

## اثرات کشنده زهر دیفتری

دکتر ایرج ضمیری \*

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۳۰، ۱۳۵۲

برای مطالعه اثر کشندگی زهر دیفتری، باید اول ماده مؤثر زهر را از مواد دیگر جدا و بعد اثر آن را بر حیوانات، برنج و یا بر سلول‌های با بر سلول‌های کشت مطالعه کرد. در مطالعات خود باید توجه به اثر زهر بر دیواره سلول و اجزاء مختلف داخل سلول و یا بر خواص فیزیکولوژیک آن بکنیم و همچنین ببینیم که آیا اثر خصوصی بر بیض سلولها، مثلاً سلولهای عصبی، دارد و یا اثرش بر تمام سلولهای یکسان 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.، آناتوکسین Anatoxin و یا APT بمرض دیفتری ماندند 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 روشن میشود که سبب ظهور آثار مرض، زهر دیفتری میباشد. با تزریق واکسنی که در آن مقدار زیادی زهر دیفتری (زهر تغییر نیافته) موجود بود در محل تزریق درد و سوزش و تورم زیادی پدیدار شد و بعد از مدتی این تورم به بقیه دست و شانه و گردن گسترش یافت. حجم دست به دو یاسه برابر حجم اول رسید. دو روز بعد تا اول بزرگی در محل تزریق پیدا شد و عاقبت به قانقرا یا تبدیل گردید. از لحاظ عمومی اول تهوع و استفراغ دست داد و عاقبت پیوست 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 رو Roux و یرسین Yersin موفق شدند که زهر دیفتری را از میکروبش جدا کرده با تزریق آن به خوک هندی سبب مرگ آن شوند و نظریه لوفلر را ثابت کنند (۱۳). در همان اوان نظریه ایمنی بخشیدن بر ضد دیفتری مورد توجه پزشکان و محققین قرار گرفته بود. در اوائل برای ایمنی بخشیدن مقدار بسیار کمی از زهر را مکرراً تزریق می کردند تا ایمنی پدید آید ولی این روش با خطرات واضح آن مورد علاقه واقع نشد و ناچار برای حل این مشکل روشهای دیگری پیش گرفته شد، از جمله با حرارت دادن زهر و یا مخلوط کردن آن با پادزهر قوای کشنده زهر از بین برده شد، در صورتیکه خاصیت ایمنی بخشنده آن بهمان حال باقی ماند. امروزه با استفاده از فرمالین Formalin زهر دیفتری را به توکسین toxoid تبدیل کرده از آن برای پدید آوردن ایمنی استفاده و به اطفال و بزرگان، تزریق می کنیم.

### ۲- قوای کشنده زهر دیفتری

زهر دیفتری از لحاظ قدرت کشندگی در ردیف چهارم زهرهای میکروبی است (جدول یک) ۰/۳۴ میلی گرم آن کافی است که انسانی را بکشد، در حقیقت ۱۰ گرم زهر دیفتری میتواند تمام اهالی اصفهان را از بین ببرد! دلیل کشندگی بیشتر زهرهای کزاز و بوتولسم Botulism آن است که این زهرها 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 میکرب زنده دیفتری و مقداری زهر آن موجود باشند. زهر تزریق شده باعث مرگ سلولهای ناحیه تزریقی شده و سبب پیدایش محیط مناسبی برای رشد و نمو میکربها و ترشح زهر گشنده 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 بعد از آن غدد لنفاوی بزرگ تر و رگها پر خون تر می‌شود. در ماهیچه‌های دیواره شکم خونریزی پدید می‌آید و مقدار زیادی لوکوسیت در این ناحیه پیدا میشود. عاقبت روده‌های این حیوان متورم و غدد آدرنال بزرگ تر 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 چرکی است و گاهی بعد از خونریزی این نسج به فساد تدریجی دچار *degeneration* و در سلولهای قلب گلبولهای چربی دار *Fatty degeneration* ظاهر میشود. اگر زهر دیفتری را مستقیماً در ماهیچه قلب تزریق کنیم سلولهای آن اول متورم سپس دچار فساد چربی دار و نکروز *Necrosis* می‌گردد. آثاری که ذکر شد و در حیوان آزمایشی مشاهده می‌گردد همانند روند هائی است که در انسان مبتلا دیده می‌شود.

قبل از آنکه اثر زهر دیفتری بر اعصاب ظاهر شود (۱۴) خوک هندی در اثر ازکار افتادن ماهیچه قلب میمیرد. ولی اگر مقدار میکرب و زهر تزریقی، آنقدر (کم) باشد که حیوان برای مدتی بیش از پانزده روز زنده بماند فلج اعصاب ظاهر میشود.

حساسیت خرگوش نیز مانند خوک هندی است ولی چون خوک هندی کوچک تر و از لحاظ نگهداری و مخارج ارزان تر است، بیشتر از خوک هندی برای آزمایش استفاده می‌کنیم. مگ و گر به نیز به زهر دیفتری حساس اند و در اثر زهر تزریق شده میمیرند. هر چند از آزمایشهای مختلف بساین نتیجه رسیده ایم که دستگاه تنفسی شمشانزه مقاومت مخصوصی به میکرب دیفتری دارد ولی سلولهای کشت اقسام دیگر میمون به زهر دیفتری حساس میباشدند. 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 برابر زهری که خوک هندی رامی کشد، لازم است. بعداً خواهیم دید که مقاومت موش و موش صحرائی معلول 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 کزاز و بوتولینوس *Botulinus* در این است که این دو

درجه حرارت مریض به ۳۹ درجه سانتیگراد و صربان 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 ضربان و پانامرتب بودن آن پدیدار شد و در بعضیها تا هفته دهم بعد از تزریق طول کشید.

در اواسط هفته سوم اثرات عصبی آن پدیدار شد. اول ماهیچه‌های داخلی چشم *Muscles of accommodation* و بعد ماهیچه سقف دهان و ماهیچه‌های تنفسی و ماهیچه‌های خارجی چشم و عاقبت ماهیچه‌های دیگر از کار افتادند. معمولاً ماهیچه‌های منبسط کننده *Extensor* زودتر تحت تأثیر قرار میگیرند.

دوره نقاهت بعضیها حتی تا پنج ماه طول کشید و اکثر مرگ و میرها در اثر فلج اعصاب ماهیچه‌های تنفسی و سامیو کاردیت بود. این مشاهدات بسالینی که در اثر تزریق اشتباهی زهر دیفتری و بروز مرض شبه دیفتری میباشد فرضیه اثر زهر دیفتری را ثابت کرده و جای هیچ گونه شکی باقی نمیگذارد (هر چند یکی دو نفر ازه حقیقتاً سالخورده هنوز در پی آنند که به اهمیت وجود میکرب دیفتری در خون واقف شوند!!).

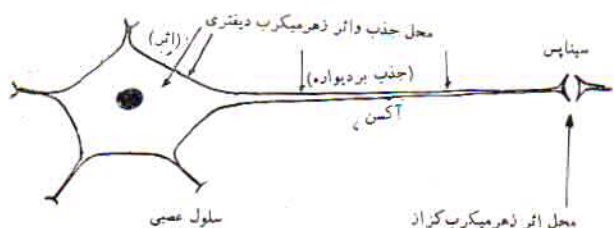
یکی از نکات مهمی را که تزریق اشتباهی زهر هویدا کرد، پیدایش پرده کاذب در گلو و برلوزتین بود و ثابت کرد که: زهر دیفتری اثر مخصوصی بر این ناحیه دستگاه تنفسی دارد و پیدایش پرده کاذب در اثر عمل نامطلوب زهر دیفتری میباشد نه میکرب آن!

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

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

برای دریافتن توانائی ترشح زهر توسط میکرب دیفتری کشت میکرب را، همراه با مقدار مایعی که در آن کشت شده (که دارای مقدار زهر ترشح شده است) بزیر پوست ناحیه شکم خوک هندی ۲۵۰ گرمی تزریق می‌کنیم. معمولاً در ۲۴ ساعت اول، حیوان در اثر زهر میمیرد. گاهی این مدت به ۹۶ ساعت و یا بیشتر نیز میرسد. هر چند که مدت کوتاهی بعد از تزریق، تعداد میکربهای تزریق شده، بمقدار ناابهی کم میشوند ولی اثر گشنده زهر تزریق شده سبب مرگ سلولهای حیوان می‌شود و فرصت رشد و مخصوصاً ترشح زهر به میکربهای باقی مانده می‌دهد که عاقبت حیوان را میکشد.

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



شکل ۱- نمودار اثر زهر میکروب کزاز و زهر میکروب دیفتری

مقدار زهری که يك انسان را میکشد	
۰/۰۰۰۰۶۸ میلی گرم	زهر کزاز
» ۰/۰۰۰۰۶۸	زهر یا تولیزم Cl. botulinus
» ۰/۰۰۰۰۶۸	زهر میکروب دیسنتری Sh. dysentriac
» ۰/۰۳۴	زهر دیفتری
» ۶۵۰	اندوتوکسین Endotoxin

جدول ۱- مقدار زهرهای مختلف که انسان را میکشد

انواع سلولهای کشته شده	مقدار زهر M.L.D. در میلی لیتر
سلولهای انسانی » خوک هندی	۰/۰۰۰۳ ۰/۰۰۰۳
سلولهای سرطان HeLa » خرگوش » سگ	۰/۰۰۳ ۰/۰۰۳ ۰/۰۰۳
سلولهای جنینی جوجه	۰/۰۳
سلولهای کلیه موش	۳۰
سلولهای نسج‌های دیگر موش سلولهای موش صحرائی	۳۰ MLD هم کافی نیست

جدول ۲- حساسیت سلولهای مختلف به زهر دیفتری

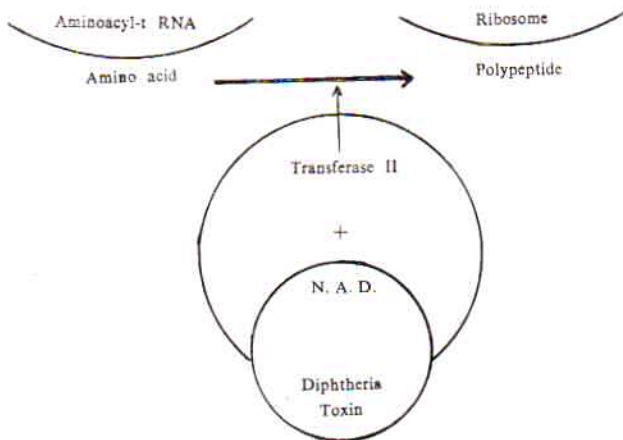
زهر اثر مخصوصی بر واکنش‌های بین سلولی (سیناپس‌ها) سلولهای عصبی دارند و مستقیماً سبب مرگ سلول نمی‌شوند و یا بر بافت‌های دیگر اثر ندارند. در صورتیکه زهر دیفتری، هر چند اثر بیشتری بر ماهیچه قلب و سلولهای عصبی دارد، بر واکنش‌های داخل سلولی مؤثر می‌باشد و اصلاً اثری بر واکنش‌های بین سلولی ندارد. بهنگام عفونت، غدد لنفاوی گردن و گلو متورم و پر از ماده فیبرینی Fibrinous exudate میشود. فیبرین را حتی میتوان در سینوسهای این غدد دید. برخلاف نظر بعضی این تغییرات، علول اثر مستقیم زهر دیفتری است و نه میکروب آن.

زهر دیفتری بر سلولهای ریوی نیز اثر دارد ولی بیشتر تغییرات در اثر عفونت ثانویه است که در نتیجه از کار افتادن دستگاه تنفسی بوجود می‌آید.

**قلب:** اثر زهر دیفتری بر قلب سه نوع است: ۱- بعضی مواقع اثر زهر چنان حاد (Acute toxic effect) است که هیچگونه مداوایی فایده ندارد و بعد از چند روزی قلب از کار افتاده مرگ فرامی‌رسد. ۲- با بعد از هفته اول علائم هیوکار دیت Bundle branch block پدیدار می‌گردد و در این مواقع احتمال بهبود مرض بیش از مورد مسمومیت حاد می‌باشد. ۳- یا آنکه علائم قلبی خیلی دیرتر از هفته اول ظاهر میشود. اثر آسیبی آن يك نسواخت نیست. گاهی در ماهیچه قلب تغییرات زیادی دیده شده و گاهی هر چند تغییرات ظاهری کم است ولی نمودار فیزیولوژیک آن بسیار به انواع مختلف می‌باشد. دو تغییر آسیبی که دیده میشوند یکی پدیدار 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 گرفته دچار نوریت پیرامونی Peripheral neuritis می‌گردد. الیاف اعصاب ماهیچه‌های از کار افتاده متورم و دیواره خارجی Medullary sheath عصب پر از گلبول‌های ریز و درشت می‌شود. گاهی در آکسن Axone عصب نیز این تغییرات به وجود می‌آید.

تغییرات عوقتی نیز در شاخه‌های جلویی غده عصبی ستون فقرات Anterior horn cells نیز دیده شده است، بعضی‌ها این تغییرات عصبی را نوریت بالارونده Ascending neuritis میدانند. در این موارد در ماهیچه‌های از کار افتاده هیچ‌گونه تغییر اصلی (فعال) دیده نمیشود و دلیل تغییرات ظاهری که تاکنون دیده شده عدم استفاده از ماهیچه در دوره طولانی نقامت است.



جدول ۳- نمودار اثر زهر دیفتری بر واکنش داخل سلولی

خود را بر سلول ظاهر کند (۱۳ و ۱۵) اما اگر زهر دیفتری را روی کشت سلولهای مقاوم (مثلاً سلولهای موش صحرایی) بریزیم می بینیم که ملکولهای زهر بدیواره آن سلولها نمی چسبند. شاید این خاصیت باشد که بدانها نیروی مقاومت میدهد.

#### ۷- اثر زهر دیفتری بر دیواره سلول و ساختمان سلول و واکنش های فیزیولوژیک

نخستین اثر زهر دیفتری بر سلولهای کشت شده بر چیده شدن تارچه های 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 بعد از اضافه کردن زهر به مایع کشت، ۵۰ تا ۷۵ درصد سلولها بدین نحو از بین میروند.

محققان نشان داده اند یک 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 می کند. این خاصیت در سلولهای مقاوم موجود نیست و اگر از موادی که در واکنش های فیزیولوژیک اثر می کنند، برای پی بردن به اثر مخصوص زهر استفاده کنیم می بینیم که (اول) تنفس و اکسیداسیون سلول تحت تأثیر زهر واقع نمی شوند و (دوم) Glycolysis و سیستم تولید پروتئینی تحت تأثیر واقع شده و از کار می افتند و (سوم) در عصاره های سلولی Cell extracts زهر دیفتری بر آنزیم Transferase II اثر و از این راه از تولید پروتئین جلوگیری میکند و (چهارم) این اثر بسبب بستگی NAD<sub>2</sub> و زهر دیفتری است که کمپلکسی complex درست می کند که از هم جداشدنی نیست و این کمپلکس به آنزیم ترانسفر آزدو پیوسته آن را از فعالیت باز میدارد (۱۱ و ۵) جدول سوم اثر زهر دیفتری را در تولید پروتئین نشان میدهد.

#### ۸- اثر زهر آگینی فاکتور کورد Cord Factor - ماده ای را بنام فاکتور کورد که ساختمان شیمیائی آن Dicoryn-6-6-Trehalose omycolate میباشد. میتوان از میکرب دیفتری جدا کرد (۸).

این ماده بر سلولهای جگر موش که مقاومت مخصوصی در مقابل زهر دیفتری نشان می دهد اثر کرده بعد از مدتی باعث از هم پاشیده شدن میتو کندری های این سلولها شده از تنفس و واکنش های دیگر آن جلوگیری می کند. این ماده چه از لحاظ ساختمان شیمیائی و چه از طریق عمل، شباهت زیادی به فاکتور کورد میکرب سل دارد. این یکی از دلایل مختلفی است که عده ای از دانشمندان را معتقد

غذ آدرنال - متأسفانه درباره تغییرات این غدد گزارشهای زیادی در دست نیست ولی آنچه معلوم است این غدد نیز تحت تأثیر قرار می گیرد و مطالعه میکروسکوپی نشان میدهد که سلولهای آن در هم ریخته است و درمویرگها تر و مپوز و گاهی خونریزی های کوچکی در جسم این غده بوجود آمده است این عوارض با تغییراتی که در غدد آدرنال خوک هندی دیده شده مطابقت میکند.

کلیه ها - در قسمت های مختلف کلیه، مخصوصاً در لوله های پیچیده کلیه convoluted tubules و بالوله های مستقیم - ascending tubules حتی در پوشینه بومن Bohman's capsule تغییرات مهمی مانند تورم سلول و یا نکر و سلول و یا خونریزی 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 ادراک آلبومن و سلولهای مرده و از هم پاشیده پدیدار شوند. این تغییرات چنانند که میتوان ضایعات کلیه را فریت نامید.

جگر - سلولهای جگر نیز تحت تأثیر زهر دیفتری دچار آماس می گردند و در بعضی نقاط مخصوصاً نواحی اطراف سیاهرگهای جگر Hepatic veins نکر و زورخنه گری سلولهای گرد Round cell infiltration دیده میشود.

#### ۹- اثر زهر بر سلولها

اگر روی کشت سلولهای انسان زهر میکرب کزاز بریزیم تغییراتی (Cytotoxic effect) در این سلولها مشاهده نمیکنیم، یعنی زهر کزاز اثر کشنده سلول ندارد و چنانچه ذکر شد اثرش بر واکنش های مابین سلولی (واکنش خارجی) است. ولی کشت سلولهای (مثلاً کلیه) انسان و خرگوش و خوک هندی و سگ و میمون همگی تحت تأثیر زهر دیفتری واقع شده میروند. در صورتیکه سلولهای کشت شده موش و موش صحرایی در مقابل مقدار زیادی زهر مقاومت مخصوصی نشان میدهند. از آنچه گفته شد بدین نتیجه میرسیم که حساسیت و یا مقاومت موجودات در اثر حساسیت و یا مقاومت سلولهای آنان است و همانطور که زهر دیفتری بر نسج های 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 مقاومت های اصلی را در آنها می بینیم یعنی مقاومت و یا حساسیت سلولها یکی از خواص ارثی آنها است که تحت کنترل ژن Gene هایشان می باشد.

به دنبال این تحقیقات معلوم شده که هر چند در حدود ۳۰ ملکول زهر دیفتری بدیواره سلولهای حساس (مثلاً سلولهای کشتی خوک هندی) می چسبند ولی یک 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 جاذبه 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 فاقد این نقاط جاذبه مثبت است.

کرده که سه گروه میکروبهای میکوباکتری‌ها Mycobacteria و کورینوباکتری‌ها Corynebacteria و نوکاردی‌ها Nocardia بهم نزدیک هستند و باهم نسبت دارند (۲).

۹- نتیجه: در مقابل اثر کشنده زهر دیفتری، انسان و خوک‌هندی حساس‌ترین موجودات هستند. در صورتیکه موش صحرایی و موش بیش از دیگران مقاومت نشان میدهند. زهر دیفتری بر بعضی نسج‌ها (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, MASAHIKO. 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- دکتر ایرج ضمیری. سرم درمانی در دیفتری: مجله نظام پزشکی، سال دوم، ۱۳۵۰ شماره ۳، صفحه ۱۹۲