اثرات کشنده زهر دیفتری

مجله نظام پزشکی
سال سوم ، شمارهٔ ۴ ، صفحه ۳۳۰ ، ۱۳۵۲

دکتر ایرج ضمیری *

۱- مقدمه: نظریه وجود زهر دیفتری را لوفلر Loeffler درسال ۱۸۸۴ میلادی پیشنهاد کرد (۹) وچهارسال بعد در ۱۸۸۸ رو Roux و یرسین Yersin موفق‌شدند که زهردیفتری‌را ازمیکربش جدا کرده باتزریق آن به‌خوك‌هندی سبب‌مرگ آن شوند ونظریه لوفلر را ثابت کنند(۱۲). درهمـان اوان نظریه ایمنی بخشیدن برضد دیفتری‌مورد توجه پزشکان ومحققین قرار گرفته بود .در اوائل برای ایمنی بخشیدن مقدار بسیارکمی از زهر را مکرراً تزریق می‌کردند تا ایمنی پدید آید ولی این روش با خطرات واضح آن مورد علاقه واقع نشد و نـاچار برای حل این مشکل روش‌های دیگری پیش گرفته شد، ازجمله باحرارت دادن زهر و یا مخلوط کردن آن باپادزهر قوای کشنده زهر ازبین برده شد، درصورتیکه خاصیت ایمنی بخشنده آن بهمان حال بـاقی ماند. امروزه بااستفاده‌از فرمالین Formalin زهردیفتری‌رابه‌توکسوید toxoid تبدیل کرده‌ازآن برای‌پدیدآوردن‌ایمنی استفاده‌و به‌اطفال ویابزرگان، تزریق می‌کنیم.

۲- قوای‌کشنده زهردیفتری

زهر دیفتری از لحاظ قدرت کشندگی در ردیف چهارم زهرهای میکربی‌است(جدول‌یك) ۰/۳۴ میلی‌گرم آن‌کافی‌است که‌انسانی را بکشد، در حقیقت ۱۰ گرم زهر دیفتری میتواند تمـام اهالی اصفهان‌راازبین‌ببرد! دلیل‌کشندگی‌بیشترزهرهای کزازوبوتولیسم Botulism آن است که این زهرها اثر مخصوصی برسیناپس‌های اعصاب دارند (۱۰) در صورتیکه زهر دیفتری زهر عمومی است یعنی به‌دیواره سلولهای مختلف بدن چسبیده بعضی ازآن‌هارا از بین میبرد .

برای مطالعه اثر کشندگی زهر دیفتری ، باید اول مادهٔ مؤثر زهر را از مواد دیگر جدا وبعد اثر آن‌را برحیوانات، برنسج ویا برسلول‌هاویابرسلول‌های‌کشت مطالعه‌کرد . درمطالعات‌خود باید توجه به‌اثر زهر بردیوارهٔ سلول وبراجزاء مختلف داخل سلول ویا برخواص فیزیولوژیك آن بکنیم و همچنین ببینیم‌که آیا اثرمخصوصی بربعض سلولها، مثلا سلولهای عصبی، دارد ویا اثرش‌برتمام سلولهایکسان است ویاآنکه‌شدت اثرآن نسبی‌است.

۳- اثر زهردیفتری برانسان

مشاهدات بالینی اثردیفتری برانسان از سه‌جنبهٔ عفونت، تحقیقی واتفاقی وطبیعی‌بوده است. از ۱۹۱۹ تا ۱۹۴۸ میلادی‌درممالك آمریکا (ایالات متحده)، بلژیك ،آلمان، روسیه، ایتالیا وژاپن هزار تا هزارپانصد تن دراثر تزریق T.A.M. ، آنـاتوکسین Anatoxin ویا APT بمرض‌دیفتری مانندی دچار وبیش‌از۱۴۶ تن هلاك شدند (ده درصد).

اگر مشاهدات بالینی اتفـاقات ذکر شده را با حال بیماران مبتلا به‌دیفتری مقایسه‌کنیم برایمان روشن میشودکه سبب ظهور آثار مرض ، زهر دیفتری میباشد . باتزریق واکسنی‌که در آن مقدار زیادی زهردیفتری (زهرتغییر نیافته) موجود بود درمحل تزریق درد وسوزش وتورم زیـادی پدیدار شد وبعداز مدتی این تورم به‌بقیه دست وشانه و گردن‌گسترش یافت . حجم دست به‌دو یاسه برابر حجم اول رسید . دو روزبعد تـاول بزرگی درمحل تزریق پیدا شد وعاقبت‌به‌قانقرایا تبدیل‌گردید . ازلحاظ عمومی اول تهوع واستفراغ دست داد وعاقبت بیوست طولانی پیش آمد.

* The University of Sheffild, Department of Medical Microbiology, Western Bank, Sheffield S10 2TN, England.

درجه حرارت مریض به ۳۹ درجه سانتیگراد وضربان 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 برقلب مریض درطی هفته دوم، بصورت شدت ضربان ویانامرتب بودن آن پدیدار شد و دربعضی‌ها تاهفته دهم بعداز تزریق طول کشید.

در اواسط هفته‌سوم اثرات عصبی آن پدیدار شد. اول ماهیچه‌های داخلی چشم Muscles of accommodation و بعد ماهیچه‌سقف دهان و ماهیچه‌های تنفسی و ماهیچه‌های خارجی چشم وعاقبت ماهیچه‌های دیگر ازکارافتادند. معمولا ماهیچه‌های منبسط کننده Extensor زودتر تحت تأثیر قرارمیگیرند.

دورهٔ نقاهت بعضی‌ها حتی تاپنج ماه طول کشید واکثر مرگ‌ومیرها دراثر فلج اعصاب ماهیچه‌های تنفسی ویاامیوکاردیت بود. این مشاهدات بالینی که دراثر تزریق اشتباهی زهر دیفتری وبروز مرض شبه دیفتری میباشد فرضیه اثر زهر دیفتری را ثابت کرده وجای‌هیچ گونه شکی باقی نمیگذارد (هرچندیکی‌دونفرازمحققان سالخورده هنوز دربی‌آنندکه به‌اهمیت وجود میکرب دیفتری‌در خون واقف شوند!!).

یکی ازنکات‌مهمی راکه تزریق‌اشتباهی زهر هویدا کرد، پیدایش پرده کاذب در گلو و برلوزتین بود وثابت کردکه: زهر دیفتری اثر مخصوصی براین ناحیهٔ دستگاه تنفسی دارد و پیدایش پردهٔ کاذب دراثر عمل نامطلوب زهردیفتری میباشد نه میکرب آن!

۴- اثر زهر دیفتری برحیوانات آزمایشی:

حساس‌ترین‌حیوان آزمایشی‌که از اوائل دوران تجسسات‌پزشکی مورد استفاده قرارگرفته خوك هندی است. این حیوان حساسیت مخصوصی به‌زهردیفتری‌دارد واذاین‌لحاظ‌حساسیتش شبیه‌حساسیت سلولهای انسانی میباشد.

برای دریافتن توانائی ترشح زهر توسط میکرب دیفتری کشت میکرب را، همراه بامقدار مایعی‌که درآن‌کشت شده (که دارای مقدار زهر ترشح شده است) بزیرپوست ناحیه شکم خوك هندی ۲۵۰ گرمی تزریق می‌کنیم. معمولا در۲۴ساعت‌اول، حیوان در اثر زهر میمیرد. گاهی این مدت به۹۶ ساعت ویا بیشتر نیز میرسد. هرچندکه مدت‌کوتاهی بعداز تزریق، تعدادمیکربهای تزریق‌شده، بمقدارقابلی‌کم میشوند ولی اثرکشندهٔ زهرتزریق شده‌سبب مرگ سلولهای حیوان می‌شود و فرصت رشد ومخصوصاً ترشح زهر به‌میکربهای باقی مانده می‌دهد که عاقبت حیوان را میکشد.

چنانچه یکی از محققان (۱) نشان داده، صحت این آزمایش درآن است‌که درمایع تزریق شده مقداری میکرب زندهٔ دیفتری و مقداری زهرآن موجود باشند. زهر تزریق شده باعث مرگ سلولهای ناحیه تزریقی شده وسبب پیدایش محیط مناسبی برای رشد ونومیکربها وترشح زهرکشندهٔ آنها میشود که جذب بدن شده واثر عمومی‌خواهد داشت. مدت‌کوتاهی بعداز تزریق‌مایع آزمایشی، محل تزریق متورم ومادهٔ ژلاتینی در آن ناحیه پیدا می‌گرددو بعدازآن‌غدد لنفاوی‌بزرگ‌تروروگ‌هاپرخون‌ترمی‌شود. در ماهیچه‌های دیواره شکم خونریزی‌پدید می‌آید ومقدارزیادی لوکوسیت دراین‌ناحیه پیدا میشود. عاقبت روده‌های این‌حیوان متورم و غدد آدرنال بزرگ‌تر و دچار خونریزی می‌شود و این از علائم اصلی اثر زهر دیفتری است. بهنگام زهر خونی حاد Acute toxaemia از جمله‌تغییرات اولیه، تورم مویرگها وماهیچه‌قلب‌وپیدایش‌سلولهای‌چرکی‌است وگاهی‌بعدازخونریزی این نسج به‌فساد تدریجی دچار degeneration ودرسلولهای‌قلب گلبول‌های چربی‌دار Fatty degeneration ظاهر میشود. اگر زهر دیفتری را مستقیماً درماهیچه قلب تزریق‌کنیم سلولهای آن اول‌متورم‌سپس‌دچارفساد چربی‌دار ونکروز Necrosis می‌گردد. آثاری‌که ذکر شد ودرحیوان آزمایشی مشاهده می‌گردد همانند روندهائی است‌که درانسان مبتلا دیده می‌شود.

قبل از آنکه اثر زهر دیفتری براعصاب ظاهر شود (۱۴) خوك هندی دراثر ازکار افتادن ماهیچه قلب میمیرد. ولی اگر مقدار میکرب وزهر تزریقی آنقدر (کم) باشدکه حیوان برای مدتی بیش از پانزده روز زنده بماند فلج اعصاب ظاهر میشود.

حساسیت خرگوش نیز مانند خوك هندی است ولی چون خوك هندی‌کوچك‌تر واز لحاظ نگهداری ومخارج ارزان‌تر است، بیشتر ازخوك هندی‌برای آزمایش‌استفاده می‌کنیم. سگ‌وگربه نیز به‌زهر دیفتری حساس‌اند ودر اثرزهر تزریق شده میمیرند. هرچند از آزمایشهای مختلف باین نتیجه رسیده‌ایم‌که دستگاه تنفسی شمپانزه مقاومت مخصوصی به‌میکرب دیفتری دارد ولی سلولهای‌کشت اقسام دیگر میمون به‌زهر دیفتری حساس‌میباشند. درمیان‌حیوانات آزمایشی‌موش وموش‌صحرائی مقاومت مخصوصی دارند وبرای‌کشتن موش ۶۰ تا ۱۰۰ برابر وبرای‌کشتن موش صحرائی۳تا۴هزاربرابرزهری‌که‌خوك‌هندی‌رامی‌کشد، لازم‌است. بعداً خواهیم دیدکه مقاومت موش وموش صحرائی معلول‌خاصیت دیوارهٔ سلول‌های‌آن‌هاست‌که ملکول‌های زهر را جذب نمی‌کند.

۵- اثر زهر دیفتری برنسج‌ها

چنانچه در بالا ذکر شد تفاوت مهم بین‌زهر دیفتری و زهر میکربهای‌کزاز وبوتولینوس Botulinus دراین است‌که این دو

زهر اثر مخصوصی بر واکنش‌های بین سلولی (سیناپس‌ها) سلولهای عصبی دارند ومستقیماً سبب مرگ سلول نمیشوند ویا بر بافت‌های دیگر اثر ندارند . درصورتیکه زهر دیفتری، هرچند اثر بیشتری برماهیچهٔ قلب و سلولهـای عصبی دارد ، برواکنش‌هـای داخل سلولی مؤثر میباشد واصلا اثری برواکنش‌های بین‌سلولی ندارد.

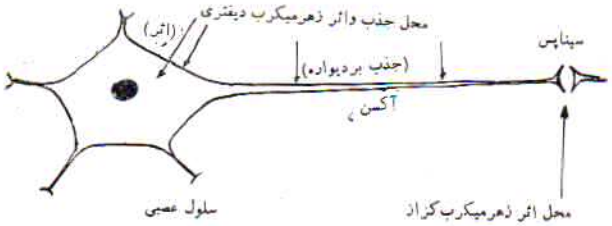
بهنگام عفونت،غدد لنفاوی گردن‌و گلومتورم وپراز مادهٔفیبرینی Fibrinous exudate میشود . فیبریـن را حتی میتوان در سینوسهای این غدد‌دید . برخلاف نظر بعضی این تغییرات‌معلول اثر مستقیم زهر دیفتری است ونه میکرب آن .

زهر دیفتری برسلولهای دیوی نیز اثر دارد ولی بیشتر تغییرات در اثر عفونت ثانوی است که درنتیجه ازکارافتادن دستگاه‌تنفسی بوجود می‌آید .

قلب : اثر زهر دیفتری بر قلب سه نوع است : ۱ـ بعضی مواقع اثر زهر چنان حـاد (Acute toxic effect) است که هیچگونه مداوائی فایده ندارد وبعداز چند روزی قلب از کار افتاده مرگ فرامی‌رسد. ۲ـیابعدازهفته‌اول‌علائم میوکاردیت Bundle branch block پدیدار می‌گردد ودراین مواقع احتمال بهبود مریض‌بیش از مورد مسمومیت حاد می‌باشد . ۳ـ یا آنکه علائم قلبی خیلی دیرتر از هفته اول ظاهر میشود . اثر آسیبی آن یك نـواخت نیست. گاهی درماهیچه قلب تغییرات زیادی دیده شده و گاهی هرچند تغییرات ظـاهری کم است ولی نمودار فیزیولوژیك آن بسیاروبه‌انواع‌مختلف‌می‌باشد. دوتغییر آسیبی که دیده‌میشوند یکی پدیدار شدن قطره‌های چربی Fatty infiltration ودیگری‌فساد تدریجی Hyaline degeneration است .

اعصاب:اعصاب بیش از بیست‌درصد بیماران مبتلا به‌دیفتری تحت تأثیرزهردیفتری قرارگرفته‌دچارنوریت پیرامونی Peripheral neuritis می‌گردد. الیاف اعصاب ماهیچه‌های ازکارافتاده متورم ودیوارهٔ خارجی Medullary sheath عصب پرازگلبول‌های‌ریز ودرشت می‌شود . گاهی درآکسن Axone عصب نیزاین تغییرات به‌وجود می‌آید .

تغییرات موقتی نیز درشاخه‌های جلویی غدهٔ عصبی ستون فقرات Anterior horn cells نیزدیده شده است، بعضی‌هااین‌تغییرات عصبی‌رانوریت‌بالارونده Ascending neuritis میدانند. دراین موارد درماهیچه‌های ازکار افتاده هیچ‌گونه تغییر اصلی (فعال) دیده نمیشود ودلیل تغییرات ظاهری‌که تـاکنون دیده شده عدم استفاده از ماهیچه در دورهٔ طولانی نقاهت است .



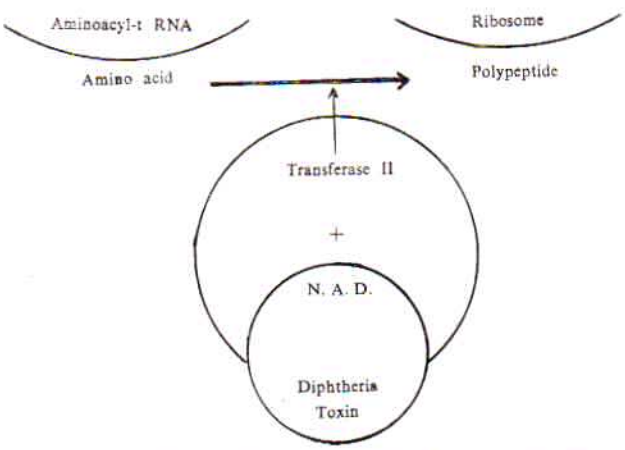
شکل۱ـ نمودار اثرزهرمیکرب کزاز وزهر میکرب دیفتری

	مقدار زهری‌که یك انسان رامیکشد
زهرکزاز	۰/۰۰۰۰۶۸ میلی‌گرم
زهر باتولیزم Cl. botulinus	۰/۰۰۰۰۶۸ »
زهرمیکرب دیسنتری Sh. dysentriae	۰/۰۰۰۰۶۸ »
زهردیفتری	۰/۰۳۴ »
اندوتوکسین Endotoxin	۶۵۰ »

جدول۱ـ مقدارزهرهای مختلف‌که انسان‌را میکشند

انواع سلولهای کشت‌شده	مقدار زهر M.L.D. درمیلی‌لیتر
سلولهای انسانی	۰/۰۰۰۳
« خوك هندی	۰/۰۰۰۳
سلولهای سرطانی Hela	۰/۰۰۳
« خرگوش	۰/۰۰۳
« سگ	۰/۰۰۳
سلولهای‌جنینی جوجه	۰/۰۳
سلولهای کلیه موش	۳۰
سلولهای نسجهای دیگر موش	۳۰ MLD هم
سلولهای موش صحرائی	کافی نیست

جدول۲ ـ حساسیت‌سلولهای مختلف بزهردیفتری



جدول۳ـ نمودار اثر زهر دیفتری بر واکنش داخل سلولی

غدد آدرنال ـ متأسفانه درباره تغییرات این غدد گزارشهای زیادی در دست نیست ولی آنچه معلوم است این غدد نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد و مطالعه میکرسکپی نشان میدهد که سلولهای آن درهم ریخته است ودرمویرگ‌ها ترومبوز و گاهی خونریزی‌های کوچکی درجسم این غده بوجود آمده است این عوارض با تغییراتی که درغدد آدرنال خوك هندی دیده شده مطابقت میکند .

کلیه‌ها ـ درقسمت‌های مختلف کلیه، مخصوصاً درلوله‌های پیچیدهٔ کلیه convoluted tubules و یالوله‌های مستقیم ascending tubules وحتی درپوشینهٔ بومن Bohman's capsule تغییرات مهمی مانند تورم سلول و یانکروز سلول و یاخونریزی دیده میشود وحتی درقسمت خارجی کلیه Cortex نیز تغییرات زیادی دیده میشود و ساختمان بافت آن بهم میریزد . بنابراین جای تعجب نیست که در ادرار آلبومن وسلولهای مرده واز هم پاشیده پدیدار شوند . این تغییرات چنانند که میتوان ضایعات کلیه را نفریت نامید .

جگر ـ سلولهای جگر نیز تحت تأثیر زهر دیفتری دچار آماس می‌گردند ودر بعضی نقاط مخصوصاً نواحی اطراف سیاهرگهای جگر Hepatic veins نکروزورخنه گری سلولهای گرد Round cell infiltration دیده میشود .

۶ـ اثر زهر برسلولها

اگر روی کشت سلولهای انسان زهر میکرب کزاز یا بریزیم تغییری (Cytotoxic effect) در این سلولها مشاهده نمیکنیم ، یعنی زهر کزاز اثر کشندهٔ سلول ندارد و چنانچه ذکر شد اثرش بر واکنش‌های مابین سلولی (واکنش خارجی) است . ولی کشت سلولهای (مثلا کلیه) انسان وخرگوش وخوك هندی وسگ ومیمون همگی تحت تأثیر زهر دیفتری واقع شده میمیرند . درصورتیکه سلولهای کشت شدهٔ موش وموش صحرائی درمقابل مقدار زیادی زهر مقاومت مخصوصی نشان میدهند. از آنچه گفته شد بدین نتیجه میرسیم که حساسیت و یامقاومت موجودات در اثر حساسیت ویا مقاومت سلولهای آنان است وهمانطور که زهر دیفتری برنسجهای مختلف اثر زیان بخش دارد، برکشت سلولهای این بافتها نیز اثر کرده آنها را ازبین میبرد. اگر سلولهای جنینی این نسجها را کشت کنیم همان حساسیت ویامقاومت‌های اصلی را درآنها می‌بینیم یعنی مقاومت ویا حساسیت سلولها یکی از خواص ارثی آنهاست که تحت کنترل ژن Gene هایشان می‌باشد .

بدنبال این تحقیقات معلوم شده که هرچند در حدود ۳۰ ملکول زهر دیفتری بدیوارهٔ سلولهای حساس (مثلا سلولهای کشتی خوك هندی) می‌چسبند ولی یك ملکول آن زهر کافی است که اثر کشندهٔ خود را برسلول ظاهر کند (۱۳ و۱۵) اما اگر زهر دیفتری را روی کشت سلولهای مقاوم (مثلا سلولهای موش صحرائی) بریزیم می‌بینیم که ملکولهای زهر بدیوارهٔ آن سلولها نمی‌چسبند. شاید این خاصیت باشد که بدانها نیروی مقاومت میدهد .

۷ـ اثر زهر دیفتری بر دیوارهٔ سلول وساختمان سلول وواکنش های فیزیولوژیك

نخستین اثر زهر دیفتری بر سلولهای کشت شده برچیده شدن تارچه‌های سلول (cell processes) است بعداً سلولها شکل اولیه خود را از دست داده ، گرد میشوند . دیوارهٔ سلول قطعه قطعه، سیتوپلاسم کم کم برچیده وسلولهای کشت شده که تا کنون به‌جدار لولهٔ کشت چسبیده بود از آن جدا میشود . در ظرف ۲۴ ساعت بعداز اضافه کردن زهر به‌مایع کشت ، ۵۰ تا ۷۵ درصد سلولها بدین نحو ازبین میروند .

محققان نشان داده‌اند یك ملکول زهر دیفتری کافی است که سبب مرگ سلول کشت مانند Hela ، که از لحاظ حساسیت درگروه دوم (جدول ۲) است، شود. خاصیت جذب ملکولهای زهر بدیوارهٔ سلول بدان سبب است که دربعضی نواحی دیواره سلول قوهٔ جاذبهٔ مثبتی موجود است که زهر را به‌خود جذب می‌کند . این خاصیت درسلولهای مقاوم موجود نیست واگر ازموادی که درواکنش‌های فیزیولوژیك اثر می‌کنند، برای پی‌بردن به‌اثر مخصوص زهر استفاده کنیم می‌بینیم که (اول) تنفس واکسیداسیون سلول تحت تأثیر زهر واقع نمی‌شوند و(دوم) Glycolysis وسیستم تولید پروتئینی تحت تأثیر واقع شده واز کار میافتند و (سوم) در عصاره‌های سلولی Cell extracts زهر دیفتری برآنزیم Transferase II اثر واز این راه ازتولید پروتئین جلوگیری، میکند و (چهارم) این اثر بسبب بستگی N A D. وزهر دیفتری است که کمپلکسی complex درست می‌کند که ازهم جداشدنی نیست واین کمپلکس به‌آنزیم ترانسفرازدو پیوسته آن‌را از فعالیت باز میدارد(۱۱۹۵) جدول سوم اثر زهر دیفتری را درتولید پروتین نشان میدهد .

۸ـ اثر زهر آگینی فاکتور کورد Cord Factor

ـ ماده‌ای را بنام فاکتور کورد که ساختمان شیمیائی آن Dicoryn-6'-6-Trehalose omycolate میباشد میتوان ازمیکرب دیفتری جدا کرد (۸). این ماده برسلولهای جگر موش که مقاومت مخصوصی در مقابل زهر دیفتری نشان می‌دهد اثر کرده بعداز مدتی باعث ازهم پاشیده شدن میتوکندری‌های این سلولها شده ازتنفس وواکنش‌های دیگر آن جلوگیری می‌کند . این ماده چه ازلحاظ ساختمان شیمیائی وچه از طریق عمل، شباهت زیادی به‌فاکتور کورد میکرب سل دارد. این یکی از دلائل مختلفی است که عده‌ای از دانشمندان را معتقد

کرده که سه گروه میکربهای میکوباکتری‌ها Mycobacteria و کورینوباکتری‌ها Corynebacteria و نوکاردیاها Nocardia بهم نزدیك هستند و باهم نسبت دارند(۲).

۹- نتیجه : درمقابل اثر کشندهٔ زهر دیفتری ، انسان‌وخوك‌هندی حساس‌ترین موجودات‌هستند . درصورتیکه موش صحرائی‌وموش بیش از دیگران مقاومت نشان میدهند . زهر دیفتری بر بعضی نسج‌ها (موجودات حساس) ، مثلا ماهیچهٔ قلب ، سلولهای عصبی و بافتهای دستگاه تنفسی اثر بیشتری دارد . اثر اصلی این زهر در واکنش‌های داخلی‌سلول‌وجلوگیری‌ازتولید مواد پروتئینی و بالنتیجه‌مرگ‌سلول‌است.دیوارهٔ سلولهای‌حساس‌دارای‌نقاط جاذبهٔ مثبت میباشندکه سبب جذب ملکول‌های زهر می‌شود . گرچه یك ملکول‌زهرسبب‌مرگ‌یك‌سلول می گردد ولی گاهی‌تاپنجاه‌ملکول زهر به‌دیوارهٔ سلول جذب میشوند . سلولهای حیوانات مقاوم فاقد این نقاط جاذبهٔ مثبت‌است .

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 Barteriology, 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 Glycolypid of Corynebacterium Diphtheria on Mitochondrial Structure and Function. Journal of Bacterioloy, 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 á 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-دکترایرج‌ضمیری.سرم درمانی در دیفتری: مجله‌نظام‌پزشکی، سال‌دوم۱۳۵۰شماره۳، صفحه۱۹۲