

## اثرات کشنده زهر دیفتری

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۴ ، صفحه ۳۳۰ ، ۱۳۵۲

دکتر ایرج ضمیری \*

برای مطالعه اثر کشنده زهر دیفتری ، باید اول ماده مؤثر زهر را از مواد دیگر جدا و بعد اثر آن را بر حیوانات، بر نسخ و یا بر سلول‌ها و یا بر سلول‌های کشت مطالعه کرد . در مطالعات خود باید توجه به اثر زهر بر دیواره سلول و بر اجزاء مختلف داخل سلول و یا بر خواص فیزیولوژیک آن بکنیم و همچنین ببینیم که آیا اثر مخصوصی بر بعض سلول‌ها، مثلاً سلول‌های عصبی، دارد و یا اثرش بر تمام سلول‌های کسان است و یا آنکه شدت اثر آن نسبی است.

### ۳- اثر زهر دیفتری بر انسان

مشاهدات بالینی اثر دیفتری بر انسان از سه جنبه عفونت، تحقیقی و اتفاقی و طبیعی بوده است. از ۱۹۱۹ تا ۱۹۴۸ میلادی در ممالک آمریکا (ایالات متحده)، بلژیک، آلمان، روسیه، ایتالیا و ژاپن هزار تا هزار پانصد تن در اثر تزریق T.A.M. و Anatoxin APT و یا APT به مرض دیفتری مانندی دچار و بیش از ۱۴۶ تن هلاک شدند (ده درصد).

اگر مشاهدات بالینی اتفاقات ذکر شده را با حال بیماران مبتلا به دیفتری مقایسه کنیم برایمان روش می‌شود که سبب ظهور آثار مرض، زهر دیفتری می‌باشد . با تزریق واکسنی که در آن مقدار زیادی زهر دیفتری (زهر تنبیه نیافته) موجود بود در محل تزریق درد و سوزش و تورم زیادی پدیدار شد و بعداز مدتی این تورم به بقیه دست و شانه و گردن گسترش یافت . حجم دست بدرو یا سمه برابر حجم اول رسید . دو روز بعد تناول بزرگی در محل تزریق پیدا شد و عاقبت به قاترا یا تبدیل گردید . از لحاظ عمومی اول تهوع و استفراغ دست داد و عاقبت بیوست طولانی پیش آمد.

۱- مقدمه: نظریه وجود زهر دیفتری را لوفلر Loeffler در سال ۱۸۸۴ میلادی پیشنهاد کرد (۹) و چهار سال بعد در ۱۸۸۸ روی Yersin روش موفق شد که زهر دیفتری را از میکر بش جدا کرده با تزریق آن به خوک‌هندی سبب مرگ آن شوند و نظریه لوفلر را ثابت کنند (۱۰). در همان اوان نظریه اینمی بخشیدن بر ضد دیفتری مورد توجه پزشکان و محققین قرار گرفته بود . در اوائل برای اینمی بخشیدن مقدار بسیار کمی از زهر را مکرراً تزریق می‌کردند تا اینمی پدید آید ولی این روش با خطرات واضح آن مورد علاقه واقع نشد و ناچار برای حل این مشکل روش‌های دیگری پیش‌گرفته شد، از جمله با حرارت دادن زهر و یا مخلوط کردن آن با پادزه ر قوای کشنده زهر ازین پرده شد، در صورتیکه خاصیت اینمی بخشیدن آن بهمان حال باقی ماند. امروزه با استفاده از فرمالین Formalin زهر دیفتری را به توکسید Toxoid تبدیل کرده از آن برای پدید آوردن اینمی استفاده و به اطفال و یا بزرگان، تزریق می‌کنیم.

۲- قوای کشنده زهر دیفتری  
زهر دیفتری از لحاظ قدرت کشنده کی در ردیف چهارم زهرهای می‌کری است (جدول بیک) (۱۱) میلی گرم آن کافی است که انسانی را بکشد، در حقیقت ۱۰ میلی گرم زهر دیفتری میتواند تمام اهالی اصفهان را ازین پرداز! دلیل کشنده کی بیشتر زهرهای کزاوی و تولیسم Botulism آن است که این زهرهای اثر مخصوصی بر سیناپس‌های اعصاب دارند (۱۰) در صورتیکه زهر دیفتری زهر عمومی است یعنی به دیواره سلول‌های مختلف بدن چسبیده بعضی از آن‌ها را از بین می‌برد .

در آن است که در مایع تزریق شده مقداری میکروب زنده دیفتری و مقداری زهر آن موجود باشد. زهر تزریق شده باعث مرگ سلولهای ناحیه تزریقی شده و سبب پیدایش محیط مناسبی برای رشد و نوموپیکرها و ترشح زهر گشته آنها میشود که جذب بدن شده و اثر عمومی خواهد داشت. مدت کوتاهی بعد از تزریق مایع آزمایشی، محل تزریق متورم و ماده ژلاتینی در آن ناحیه پیدا می‌گردد و مدار آن غدد لنفاوی بزرگ تر و رگ‌ها پر خون ترمی شود. در ماهیچه‌های دیواره شکم خونریزی پیدید می‌آید و مقدار زیادی لوکوسیت در این ناحیه پیدا میشود. عاقبت روده‌های این حیوان متورم و غدد آدرنال بزرگ‌تر و دچار خونریزی می‌شود و این از علائم اصلی اثر زهر دیفتری است. بهنگام زهر خونی حاد Acute toxæmia از جمله تغییرات اولیه، تورم مویرگها و ماهیچه قلب و پیدایش سلولهای چربی است و گاهی بعد از خونریزی این نسج به فساد تدریجی دچار degeneration گلbulهای چربی دار Fatty degeneration میشود. اگر زهر دیفتری را منقیماً در ماهیچه قلب تزریق کنیم سلولهای آن اول متورم سپس چارفсад چربی دار و نکروز Necrosis می‌گردد. آثاری که ذکر شد در حیوان آزمایشی مشاهده می‌گردد همانند روندهایی است که در انسان مبتلا دیده می‌شود.

قبل از آنکه اثر زهر دیفتری بر اعصاب ظاهر شود (۱۴) خون هندی در اثر از کار افتادن ماهیچه قلب میمیرد. ولی اگر مقدار میکروب وزهر تزریقی آنقدر (کم) باشد که حیوان برای مدتی بیش از پانزده روز زنده بماند فلاح اعصاب ظاهر میشود.

حساسیت خرگوش نیز مانند خون خون هندی است ولی چون خون خون هندی کوچک‌تر و از لحاظ نگهداری و مخراج ارزان‌تر است، بیشتر از خون هندی در ای آزمایش استفاده می‌کنیم. مگوگر به نیز به زهر دیفتری حساس‌اند و در اثر زهر تزریق شده میمیرند. هر چند از آزمایش‌های مختلف باین نتیجه رسیده‌ایم که دستگاه تنفسی شمپانزه مقاومت مخصوصی به میکروب دیفتری دارد ولی سلولهای کشت اقسام دیگر میمون به زهر دیفتری حساس‌میباشند. در میان حیوانات آزمایشی موش و موش صحرائی مقاومت مخصوصی دارند و برای کشتن موش ۶۰ تا ۱۰۰ برابر و برای کشتن موش صحرائی ۳ تا ۴ هزار بر ابر زهری که خون هندی رامی کشد، لازم است. بعداً خواهیم دید که مقاومت موش و موش صحرائی معمول خاصیت دیواره سلولهای آن‌هاست که ملکولهای زهر را جذب نمی‌کند.

##### ۵- اثر زهر دیفتری بر نسج‌ها

چنانچه در بالا ذکر شد تفاوت مهم بین زهر دیفتری و زهر میکربهای کزان و بوتولینوس Botulinus در این است که این دو

درجه حرارت مریض به ۳۹۶ درجه سانتیگراد و سر بان قلب به ۱۳۰ تا ۱۵۰ در دقیقه رسید. در ادرار آلبومن پیدا شد و تعداد لوکوسیت‌ها به ۱۲ تا ۱۴ هزار رسید. اثرات نامطلوب زهر بر قلب مریض در طی هفته دوم، بصورت شدت شربان و یانا مرتب بودن آن پدیدار شد و در بعضی‌ها تا عفته دهم بعد از تزریق طول کشید.

در اواسط هفته سوم اثرات عصبی آن پدیدار شد. اول ماهیچه‌های داخلی چشم و Muscles of accommodation دهان و ماهیچه‌های تنفسی و ماهیچه‌های خارجی چشم و عاقبت ماهیچه‌های دیگر از کارافتادند. عموماً ماهیچه‌های منبسط کننده Extensor زودتر تحت تأثیر قرار گیرند.

دوره نقاوت بعضی‌ها حتی تا پنج ماه‌طول کشید و اکثر مرگ‌های پیدا شده در اثر اعصاب ماهیچه‌های تنفسی و یامیو کار دیگر بود. این مشاهدات بالینی که در اثر تزریق اشتباہی زهر دیفتری و پروره عرض شده دیفتری میباشد فرضیه اثر زهر دیفتری را ثابت کرده و جای هیچ گونه شکی باقی نمیگذارد (هر چند یکی دونفر از محققان سالخوردۀ هنوز در بی آنند که به اهمیت وجود میکروب دیفتری در خون واقع شوند!!).

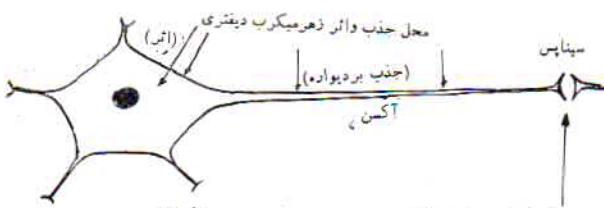
یکی از انکات‌مهمی را که تزریق اشتباہی زهر هویدا کرد، پیدایش پرده کاذب در گلو و برلوزتین بود و ثابت کرد که: زهر دیفتری اثر مخصوصی برای نسخه دستگاه تنفسی دارد و پیدایش پرده کاذب در اثر عمل نامطلوب زهر دیفتری میباشد نه میکروب آن!

##### ۶- اثر زهر دیفتری بر حیوانات آزمایشی :

حساسترین حیوان آزمایشی که از اوائل دوران تجسسات پزشکی مورد استفاده قرار گرفته خون هندی است. این حیوان حساسیت مخصوصی به زهر دیفتری دارد و از این لحاظ حساسیتش شبیه حساسیت سلولهای انسانی میباشد.

برای دریافت توانایی ترشح زهر توسط میکروب دیفتری کشت میکروب را، همراه با مقدار مایعی که در آن کشت شده (که دارای مقدار زهر ترشح شده است) بزرگ پوست ناحیه شکم خون هندی ۲۵۰ گرمی تزریق می‌کنیم. عموماً در ۲۴ ساعت اول، حیوان در اثر زهر میمیرد. گاهی این مدت به ۹۶ ساعت و با بیشتر نیز میرسد. هر چند که مدت کوتاهی بعد از تزریق، تعداد میکر بهای تزریق شده، به مقدار منابهی کم میشوند ولی اثر گشته زهر تزریق شده سبب مرگ سلولهای حیوان می‌شود و فرست رشد و مخصوصاً ترشح زهر به میکر بهای باقی مانده می‌دهد که عاقبت حیوان را میکشد.

چنانچه یکی از محققان (۱) نشان داده، صحت این آزمایش



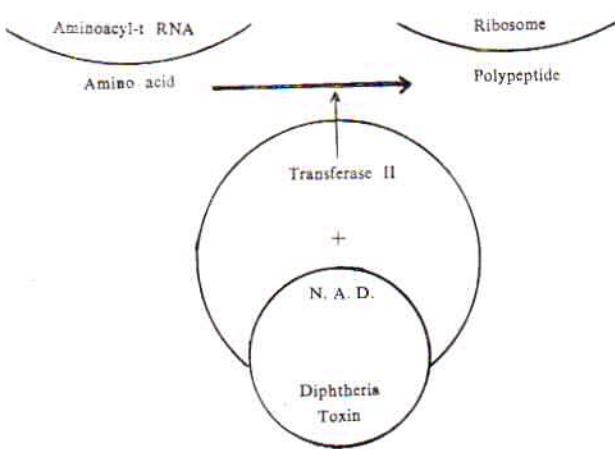
شکل ۱- نمودار اثر زهر دیفتری بر واکنش داخل سلوالی

مقدار زهری که یک انسان را میکشد	
۰/۰۰۰۶۸ میلی گرم	زهر کراز
» ۰/۰۰۰۶۸	زهر باولوژم
Cl. botulinus	
» ۰/۰۰۰۶۸	زهرمیکرب دیسترنی
Sh. dysenteriae	
» ۰/۰۳۴	زهر دیفتری
» ۶۵۰	اندotoکسین
	Endotoxin

جدول ۱- مقدار زهرهای مختلف که انسان را میکشد

مقدار زهر M.L.D. در هر میلی لیتر	انواع سلوالهای گشته شده
۰/۰۰۰۳	سلوالهای انسانی
۰/۰۰۰۳	» خوک هندی
۰/۰۰۲	سلوالهای سرتانی
۰/۰۰۲	» خرگوش
۰/۰۰۲	» سگ
۰/۰۲	سلوالهای جنینی جوجه
۲۰	سلوالهای کله موش
۲۰ هم MLD	سلوالهای نسج‌های دیگر موش
کافی نیست	سلوالهای موش صحرائی

جدول ۲- حساسیت سلوالهای مختلف به زهر دیفتری



جدول ۳- نمودار اثر زهر دیفتری بر واکنش داخل سلوالی

زهر اثر مخصوصی بر واکنش‌های بین سلوالی (سیناپس‌ها) سلوالهای عصبی دارد و مستقیماً سبب مرگ سلوال نمی‌شوند و یا بر بافت‌های دیگر اثر ندارند. درصورتیکه زهر دیفتری، هرچند اثر بیشتری بر ماهیجه قلب و سلوالهای عصبی دارد، بر واکنش‌های داخل سلوالی مؤثر ممی‌باشد و اصلاً اثری بر واکنش‌های بین سلوالی ندارد.

بهنگام عفونت، غدد لنفاوی گردند و گلومتمورم و پراز ماده فیبرینی Fibrinous exudate می‌شود. فیبرین را حقیقت میتوان در سینوسهای این غدد دید. برخلاف نظر بعضی این تغییرات معلوم اثر مستقیم زهر دیفتری است و نه میکروب آن.

زهر دیفتری بر سلوالهای دبوی نیز اثر دارد ولی بیشتر تغییرات در اثر عفونت ثانوی است که در نتیجه از کارافتادن دستگاه تنفسی وجود می‌آید.

قلب : اثر زهر دیفتری بر قلب به نوع است : ۱- بعضی مواقع اثر زهر چنان حاد (Acute toxic effect) است که هیچ‌گونه مداوای فایده ندارد و بعداز چند روزی قلب از کار افناهه مرگ فرامی‌رسد. ۲- یا بعداز هفته‌اول علاج می‌کاردیت Bundle branch block پدیدار می‌گردد و دراین مواقع احتمال بهبود مریض پیش از مورد مسمومیت حاد می‌باشد. ۳- یا آنکه علامت قلبی خیلی دیرتر از هفته اول ظاهر می‌شود. اثر آسیبی آن یک تواخت نیست. گاهی در ماهیجه قلب تغییرات زیادی دیده شده و گاهی هر چند تغییرات ظاهری کم است ولی نمودار فیزیولوژیک آن بسیار و با انواع مختلفی باشد. دو تغییر آسیبی که دیده می‌شوند یکی پریدار شدن قطره‌های چربی Fatty infiltration و دیگری فساد تدریجی Hyaline degeneration است.

اعصاب : اعصاب بیش از بیست درصد بیماران مبتلا به دیفتری تحت تأثیر زهر دیفتری قرار گرفته‌اند چار نویت پیرامونی Peripheral neuritis می‌گردد. الیاف اعصاب ماهیجه‌های از کارافتاده متورم و دیواره خارجی Medullary sheath عصب پرازگلبول‌های رین و درشت می‌شود. گاهی در آکسن Axone عصب نیز این تغییرات بوجود می‌آید.

تغییرات عوقتی نیز در شاخه‌های جلویی غده عصبی ستون فقرات Anterior horn cells نیز دیده شده است، بعضی‌ها این تغییرات عصبی را نویت بالارونده Ascending neuritis میدانند. دراین موارد در ماهیجه‌های از کار افناهه هیچ گونه تغییر اصلی (فعال) دیده نمی‌شود و دلیل تغییرات ظاهری که تساکنون دیده عدم استفاده از ماهیجه در دوره طولانی مقاومت است.

خود را بر سلول ظاهر کند (۱۳ و ۱۵) اما اگر زهر دیفتری را روی کشت سلولهای مقاوم (مثل اسلولهای موش صحرائی) بریزیم می‌بینیم که ملکولهای زهر بدیواره آن سلولها نمی‌چسبند. شاید این خاصیت باشد که بدان‌ها نیروی مقاومت میدهد.

۷- اثر زهر دیفتری بر دیواره سلول و ساختمان سلول و واکنش‌های فیزیولوژیک

نخستین اثر زهر دیفتری بر سلولهای کشت شده بن‌چیده شدن تارچه‌های سلول (cell processes) است بعداً سلول‌ها شکل اولیه خود را از دست داده، گرد می‌شوند. دیواره سلول قطعه قطعه، سیتوپلاسم کم کم بر چیده و سلول‌های کشت شده که تا کنون به جدار لوله کشت چسبیده بود از آن جدا می‌شود. در ظرف ۲۴ ساعت بعداز اضافه کردن زهر به مایع کشت، ۵۰ تا ۷۵ درصد سلولها بدین نحو از بین میروند.

محققان نشان داده‌اند يك ملکول زهر دیفتری کافی است که سبب مرگ سلول کشت مانند Hela، که از لحاظ حساسیت در گروه دوم (جدول ۲) است، شود. خاصیت جذب ملکولهای زهر بدیواره سلول بدان سبب است که در بعضی نواحی دیواره سلول قوه جاذبه مثبتی موجود است که زهر را به خود جذب می‌کند. این خاصیت در سلولهای مقاوم موجود نیست و اگر از موادی که در واکنش‌های فیزیولوژیک اثر می‌کنند، برای بدن به اثر مخصوص زهر استفاده کنیم می‌بینیم که (اول) تنفس واکسیداسیون سلول تحت تأثیر زهر واقع نمی‌شوند و (دوم) Glycolysis و سیستم تولید پروتئینی تحت تأثیر واقع شده واز کار می‌باشند و (سوم) در عصادرهای سلولی Cell extracts زهر دیفتری بر آنزیم II Transferase اثر واز این راه از تولید پروتئین جلوگیری می‌کند و (چهارم) این اثر بسبب بستگی NAD و زهر دیفتری است که کمپلکس complex درست می‌کند که از هم جدا شدن نیست و این کمپلکس به آن‌زیم ترانسفر ازو پیوسته آن را از فعالیت باز میدارد (۱۱ و ۱۵). جدول سوم اثر زهر دیفتری را در تولید پروتئین نشان میدهد.

۸- اثر زهر آگامینی فاکتور کورد Cord Factor - ماده‌ای را بنام

Trehalose-6'-Dicorynomycolate می‌باشد، میتوان از میکروب دیفتری جدا کرد (۸).

این ماده بر سلولهای جگر موش که مقاومت مخصوص در مقابل زهر دیفتری نشان می‌دهد اثر کرده بعداز مدتی باعث از هم باشیده شدن میتوکندریهای این سلولها شده از تنفس و واکنش‌های دیگر آن جلوگیری می‌کند. این ماده‌چه از لحاظ ساختمان شیمیائی و چه از طریق عمل، شباهت زیادی به فاکتور کورد میکروب سل دارد. این یکی از دلائل مختلفی است که عددی از دانشمندان را معتقد

غدد آدرالیا- متأسفانه برای تغییرات این غدد گزارش‌های زیادی در دست نیست ولی آنچه معلوم است این غدد نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد و مطالعه میکرنسکی نشان میدهد که سلولهای آن در هم ریخته است و در مویرگها ترمبوز و گاهی خونریزی‌های کوچکی در جسم این غده بوجود آمده است این عوارض با تغییراتی که در غدد آدرالیا خوب هندي دیده شده مطابقت می‌کند.

کلیه‌ها - در قسمت‌های مختلف کلیه، مخصوصاً در لولهای پیچیده convoluted tubules و بالولهای مستقیم ascending tubules و حتی در پوشش‌بندی بونه Bohman's capsule تغییرات مهمی مانند تورم سلول و یانکروز سلول و یاخونریزی دیده می‌شود و حتی در قسمت خارجی کلیه Cortex نیز تغییرات زیادی دیده می‌شود و ساختمان بافت آن بهم میریزد. بنابراین جای تعجب نیست که در ادار آلبوم و سلولهای مرده واژ هم پاشیده پدیدار شوند. این تغییرات چنانند که میتوان ضایعات کلیه را نفریت نامید.

چیز - سلولهای جگر نیز تحت تأثیر زهر دیفتری چهارآماس می‌گردند و در بعضی نقاط مخصوصاً نواحی اطراف سیاهرگ‌های Round Hepatic veins نکروز و رخدنه گری سلولهای گرد cell infiltration دیده می‌شود.

#### ۶- اثر زهر بر سلول‌ها

اگر روی کشت سلولهای انسان زهر میکرب کزان بریزیم تغییری (Cytotoxic effect) در این سلولها مشاهده نمیکنیم، یعنی زهر کزان اثر کشنده سلول ندارد و چنانچه ذکر شد اثرش بر واکنش‌های مابین سلولی (واکنش خارجی) است. ولی کشت سلولهای (مثل اکلیه) انسان و خرگوش و خوب هندي و سگ و میمون همگی تحت تأثیر زهر دیفتری واقع شده می‌برند. درصورتیکه سلولهای کشت شده موش و موش صحرائی در مقابله مقدار زیادی زهر مقاومت مخصوصی نشان میدهند. از آنچه گفته شد بدین نتیجه می‌سیم که حساسیت و یا مقاومت موجودات در اثر حساسیت و یا مقاومت سلولهای آنان است و همانطور که زهر دیفتری بر نسج‌های مختلف اثر زیان بخش دارد، بر کشت سلولهای این بافت‌ها نیز اثر کرده آنها را از بین می‌برد. اگر سلولهای جنینی این نسج‌ها را کشت کنیم همان حساسیت و یا مقاومت‌های اصلی را در آن‌ها می‌بینیم یعنی مقاومت و یا حساسیت سلول‌ها یکی از خواص ارثی آن‌ها است که تحت کنترل ژن Gene هایشان می‌باشد.

به دنبال این تحقیقات معلوم شده که هر چند در حدود ۳۰ ملکول زهر دیفتری بدیواره سلولهای حساس (مثل سلولهای کشتی خوب هندي) می‌چسبند ولی يك ملکول آن زهر کافی است که اثر کشنده

و بافت‌های دستگاه تنفسی اثر بیشتری دارد. اثر اصلی این زهر در واکنش‌های داخلی سلول و جلوگیری از تولید مواد پروتئینی و بالنتیجه، مرگ سلول است. دیواره سلولهای حساس دارای نقاط جاذبۀ مثبت میباشند که سبب جذب ملکول‌های زهر می‌شود. گرچه یک ملکول زهر سبب مرگ یک سلول می‌گردد ولی گاهی تا پنجاه ملکول زهر به دیواره سلول جذب می‌شوند. سلولهای حیوانات مقاوم قادر این نقاط جاذبۀ مثبت است.

کرده که سه گروه میکروب‌های میکوباكتری‌ها Mycobacteria و کورینوباكتری‌ها Corynebacteria و نوکاردياها Nocardia هم نزدیک هستند و باهم نسبت دارند (۲).

۹- نتیجه: در مقابل اثر کشنده زهر دیفتری، انسان و خوک‌هندی حساس ترین موجودات هستند. در صورتیکه موش صحرائی و موش بیش از دیگران مقاومت نشان میدهدند. زهر دیفتری بر بعضی نسخ‌ها (موجودات حساس)، مثلاً ماهیچه قلب، سلولهای عصبی

## REFERENCES:

- 1- AMIES, C.R. 1954. The Pathogenesis of Diphtheria. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 67, 25-41.
- 2- BARKDALE, LANE. 1970. *Corynebacterium Diphtheria* and its Relatives. *Bacteriological Reviews*, 38, 378-822.
- 3- BOWMAN, C.G. and BONVENTRE, P.F. 1969. Studies on the mode of Action of Diphtheria Toxin. *Journal of Experimental Medicine*, 659-674.
- 4 DUNCAN, J.L. and GROMAN, N.B. 1969. Activity of Diphtheria Toxin. II. Early Events in the Intoxication of HeLa Cells. *Journal of Bacteriology*, 98, 963-969.
- 5- GABLIKS, JANIS and SOLOTOROVSKY, M. 1962. Cell Culture Reactivity to Diphtheria, *Staphylococcus*. *Tetanus* and *E. Coli* Toxins. *Journal of Immunology*, 88, 505-512.
- 6- GABLIKS, JANIS and FALCONER, MARCIA. 1966. Interaction of Diphtheria Toxin with Cell Cultures from Susceptible and Resistant Animals. *Journal of Experimental Medicine*, 123, 723-732.
- 7- GOOR, R.S. and PAPPENHEIMER, A.M. 1967. Studies on the mode of Action of Diphtheria Toxin. III. Site of Action in cell Free Extracts. *Journal of Experimental Medicine*, 126, 899-912.
- 8- KATO, MASAHICO. 1969. Action of a Toxic Glycolipid of *Corynebacterium Diphtheria* on Mitochondrial Structure and Function. *Journal of Bacteriology*, 101, 709-716.
- 9- LOEFFLER, F. 1908. In *Bacteriology of Diphtheria*. Edited by Nuttal and Graham-Smith, Cambridge University Press.
10. MUELLER, J.H. and MILLER, P.A. 1953. Variable Factors Influencing the Production of Tetanus Toxin. *Journal of Bacteriology*, 67, 271-7.
- 11- PAPPENHEIMER, A.M. and BROWN, R. 1968. Studies on the mode of Action of Diphtheria Toxin. VI. Site of the Action of Toxin in Living Cells. *Journal of Experimental Medicine*, 127, 1073-1086.
- 12- ROUX, E. and YERSIN, A. 1888 Contribution à L'Étude de la Diphtérie. *Annales de L'Institut Pasteur*, II, 629.
- 13- SOUSA, C.P. and EVANS, D. G. 1957. The Action of Diphtheria Toxin on Tissue Cultures and its Neutralization by Antitoxin. *British Journal of Experimental Pathology*, 38, 644-649.
- 14- TASMAN, A., MINKENHOF, J.E., VINK, H.H., BRANDWIJK, A.C., SMITH, L. 1958. Importance of Intravenous Injection of Diphtheria Antiserum. *The Lancet*, i, 1299-1304.

۱۵- دکترا ارج ضمیری. سرم درمانی در دیفتری: مجله نظام پزشکی، سال دوم، شماره ۱۳۵، صفحه ۱۹۲۵