سرم درمانی دردیفتری

مجله علمی نظام پزشکی

سال۲، شماره ۳ ، صفحه ۱۹۲، ۱۳۵۰

دکتر ایرج ضمیری *

مقدمه

درقرن نوزدهم، برتونو Bretonneau (۳) هنگام شیوع دیفتری در فرانسه ودر نتیجهٔ مشاهدات بالینی، بیماری دیفتری را شرح داد وآن را دیفتریت نـامید وریشه آن را از مصر دانست. شرح این مرض را در تورآت مقدس ونوشته‌هـای پزشکان قرون وسطی در خاور میانه ومصرو روم میتوان یافت. درقرون پانزدهم وشانزدهم میلادی، این مرض در اروپا شایع شد وگروه زیادی را هلاك کرد ودربعضی از دهات وشهرهای کوچك اروپای غربی تمام جوانان و اطفال را از بین برد . درنوشته‌های پزشکان اسپانیائی آندوره شرح مرض دیفتری آمده‌است . دیفتری تنها وبال جان فقرا نشد، بلکه افراد اعیان وخانوادهٔ سلطنتی فرانسه نیز از آن در امـان نماندند. یکی ازکودکان خـانوادهٔ ناپلئون دیفتری گرفت ومرد ومرگ او سبب شدکه ناپلئون برای تجسس ومداوای این مرض جوائزی تعیین کند .

دراواخر قرن نوزدهم میلادی درممالك فرانسه وآلمان، پزشکان محقق برای پیش گیری ومداوای دیفتری کوششی پی گیرداشتند. لوفلر (۱۰) Loeffler موفق شد کـه میکرب دیفتری را جدا ونظریهٔ مادهٔ کشنده‌ای‌راکه ازمیکرب دیفتری‌ترشح میشود،عرضه کند. رو (Roux) ویرسین(Yersin) (۱۴) درسال ۱۸۸۸،زهر دیفتری را از میکربش جداکردند وباتزریق آن بەخوك هندی سبب مرگ آن حیوان شدند ونظریهٔ لوفلر باثبات رسید .

۱ـ کشف سرم ضددیفتری

درسال ۱۸۹۰،فرنکل Fraenkel(۷) درآلمان براثر آزمایشهائی که بعمل آورد، پایهٔ تجسسات این قسمت را بنیان نهاد وکاراوسبب پیدایش سرم‌دیفتری شد. فرنکل،میکرب دیفتری‌را بەحیوانات آزمایشی تزریق کرد و سرم آنها را که از این آزمایش جـان بدر برده بودند گرفت و بەحیوانات دیگر که بەدیفتری مبتلا شده بودند تزریق کرد وآنها را از مرگ نجات داد . برپایه این تحقیقات وآزمایشهای جداگانه‌دیگر، بهرینگ(۱) Behring وکیتاساتو (Kitasato)متوجه‌پیدایش‌پادزهر(Antitoxin)شدند. آزمایشهای ایشان سه‌جنبه اصلی‌داشت: اول ـ میکرب‌های‌کشته شده ویاتعداد کمی از میکربهای زنده نەتنها سبب مرگ حیوانات آزمایشی نشدند بلکه سبب پیدایش ایمنی درآنها گردیدند. دوم ـ سرم‌این حیوانهای ایمنی یافته را اگر بەحیوانهای دیگری تزریق کنند بآنها ایمنی موقتی میبخشند وازپیدایش‌مرگ‌ویامرض‌جلوگیری میکنند. سوم ـ سرم این حیوانات ایمنی یافته در مداوای مرض دیفتری در دیگر حیوانات مؤثر است .

درسال ۱۸۹۲ ، بهرینگ Behring و ورنیك Wernicke (۲) این‌ایمنی‌انفعالی موقتی (Passive immunity) رادرانسان نشان دادند . براثراین‌مشاهدات، بهرینگ، برای اولین بار درتاریخ پزشکی ازسرم ضد دیفتری‌که ازگوسفندی تهیه شده بوداستفاده کرده وبدختر بچه‌آلمانی‌که بمرض دیفتری‌مبتلا شده بودتزریق کرد ، واورا از مرگ نجات داد .

این عمل تاریخی در شب کریسمس ۱۸۹۱ انجام گرفت . برای تهیه پادزهردیفتری، آلمانی‌ها از بزوگوسفند استفاده میکردند. ولی درسال۱۸۹۴،رو(Roux)درفرانسه از اسب برای تهیه‌سرم ضد دیفتری استفاده‌کرد. در۱۸۹۹،پال ارلیخ (Paul Ehrlich) روش انـدازه‌گیری سرمها و زهرها Toxin را پیشنهادکرد و برای تحقیقاتش موفق بەدریافت جائزه نوبل شد .

* Department of Medical Microbiology, The university of Sheffield, Sheffield S10 2TN, England.

۲- تأثیر سرم درمداوای دیفتری

متأسفانه عالم پزشکی، اهمیت تجسسات فرنکل ، بهرینگ ، کیتاساتو و ورنیك، ومعالجه دختر دیفتری‌زده آلمانی را درآن موقع درك نکرد تاآنکه سه‌سال بعد، درسال ۱۸۹۴، رو(Roux) نتیجهٔ مشاهدات بالینی واثر شفا دهندهٔ سرم ضد دیفتری را در هشتمین کنگره بین‌المللی بهداشت اعلام داشت . طبق آمار او احتمال نجات از مرگ ۲۷ درصد بالارفت . در همین زمان نیز محققین آلمانی بامعالجه ۲۱ هزار مریض باسرم ضد دیفتری نتایج مشابهی بدست‌آورده بودند. درانگلستان درسال ۱۸۹۵، سرم ضد دیفتری را که در فرانسه تهیه‌شده بود، برای معالجه مبتلایان به‌دیفتری بکار بردند و پزشکان انگلیسی مدعی شدند که مرگ دیفتری را از ۳۰ درصد به‌هفت درصد تقلیل داده‌اند و مخصوصاً در مداوای دیفتری‌حنجره (Laryngeal diphtheria)، مرگ از ۶۲ درصد به ۱۲ درصد رسیده است (Parish) (۱۲). هرچند که از اوائل قرن بیستم تا امروز اکثر گزارش‌ها مؤثر بودن سرم ضددیفتری را تاکید کرده‌اند ولی دربعضی از این گزارشها همه جوانب امر درنظر گرفته نشده است ، چنانکه پاریش (۱۲) درآمار خود که درآن مفید بودن سرم تاکید شده ، کاهش تدریجی مرگ در اثر دیفتری را قبل‌از پیدایش سرم درنظر نگرفته است ، بنابر این نتیجه‌گیری او صحت‌کامل ندارد . این‌کم شدن تدریجی که بدان اشاره شد ممکن است در اثر پیدایش ایمنی گروهی Herd-immunity و یا کم شدن حدت میکرب Virulence و یا تغییر درنوع میکرب دیفتری ویامقدارترشح زهرآن‌باشد(۱۹). دونفر ازپزشکان کوبائی(۱۳) سه‌هزارمریض‌دیفتری را به‌سه‌راه مختلف معالجه‌کردند (جدول ۱). به‌گروه اول فقط پنی‌سیلین دادند ،

مقایسه نسبت مرگ در اثر دیفتری‌که باسه نوع زیر مداوا شده‌اند (۱۳)

نوع دیفتری	پنی‌سیلین	پادزهردیفتری	پنی سیلین و پادزهر
حلقی	۲/۲ درصد	۳/۶ درصد	۷/۶ درصد
حنجره‌ای	۲۶/۳ درصد	۲۴/۸ درصد	۱۹/۲ درصد

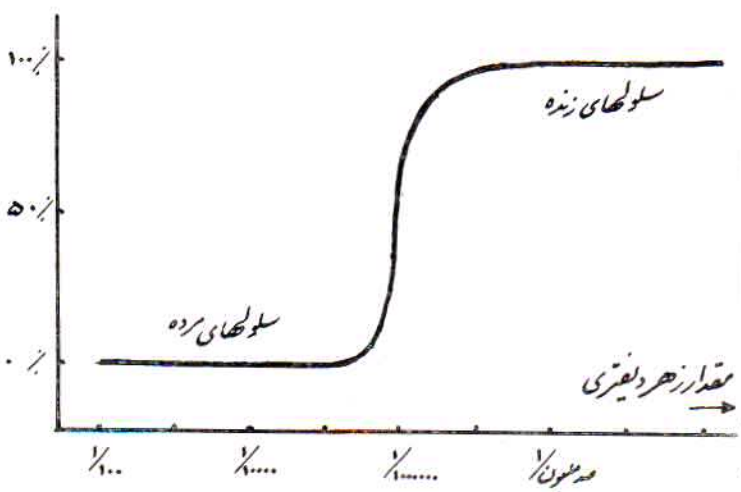
جدول ۱

بگروه دوم‌سرم‌ضددیفتری‌تجویزوبرای‌درمان گروه سوم‌پنی‌سیلین وسرم باهم استعمال شد . چنانکه ملاحظه میشود درمیان گروهی که فقط پنی‌سیلین به‌آنها داده شده بود مرگ کمتر بود . بعضی از پزشکان براین نظرند که اهمیت مطلق سرم ضد دیفتری هنوز کاملاً ثابت نشده‌است،ولیکن عاقبت این مرض چنان وخیم است که صلاح نیست از تجویز سرم ، حتی اگر اهمیت و ارزش آن ثابت نشده باشد ، دست برداشت .

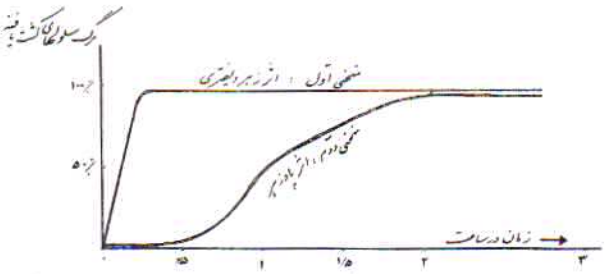
۳- سرعت اثرزهر و پادزهر دیفتری

میکرب دیفتری، داخل گلو، بینی ، حنجره ، درغشاء کاذب ویا حتی زخم پوستی، زهری بسیار قوی ترشح میکندکه جذب بدن شده با جریان خون به نقاط مختلف بدن رفته براتساج بدن مخصوصاً اعصاب وقلب اثر میکند وباعث مرگ بعضی از بیماران میشود . اکثر محققین معتقدندکه زهر دیفتری‌آناً جذب دیوارهٔ سلولها میشود و بعد از آنکه جذب شد خنثی کردن آن ممکن نیست .

با دسترسی به‌کشت سلولهای‌انسانی Human tissue culture موقع مناسبی برای تحقیق این نکته، بوسیله نگارنده بدست‌آمد. ابتدا انواع‌مختلف سلولهای انسانی وحیوانی‌که امکان‌کشت‌آنها وجود داشت درمادهٔ ایگل Eagle's medium کشت داده شد و مقدار زهر دیفتری که سبب مرگ این سلولها میشد تعیین گردید (شکل ۱) و بعد از آن مقدار پادزهر و زمانی را که آن پادزهر توانائی خنثی‌کردن اثر زهر را دارد بدست آمد (شکل ۲). برخلاف گذشته که گمان میکردیم ، زهر دیفتری آناً جذب جدار سلول میشود وبنابراین خنثی شدنی نیست، این آزمایشها نشان‌دادکه حتی اگر زهردیفتری آناً جذب دیواره سلولها شود تا یکساعت و حتی دو ساعت بعد از آن میتوان اثر کشنده‌اش را تاحدی خنثی‌کرد . (گزارش دقیق وروش این آزمایشها درآینده‌بچاپ میرسند) (۲۰)

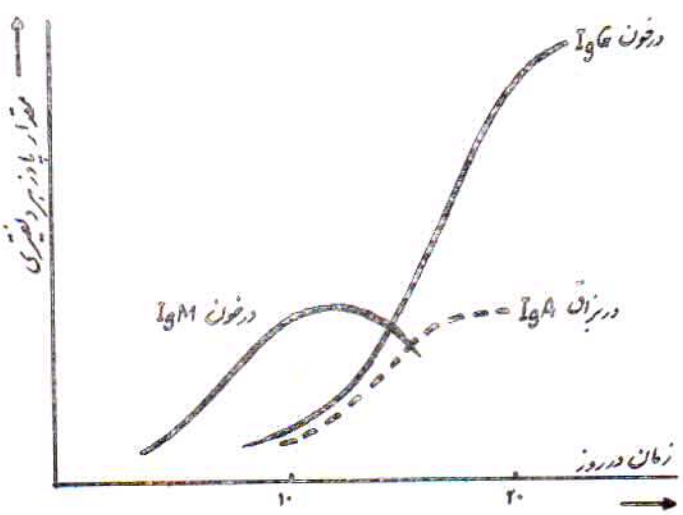


شکل۱ــ اثر کشندهٔ زهردیفتری برسلول‌های‌کشت شده انسانی HEP2. این منحنی اثر محلول یکصدم تا یکصد میلیونیم زهر دیفتری را نشان میدهد(۲۰)



شکل۲ ــ اثرزهردیفتری برسلولهای کشت شده انسانی HEP2 (منحنی اول) واثر پادزهر دیفتری درخنثی کردن‌آن. هرچند زهردیفتری‌آناً جذب جدارهٔ سلولها میشود ولیکن درمدت یکساعت اول میتوان اثرآن‌را خنثی‌کرد و اقلا ۵۰ درصد سلولها را ازمرگ نجات داد (منحنی دوم) (۲۰)

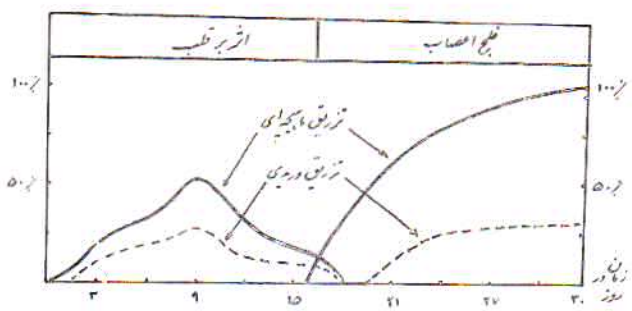
از سه نوع پادزهرهای (Immunoglobulins) دیفتری ، نوع IgM و IgG را درجریان خون، ونوع IgA را دربراق دهان، میتوان یافت (۴). اول IgM وبعداز آن IgG پدیدار (شکل ۳) ودرهمان زمان IgA هم در بزاق دهان پیدا میشود . ممکن است‌که IgA ضد دیفتری برای ازبین‌بردن زهر میکرب‌دیفتری درمحل ترشح‌آن مؤثر باشد وکسانی‌که در برابر دیفتری ایمنی دارند میتوانند بـا IgA ضد دیفتری اثر زهر میکرب را خنثی کرده عوامل دفاعی دیگرمیکرب‌را هم ازبین‌ببرند. پادزهرهای دیفتری نوع IgG که در خون در جریـانند فقط زهری را که تازه درخون جذب شده وهنوز بدیوار سلولها نرسیده ویـا تازه بدیواره سلولها جذب‌شده‌اند،خنثی میکنند و بیش‌ازاین دربهبود حال مریض‌کاری نمیتوانند انجام دهند . در حقیقت نقش آنهـا پیش‌گیری است نه معالجه ، بنابراین ، بهنگام معـالجه مریض طریقهٔ تجویز ومقدارسرم باید چنان باشدکه دراسرع وقت،مقدار فراوان پادزهر در جریان خون قرارگیرد .



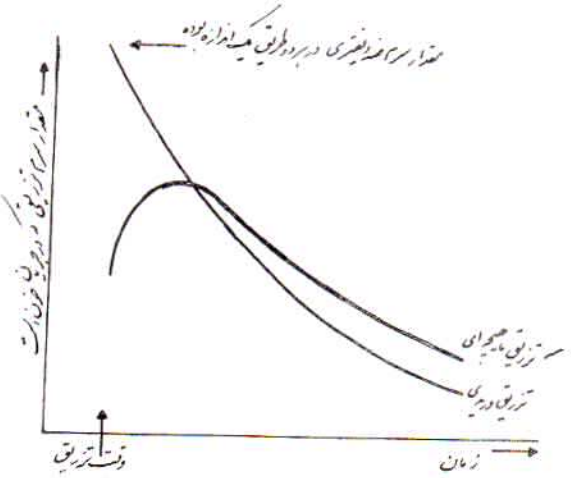
شکل۳ ــ پیدایش سه‌نوع مختلف پادزهر دیفتری (۴ و۵ و۹)

۴ـ روش تزریق سرم ضد دیفتری

یك‌گروه از محققین هلندی (۱۷) آزمایشهای بسیار دراین باره بعمل‌آوردند. ایشان زهر دیفتری را به‌خوك‌هـای هندی تزریق کردندو بعدبازرق سرم‌ضددیفتری‌درماهیچه‌ویاوریدنشان‌دادندکه: اول ــ فلج اعصاب درمیان آنهائی‌که سرم ضد دیفتری را ازراه وریدی دریافت‌کرده‌اندکمتر بوده‌است. دوم ــ پیدایش فلج‌اعصاب دراین‌گروه دیرتر بوده است. سوم ــ تعدادکمتری از خوکهای این گروه به‌میوکاردیت مبتلا شده‌اند (۲۵ درصد). (شکل ۴). دلیل این مشاهدات معلـوم است ، اگر سرم ضد دیفتـری در وریـد زده شود تمـام پادزهرها درهمان وقت تزریق با گردش خون جریان خواهند یافت ولی تمام پادزهرهائی‌که در ماهیچه تزریق شود در خون جریان نمی‌یابد و چنانکه (شکل ۵) نشان میدهد در روزهای اولیه تفاوت زیادی مابین این دو روش است. چون در روزهای اول احتیاج به‌پادزهر زیاد است بهتراین است که سرم‌را ازراه ورید تزریق‌کرد.راه دیگراستعمال سرم،تزریق وریدی وماهیچه‌ای، باهم است .



شکل۴ ــ تفاوت اثرپادزهر دیفتری‌که ازراه وریدی وماهیچه‌ای تزریق شده‌اند. چنانکه ملاحظه‌میشود تعداد میوکاردیت وفلج‌اعصاب‌درحیوانائی که از راه وریدی مداوا شده‌اندکمتراست (۱۷)



شکل۵ ــ نمودار مقدار پادزهر دیفتری،که درماهیچه و وریدی تزریق شده ، درجریان خون (۱۷)

نکتهٔ مهم دیگر خنثی‌کردن زهرهای ترشح شده در بزاق دهان ومایعات اطراف گلو وحنجره وبینی است . محققین هلندی(۱۷) نشان دادندکه اگر سرم از راه ورید بمریض تزریق شود بعداز نیم‌ساعت پادزهر تزریقی‌را در بزاق دهان میتوان‌یافت، درصورتیکه اگرسرم‌را درماهیچه تزریق‌کنیم‌پیدایش پادزهردر بزاق به‌تأخیر می‌افتدوگاهی ممکن‌است نه‌روز طول بکشد. چون منظورماتنها خنثی‌کردن زهرهای جذب شده نیست بلکه زهرهای ترشح شده نیز باید خنثی شوند بهتر است که بهنگام مداوای مریض این موضوع را درنظر بگیریم .

۵- مقدار سرم تزریقی

مقدار تزریقی سرم ضد دیفتری از ده‌هزار تاصد هزار واحداست وبه‌سن مریض، وخامت حال او، شدت مرض ونظر پزشك معالج بستگی دارد . اگر مرض شدید و یا دیفتری به حنجره رسیده باشددرحدود صدهزارواحدسرم به‌مریض‌زده میشود .درهندوستان که‌مرض دیفتری چون‌امراض عفونی دیگرشایع است مقدار سرم تزریقی بستگی به‌شدت مرض دارد ، (جدول۲). ولیکن یکی‌از پزشکان همان دیار (۸) مدعی شده است‌که ده‌هزار واحد سرم دیفتری زهرهای موجود درجریان خون راخنثی میکند. گاندی (۸) یك‌گروه ازبیماران را بابیست هزار واحد وگروه دیگررا باصدهزار واحدسرم معالجه‌کرد وتفاوتی بین‌آنها ندیدوپیشنهاد کرد ۲۰ هزار واحدکافی است . تاسمن Tasman (۱۷) نشان دادکه اگر این‌مقدار سرم درورید تزریق شود درمدت نیم‌ساعت پادزهردیفتری‌دربزاق‌دهان‌پیدامیشود واثرمحلی‌نیزخواهدداشت.

مقدارسرم ضد دیفتری(اسبی)که درهندوستان بکارمیبرند (۶)

نوع دیفتری	مقدار سرم تزریقی (واحد)
بینی	بیست‌هزار
یك لوزه	بیست‌هزار
لوزتین	چهل‌هزار
لوزه وحلق	شصت‌هزار
حنجره	چهل‌تاصدهزار
وخیم‌باتورم شدید غدد‌گردن	صدهزار

جدول ۲

۶- سرم انسانی یاسرم حیوانی

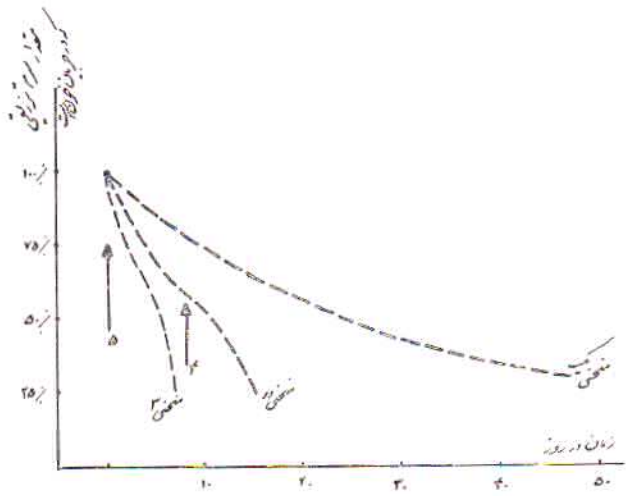
درسال ۱۹۶۶ میلادی، گروه متخصصین‌سرم‌شناس بهداشت‌جهانی (۱۸) گزارش‌دادندکه براثر کمی‌اطلاعات علمی نمی‌توان‌درباره ارزش‌سرم‌ضددیفتری‌انسانی‌قضاوت‌کرد، ولی‌درتابستان‌سال۱۳۴۸ شمسی ، آقای دکتر سیادت (۱۵) دریك سخنرانی اظهارداشتند که سرم‌انسانی، حتی‌اگرمقدارپادزهر دیفتری‌آن‌کم‌باشد واز راه ورید بمریض‌داده‌شود، سبب بهبود بیمارمیشود وفلج اعصاب‌کمتر پدید میآید . گزارش دیگری از دانمارك (۱۱) نشان میدهد که دوتاچهارهزار واحد سرم انسانی همانند یامفیدتر از صدهزار واحد سرم حیوانی است و چنانکه این آمار نشان میدهد ، سرم انسانی در معالجه دیفتری شدید ، مفیدتر از سرم حیوانی‌است، نکته مهم‌آنکه این سرم را از راه وریدی تزریق کرده‌اند. ولیکن گزارش آزمایش بر حیوانات نشان میدهد که اثر سرم هم‌جنس Homlogous antiserum و سرم غیر هم جنس Heterologous antiserum یکسان‌است. (۱۶و۲۰)

چون نتیجه این آزمایش‌ها باگزارشهای بالا تطبیق‌نمیکرد، آزمایشهائی روی سلولهای انسانی انجام و اثر پادزهر انسانی باپادزهر حیوانی (اسب) روی زهر دیفتری مقایسه شد و در آن تفاوت زیادی دیده نشد (مطالعات شخصی) (۲۰). گزارش دقیق این آزمایشها و تحقیقات بعداً بچاپ میرسد . البته ممکن است که مقایسه‌نتائج این‌آزمایش‌هابانظرات دانمارکی‌هاوآقای‌دکتر سیادت صحیح نباشد زیرا نظرات ایشان برمبنای « زرق داخل وریدی» پادزهرانسانی‌است وشاید نتیجه اصلاً بنوع سرم بستگی نداشته ومربوط به‌روش تزریق‌آن باشد . اگرچنین باشد نتیجه آزمایش‌های تاسمن وهمکارانش تأئید میشود .

۷- عاقبت سرم تزریق شده

اگر پادزهر دیفتری را از خرگوشی تهیه وآن را بخرگوش دیگری که در برابر دیفتری ایمنی ندارد تزریق کنیم ، این پادزهر بیش از پنجاه روز در جریان خون خرگوش دوم باقی‌خواهد بود وباو ایمنی‌خواهد بخشید. درشکل۶ منحنی(۱) وجودپادزهر هم‌جنس ومقدارآن‌را در روزهای بعدازتزریق‌نشان میدهد . ولی اگر پادزهر را از اسب تهیه کرده بخرگوشی‌که بدیفتری مبتلا نشده و ایمنی نیافته است تزریق کنیم ، چون این پادزهراسبی‌ماده‌ای‌خارجی‌است زود ازبین میرود، بنابراین مصونیتی که پادزهر غیرهم جنس بخرگوش میدهد زیاد طول نمیکشد وبعدازده تابیست روزتمام میشود(منحنی دو درشکل۶).

اگر سرم اسب برای بار دوم به خرگوش تزریق شود ، چون خرگوش قبلاً با سرم اسب آشنائی یافته و پادتن برضد آن درست‌کرده است، پادزهر دیفتری‌که از اسب تهیه شده ودر دفعه دوم به او تزریق شده است بسرعت از بین میرود (منحنی سه درشکل ۶). بنابراین، مزیت دیگر سرم انسانی برسرم حیوانی ایمنی بخشیدن بمدت طولانی است اگر چه این مزیت‌درمعالجه دیفتری اهمیت ندارد .



شکل ۶ ـ نمودار عمر پاد زهر هم‌جنس وغیرهم جنس

منحنی یك ــ پادزهر هم‌جنس عمرطولانی دارد وتا ۵۰ روز ایمنی میبخشد.
منحنی دو ــ پادزهر غیرهم‌جنس مابین ده‌تا بیست روز ایمنی می بخشد
منحنی‌سه‌پادزهرغیرهم‌جنس،که دراثرآشنائی‌قبلی‌حیوان‌بدان ، بسرعت از بین میرود .
خط‌چهار ــ امکان بروز حساسیت سرمی دراثرتزریق سرم غیرهم‌جنس
خط‌پنج ــ امکان بروز عکس‌العمل شدید ANAPHYLAXIS دراثر تزریق قبلی سرم غیرهم جنس ووجود پاد زهر برضد سرم غیرهم جنس

۸ـ مشکلات درمان باسرم

الف ـ سرم‌غیرهم‌جنس Heterologous antiserum: هرچندکه سرم ضددیفتری اسبی درمداوای مرض دیفتری مفیداست ولی دو سه ایراد برآن وارد است . اول : پادزهر اسبی ماده‌ای خارجی است وبدن انسان بـافعالیت تمام آن‌را از بین میبرد (شکل ۶ منحنی ۲). دوم : بعداز یك هفته بدن انسـان برضد سرم اسب پادتن میسازدکه ممکن‌است درحین ازبین‌بردن سرم‌اسب،اثر بدی دربدن‌بگذارد Serum sickness (حساسیت سرمی: شکل۶خط ۴). سوم : درآینده نمی‌تـوان به‌چنین‌شخصی سرم اسبی تزریق کرد چون ممکن است سبب عکس العمل شدید Anaphylaxis شده احتمالاً بمرگ منتهی شود(شکل۶ خط۵)، هرچند باتقطیر وتصفیه سرم اسبی بروز این عکس‌العمل‌ها کمتر شده ولی هنوز امکان آن هست، وخوش‌تر است‌که راه بهتری پیداکرد .

ب ـ سرم‌های دیگر: درصورت‌وقوف به‌وجودحساسیت بسرم‌اسبی ممکن است درصورت دسترسی، از سرم ضد دیفتری‌که از بزویا گوسفند تهیه شده است استفاده‌کرد .

پ ـ سرم انسانی: مزایای استفاده از سرم انسـانی در مداوای دیفتری مخصوصاً اگراین‌سرم ازراه وریدی تزریق‌شودقبلاً ذکر شد.عیب تزریق وریدی مقدارزیاد سرم، این‌است‌که جان مریض مبتلا به‌دیفتری که‌مبتلا به‌میوکاردیت Myocarditis باشد درخطر خواهد افتـاد و عیب دیگر آنکـه ، امکان تـزریق ویروسهای هپـاتیت عفـونی وجود دارد Infectious hepatitis . اگـر سرم انسانی را تصفیه و تقطیر کرده فقـط گاماگلوبلین‌هـا Gammaglobulins رابرای تزریق تهیه‌کنیم حجم آن(یك‌پنجم حجم‌اولی) کمترمیشود وامکان انتقال ویروس‌هپاتیت عفونی‌تقریباً از بین‌میرود، متأسفانه مشکل جدیدی پیش میآید، به‌این‌ترتیب که‌دراثر تصفیه وتغلیظ سرم، گاماگلوبلین‌های‌انسانی بهم‌می‌چسبد واگر از راه وریدی تزریق شوند ممکن است سبب عکس‌العمل شدید وحتی‌مرگ شود .

نتیجه :

۱ـ اکثرپزشکان برآنندکه‌سرم ضد دیفتری اگر نتواندزهرهای جذب سلول شده را خنثی کند ، اقلا زهرهای دیفتری را که در خون درجریانند ویا توسط میکرب دیفتری ترشح میشوند خنثی و از آسیب بیشتر جلوگیری میکند .

۲ـ مهمترین قدمی که برای معـالجه دیفتری میتوان برداشت، تزریق فوری سرم ضدآن است.

۳ـ اگر بتوان پادزهر را از راه ورید تزریق‌کرد ، بهتر است که هرچه زودتربدان اقدام‌کرد تا مقدار زیادی پادزهر درخون جریان یابد.

۴ـ مقدار سرم تزریقی بستگی به‌شدت مرض و نظر پزشك دارد واز بیست هزار تاصدهزار واحد متغیر میباشد .

۵ـ هرچند برتری اثر سرم انسانی برحیوانی‌ثابت نشده است، ولی سرم انسانی،باوجود مزایای دیگرآن،آینده خوبی دارد .

تشکر : در خاتمه از بنیاد پزشکی ولکام وپرفسور مکن نگارت وآقای دکترمعتمدی رئیس‌دانشگاه اصفهان وآقایان دکتر کامبیز حاذقی و دکتر میرشمسی و دکتر استرآبـادی (انستیتو رازی طهران) وآقای دکتر سیادت، (بیمارستان فیروزآبادی) وآقای دکتر مولوی (بیمارستان پهلوی) وآقـای دکتر ظریفی رئیس آزمایشگاه رفرانس،تشکرمیکنم. بدون کمك‌های ایشان‌تحقیقات این‌جانب درباره پادزهردیفتری وجنبه‌های دیگراین‌مرض‌ممکن نمی‌بود .

REFERENCES:

1- Behring, Emil von, and Kitasato, S, 1890. Dtsch. Med. Wschr., 16, 1113.
2- Behring, E. and Wernicke, E. 1892. Z. Hyg. Infekt.-kr., 12, 10.
3- Bretonneau, P. 1826. «Des inflammations speciales du tissu muqueux et en particulier de la diphterite ou inflammation peculaire.» Paris: Crevot.
4- Brown, W.R., Newcomb, R. W. and Ishizaka, K. 1970. J. Clin. Invest., 49, 1374.
5- Butler, W. T., Rossen, R. D. and Wende, R. D. 1970. J. Immunol., 104, 1396.
6- Deshpande, R. S., Patel, J. I. and Shetty, S. V. 1969. J. Postgrad. Med., 16, 5.
7- Fraenkel, C. 1890. Berl. Klin. Wochenschr., 3, 1133.
8- Gandhi, M. H. 1966. J. Indian Med. Assoc., 46. 152.
9- Heremans, J. F., Vearman, J. P. and Vaerman, C. 1963. J. Immunol., 91, 11.
10- Loeffler, F. 1884. Mitt. Reichsgesundh. Amt. 2, 421.
11- Mudd, S. 1970. Infectious agents and host reactions. (W. B. Saunders), P. 122.
12- Parish, H. P. 1965. A history of immunization. (E. & S. Livingstone, London), P. 129.
13- Romulus, C.J. and Gonzalez, H. 1965. Bol. Hig Epidem. Havana, 3,77.
14- Roux, E. and Yersin, A. 1888. Ann. Inst. Pasteur, 2, 629.
15- Siyadat: Personal correspondence.
16- Smith, J. W. G. and Schallibaum, E. M. 1970. Br. J. Expt. Path. 51, 73.
17- Tasman, A., Minkenhof, J. B., Vink, H. H., Brandwijk, A. C. and Smith, L. 1958. Lancet, i, 1299.
18- Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Ser. 1966, 327.
19- Zamiri, I. 1970. Lancet, i, 1222.
20- Zamiri, I. Personal observations.