیجات آبیاری شده با فاضلاب خام و تماس فرد به فرد و از طریق دست های آلوده منتقل می شود. علیرغم پیشرفت های



نمودار ۱- مقایسه میزان بروز بیماری وبا در گروه های سنی بالا و پائین ۱۵ سال در ده سال گذشته در ایران (۱۳۸۴-۱۳۷۵)

پوشش واکسیناسیون وبا در بالغین با کاهش بروز بیماری در کودکان کم سن وجود دارد که مربوط به افزایش ایمنی اجتماعی است^[۱۴]. مطالعه دیگری نشان داد از مهمترین اقداماتی که موجب کنترل بیماری‌های واگیر در سنگاپور شده است پوشش بالای واکسیناسیون و سطح بالای ایمنی اجتماعی حاصله است^[۱۵].

مطالعه حاضر به خوبی تاثیر ایمنی اجتماعی را در بروز دوره‌ای اپیدمی های وبا در ایران نشان می‌دهد. در سال‌های اپیدمی (۱۳۷۷ و ۱۳۸۴) گروه سنی بالای ۱۵ سال بیشتر مبتلا شده و قرار گرفتن در گروه سنی زیر ۱۵ سال حالت پیشگیرانه داشته و خطر نسبی آن کمتر از یک بود اما در سال‌های بین دو اپیدمی خطر نسبی برای کودکان بالا بوده و در سال‌های ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۸۳ به ترتیب ۴/۵۳ و ۴/۳۹ و ۳/۶۵ بود. می‌توان نتیجه گرفت گروه سنی زیر ۱۵ سال در سال‌های بین دو اپیدمی در معرض خطر بوده و شانس بسیار بیشتری از نظر ابتلا به وبا نسبت به بالغین داشته‌اند. همچنین می‌توان اظهار کرد که در مواقع بروز اپیدمی‌ها وضعیت ایمنی کودکان تغییر نمی‌کند. بلکه ایمنی بالغین که به مرور کاهش یافته آنها را در مقابل ابتلا به وبا حساس تر می‌کند. اما کاهش شدت اپیدمی سال ۱۳۸۴ نسبت به ۱۳۷۷ نشان دهنده تاثیر عوامل اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی در نتیجه پیشرفت و توسعه کشور و اجرای برنامه‌های بهداشتی و برقراری نظام مراقبت در کشور می‌باشد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد در سال‌های اپیدمی به دلیل کاهش تدریجی ایمنی اجتماعی (Herd Immunity) حاصله بدنیاال سابقه ابتلاء، بالغین بیشتر در معرض خطر می‌باشند اما در سال‌های بین دو اپیدمی گروه سنی کودکان بدلیل عدم سابقه تماس با بیماری، بیشتر در معرض خطر می‌باشند که تاثیر ایمنی اجتماعی را به عنوان یکی از عوامل موثر بر ابتلاء به وبا نشان می‌دهد.

ایمنی اجتماعی (Herd Immunity) به معنی ایمن شدن افراد و گروه‌های جامعه بدنیاال ابتلاء به بیماری و یا واکسیناسیون آن می‌باشد که می‌تواند علاوه بر اثر مستقیم حفاظتی بر روی مبتلایان و واکسینه شده‌ها بصورت غیر مستقیم (مثلا عبور آنتی بادی از مادر به فرزند) موجب حفاظت گروه‌های دیگر جامعه بشود. این ایمنی در بعضی بیماری‌ها طولانی مدت و در بعضی کاهش یابنده است. ایمنی حاصل از بیماری وبا چه بدنیاال ابتلاء و یا واکسیناسیون چندان طولانی نبوده و به مرور زمان کاهش می‌یابد می‌توان نتیجه گرفت یکی از مهم ترین علل بروز دوره‌ای اپیدمی‌های وبا در یک جامعه کاهش تدریجی ایمنی اجتماعی می‌باشد که با گذشت زمان اکثریت جامعه نسبت به بیماری حساس تر می‌شوند^[۲]. وقتی بیماری وبا برای اولین بار وارد یک جامعه می‌شود همه گروه‌های سنی در معرض خطر بوده و به بیماری مبتلا می‌شوند^[۲]. اما در مناطقی که بیماری اندمیک است و بالغین دارای درجاتی از ایمنی نسبت به وبا هستند گروه سنی کودکان بیشتر در معرض خطر هستند چرا که سابقه تماس قبلی در آنها کمتر است با این حال کودکان زیر ۲ سال بدلیل تغذیه با شیر مادر بسیار کمتر به وبا مبتلا می‌شوند و در تمام جوامع تغذیه با شیر مادر به عنوان مهم ترین راهکار پیشگیرانه در نظر گرفته می‌شود^[۶-۲]. در سال‌های بین دو اپیدمی در جوامع اندمیک وبا بالغینی که بیمار می‌شوند اغلب بدلیل عوامل خطر متعدد از قبیل بیماری‌های گوارشی و کاهش اسیدیته معده، نقص ایمنی، فقر و سوء تغذیه می‌باشد^[۷-۱۰].

در یک کارآزمایی تصادفی شده گروه بزرگی به تعداد ۸۹۵۹۶ نفر از کودکان بزرگتر و زنان بنگلادشی با واکسن خوراکی کشته شده وبا واکسینه شدند. یک سال بعد مشخص شد بروز بیماری وبا در کودکان زیر دو سال در جامعه واکسینه شده در مقایسه با گروه کنترل از ۱۸/۹ به ۸/۶ در هزار نفر کاهش یافت. بنابراین واکسیناسیون کودکان بزرگتر و زنان علاوه برافزایش ایمنی بصورت مستقیم در گروه واکسینه شده موجب افزایش حفاظت و ایمنی اجتماعی در کودکان زیر دو سال واکسینه نشده به صورت غیر مستقیم می‌شود^[۱۱-۱۳]. در یک مطالعه مشابه دیگر در بنگلادش در بین سال‌های ۱۹۸۵-۱۹۹۰ مشخص شد یک رابطه بین افزایش

The Effect of Age Group under 15 Years on Cholera Morbidity during the Past 10 Years in Iran (1996-2005)

Hossein Masoumi-Asl^{*1}, MD, Fellowship in Pediatric Infectious Disease;
Abdoreza Esteghamati¹, MD, Pediatrician; Babak Eshrati², MD, Epidemiologist;
Seyed Mohsen Zahraei¹, MD, Infectious Disease Specialist

1. Center for Disease Control, Ministry of Health, Tehran, IR Iran

2. Arak University of Medical Sciences, Arak, IR Iran

Received: 10/07/07; Revised: 17/03/08; Accepted: 27/04/08

Abstract

Objective: The study of the effect of age, especially children under 15 years, on cholera morbidity during a period of ten years (1996-2005) was carried out in Iran. There are no other studies on this topic in Iran and other countries.

Methods: In this cross sectional study, we used cholera surveillance data collected in Center for Disease Control. All cholera cases were divided into two groups: under 15 years and above 15 years. Incidence rate of cholera per 100000 was calculated in total population and the two mentioned groups during 10 years. The relative risk of less than 15 year-olds group to above 15 year-olds was calculated with 95 % CI for 10 years by EPI6 and SPSS software.

Findings: The trend of cholera incidence during the past 10 years shows two epidemic peaks in 1998 and 2005 by the rate of 15.7 and 1.63 per 100000, respectively. During the year with no epidemic and the years between two peaks, the age group under 15 year-olds was more affected with significant relative risk. For example, in 2001 this rate was 4.53. So, we can consider this age group as a risk factor to cholera morbidity. The age group of above 15 year-olds was more affected to cholera during epidemic years (1998, 2005) and relative risk was less than one. So, the age was protective on cholera morbidity for children in these years.

Conclusion: One of the most important causes of periodic cholera epidemics every 5-6 years is changing of herd immunity. During the years between two epidemics adults have sufficient immunity and children are more affected because of first exposure and less immunity. With reduced herd immunity epidemics occur. We recommend continuing and strengthening of cholera surveillance system for detection of epidemics and treatment of highly sensitive age groups.

Key Words: Cholera; Iran; Age group; Children; Diarrhea

REFERENCES

1. Masoumi-Asl H, Goya MM, Zahraei M, et al. Survey of cholera epidemic in Iran during Summer 2005. *Iranian J Pediatr*. 2005;15(Suppl 1):77.
2. Global task Force on Cholera Control. Guidelines for Cholera Control. Geneva; World Health Organization Publication. 2002; Pp:21-4.
3. World Health Organization. Cholera 2005, Weekly Epidemiological record. 2006;31:297-308. Available at: www.who.int/wer/2006/wer8131.pdf. Access date: Aug 2006.

*** Correspondence Author;**

Address: Center for Disease Control, Ministry of Health, No 68, Iranshahr Ave, Tehran, IR Iran

E-mail: dr_masoumiasl@yahoo.com

4. Ryan ET, Dhar U, Khan WA, et al. Mortality, morbidity and microbiology of endemic cholera among hospitalized patients in Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 63(1-2):12-20.
5. Singh J, Sachdeva V, Bhatia R, et al. Endemic cholera in Delhi, 1995: analysis of data from a sentinel center. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1998;16(2):66-73.
6. Glass RI, Becher S, Huq MI, et al. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966- 1980. *Am J Epidemiol.* 1982;116(6):959-70 .
7. Weil O, Berche P. The cholera epidemic in Ecuador: towards an endemic in Latin America. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992;40(3):145-55.
8. Mc Cormack WM, Mosley WH, Fahimuddin M, et al. Endemic cholera in rural East Pakistan. *Am J Epidemiol.* 1969; 89(4):393- 404
9. Stoll BJ, Glass RT, Huq MI, et al. Surveillance of patients attending a diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. *Br Med J.* 1982;285(6349):1185-8.
10. Guideline for Cholera Control. Geneva; World Health Organisation Publication. 1993; Pp:2-12
11. Ali M, Emch M, von Seidlein, et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet.* 2005;366(9479):44-9.
12. Ali M, Emch M, Yunus M, et al. Vaccine protection of Bangladeshi infants and young children against cholera: implications for vaccine deployment and person-to-person transmission. *Pediatr Infec Dis J.* 2008;27(1):33-7
13. Von Seidlein L. Vaccines for cholera control: Does Herd Immunity Play a Role? *PloS Med.* 2007;4(11):e331
14. Emch M, Ali M, Park JK, et al. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. *Int J Epidemiol.* 2006; 35(4):1044-50.
15. Goh KT. Imported communicable diseases in Singapore. *Ann Acad Med Singapour.* 1984; 13(2):127-35.