

مطالعه ساختمان هماگلوتینین و نورامینیداز
سویه‌های ویروس اینفلوانزای
نوع A سال ۱۹۷۷ تهران

دکتر خسرو فرهی دکتر فخرالسادات محمدزاده، کیاشی

مقدمه

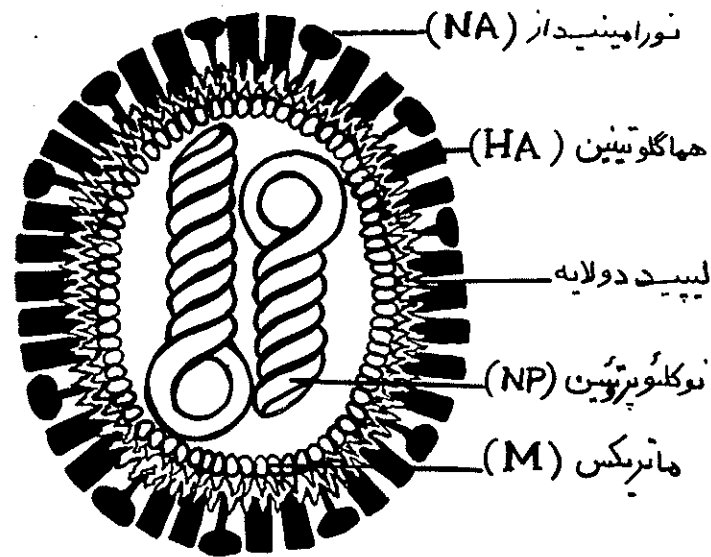
بطوریکه در دو مقاله^۱ پیشین بتفصیل ذکر گردید (۴-۶) تاکنون سه سروتیپ ویروس اینفلوانزا (Influenza) شناخته شده است که عبارتند از A، B، C. این سروتیپ‌ها علاوه بر ساختمان آنتیژنیکی از نظر خصیصه‌های اپیدمیولوژیکی و خواص بیولوژیکی نیز دارای اختلافات فاحشی هستند. در شکل یک تشکیلات کالبدی ویروس اینفلوانزای نوع A نشان داده شده است، بطوریکه ملاحظه می‌شود در این ویروس دو نوع آنتیژن سطحی وجود دارد:

الف - آنتیژن هماگلوتینین (HA) که از نظر کمیت و اهمیت ایمونولوژیکی در مقام اول قرار می‌گیرد زیرا آنتی بادی این آنتیژن به تنهایی می‌تواند قدرت عفونت زائی ویروس را خنثی کند و مانع آلودگی و بالنتیجه بروز بیماری گردد.

ب - آنتیژن نورامینیداز (Neuraminidase) که آنتی - بادی آن ویروس را خنثی نمی‌نماید مگر اینکه عیارش خیلی بالا باشد، مع الوصف حضور آنتی نورامینیداز قدرت تکثیر ویروس را در داخل سلول‌ها و سرعت انتشار آن را در بدن، بطور قابل ملاحظه کاهش می‌دهد، در نتیجه بیماری بصورت خیلی حاد بارز نمی‌شود.

مسئول اپیدمی‌های گسترده و پاندمی‌های بیماری اینفلوانزا ویروس نوع A می‌باشد در صورتیکه ویروس نوع B اپیدمی‌های محدود بوجود می‌آورد. ویروس نوع C فقط بصورت اسپورادیک، در اجتماعات انسانی تولید بیماری تنفسی خفیف می‌نماید. در بین ویروس‌های بیماریزا برای انسان، یکی از خصوصیات منحصر بفرد و جالب توجه ویروس اینفلوانزای نوع A اینست که بعلت دارا بودن ژنوم قطعه - قطعه (سگمانته) و در نتیجه استعداد و آمادگی خاص برای رکمبیناسیون (Recombination) ژنتیک از یک طرف و فور وقوع موتاسیون از طرف دیگر، در آنتیژن‌های هماگلوتینین و نورامینیداز آن تغییراتی بوجود می‌آید و سبب بروز اپیدمی‌ها و پاندمی‌های مکرر بیماری اینفلوانزا می‌شود (۸). تغییرات آنتیژن‌های سطحی ویروس اینفلوانزای نوع A بدو صورت مه‌اد و که‌اد تظاهر می‌کند.

۱ - تغییرات مه‌اد (Major) یا آنتیژنیک شیفت که طی آن یکی از دو آنتیژن هماگلوتینین و نورامینیداز به تنهایی و یا هردو با هم از نظر ساختمان بیوشیمیک آن چنان دگرگون می‌شوند که دیگر هیچ نوع قرابت آنتیژنیکی با انواع سابق ندارند، بعبارت دیگر آنتی بادی ویروس اینفلوانزای سابق



شکل ۱ - ویروس اینفلوآنزا

آخرین تغییر بنیادی ویروس اینفلوآنزای A با دگرگون شدن ساختمان آنتیژن هماگلوتینین آن در سال ۱۹۶۸ بوقوع پیوست و باین ترتیب ویروس $A(H_2N_2)$ جای خود را به ویروس $A(H_3N_2)$ سپرد.

چون اولین سویه $A(H_3N_2)$ در هنگ‌کنگ از بیماران ایزوله گردید بنابراین به ویروس اینفلوآنزای هنگ‌کنگی معروف شد. از سال ۱۹۶۸ تاکنون گرچه بر اثر تغییرات جزئی اپیدمی‌های ویروس $A(H_3N_2)$ بفواصل زمانی دو تا سه سال تقریباً در تمام ممالک دنیا تکرار شده است ولی هنوز فرمول کلی آنتیژنهای سطحی آن تغییر نکرده است. تغییرات جزئی ویروسهای اینفلوآنزا را تغییرات کهاد یا آنتیژنیک دریافت (Antigenic drift) می‌گویند.

۲ - تغییرات کهاد (Minor) یا آنتیژنیک دریافت. مسئله مهم دیگری که در اپیدمیولوژی اینفلوآنزا نقش اساسی دارد اینست که در دوران انتشار یک شیفت آنتیژنیک مثلاً

$A(H_3N_2)$ سویه‌های مختلف ویروس $A(H_3N_2)$ که از بیماران جدا می‌شوند، گرچه از نظر کیفیت آنتیژنهای هماگلوتینین و نورامینیداز همگی در یک گروه قرار می‌گیرند ولی از نظر کمیت

نمی‌تواند ویروس تغییر یافته را خنثی کند. چون برای ویروس نوظهور، در بدن افراد آنتی بادی وجود ندارد لذا ویروس تغییر یافته بسرعت منتشر می‌شود و بیماری اینفلوآنزا عالمگیر می‌گردد. ویروس اینفلوآنزای نوع A که در سال ۱۹۳۳ شناخته شد با فرمول آنتیژنیک $A(N_0N_1)$ نمایش داده می‌شود (۹). در سال ۱۹۴۷ نوع تازه‌ای از این ویروس بوجود آمد و با ایجاد اپیدمی‌های گسترده در سراسر جهان جایگزین ویروس اینفلوآنزای $A(H_0N_1)$ شد. چون در ویروس جدید آنتیژن نورامینیداز فرق نکرده بود ولی آنتیژن هماگلوتینین تغییر اساسی یافته بود لذا آن را با فرمول $A(H_1N_1)$ معرفی می‌کنند. گردش ویروس $A(N_1N_1)$ در اجتماعات انسانی ده سال بطول انجامید و بالاخره بسال ۱۹۵۷ با پیدایش نوع تغییر یافته دیگری $A(H_2N_2)$ از جریان خارج شد. از آنجا که در ویروس جدید نورامینیداز و هماگلوتینین هر دو تغییر بنیادی کرده بود بنابراین با نام ویروس اینفلوآنزای A سنگاپور و با فرمول آنتیژنیک $A(H_2N_2)$ در آغاز پیدایش خود (۱۹۵۷) گسترده‌ترین پاندمی تاریخ اینفلوآنزا را بوجود آورد.

انتشار جهانی شیفت و یا دریافت آنتی ژنیکی حدیدی از ویروس اینفلوانزا، مسلم می‌گردد و سازمانهای مسئول می‌توانند بموقع واکسن آن را تهیه و توزیع نمایند.

باتوجه بانگیزه‌هایی که ذکر شد، ساختمان آنتی ژن همالگوتینین و نورامینیداز پنج سویه از ویروسهای اینفلوانزا که در زمستان ۱۹۷۷ از بیماران اینفلوانزایی تهران بدست آمد مورد مطالعه قرار گرفت، در این گزارش نتایج حاصله از نظر می‌گذرد.

موارد و روشها

۱- نمونه برداری - بوسیله اکویون (Swab) از ترشحات گلوی بیماران مشکوک به اینفلوانزا برداشت شد و مواد برداشت شده در ۲ میلی لیتر از محلول PBS که هر میلی لیتر آن محتوی ۱۵۰۰ واحد پنی سیلین و ۸۰۰ میکروگرم استرپتومایسین بود بحال تعلیق درآورده شد.

۲- جدا کردن ویروس - نمونه‌های برداشت شده بلافاصله پس از انتقال به آزمایشگاه به تخم مرغهای جنین دار یازده روزه تلقیح گردید. برای تلقیح هر نمونه چهار تخم مرغ مورد استفاده قرار گرفت. از نمونه‌ها ۰/۲ cc بداخل حفره آمینوتیک و ۰/۲ cc به درون حفره آلانتوئیک هر تخم مرغ تلقیح گردید. تخم مرغهای تلقیح شده بمدت ۷۲ ساعت در گرمخانه ۳۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد و سپس یکشب در یخچال ۴ درجه سانتیگراد قرار گرفت. مایع آمینوتیک و مایع آلانتوئیک تخم مرغهای تلقیح شده بطور مجزا برداشت گردید. با انجام تست همالگوتیناسیون بوسیله گلبول قرمز مرغ و خوکچه هندی، تکثیر ویروس و حضور آن در مایعات برداشت شده از تخم مرغها بررسی گردید. از کشت‌های مثبت بمنظور تهیه ویروس بمقدار زیاد و با عیار بالا و از کشت‌های منفی بااحتمال بالا رفتن عیار ویروس و مثبت شدن تست همالگوتیناسیون مجدداً به تخم مرغهای جنین دار تلقیح شد (پاساژ دوم)

۳- مطالعه ایمونولوژیکی آنتیژن همالگوتینین و ویروسهای جدا شده از بیماران بوسیله تست وقفه همالگوتیناسیون (Hemagglutination Inhibition) (۱-۵) پنج نمونه از سویه‌های ویروس اینفلوانزای نوع A که در جریان

این آنتی ژنهای سطحی با دیگر سویه‌ها اختلاف دارند و دریافت‌های یک شیفت آنتی ژنیکی ویروس اینفلوانزا را تشکیل میدهند. تعداد دریافت‌هایی که در جریان اپیدمیهای اینفلوانزا ظاهر می‌شوند خیلی زیاد است که میزان قرابت آنتی ژنیکی آنها با شیفت مربوطه شان متفاوت می‌باشد. دریافتی که قرابت آنتی ژنیکی آن با شیفت مربوطه اش بمقدار قابل ملاحظه کم شده باشد بر اثر سلکسیون ایمونولوژیک بارز می‌گردد و مولد اپیدمیهای جدید اینفلوانزا می‌شود. سویه پرتوتیپ (Prototype) شیفت آنتی ژنیکی ویروسی اینفلوانزای A (H₃N₂) همان ویروس بدست آمده از بیماران استرالیایی هنگ‌کنگ است که آن را باتوجه بسال ظهورش با فرمول A/Hong Kong/68/(H₃N₂) نمایش می‌دهند. از دریافت‌های مهم این شیفت که در اغلب نقاط دنیا یکی بعد از دیگری تولید اپیدمی کرده‌اند عبارتند از:

-A/Port chalmers/73/(H₃N₂) - A/England / 72 / (H₃N₂)
A/Victoria / 75 / (H₃N₂) , A/Scotland / 74 / (H₃N₂)

که به ترتیب، قرابت آنتی ژنیکی آنها با ویروس اینفلوانزای A هنگ‌کنگ کمتر شده است، بعبارت دیگر آنتیگوری که برای ویروس هنگ‌کنگ تهیه کرده‌ایم، خود ویروس هنگ‌کنگ را با رقت $\frac{1}{1200}$ خنثی می‌نماید در صورتیکه همان آنتی کور چهار دریافت دیگر را به ترتیب، با رقت‌های $\frac{1}{800}$ ، $\frac{1}{600}$ و $\frac{1}{400}$ خنثی می‌کند.

منظور از مطالعه ساختمان آنتی ژنهای سطحی سویه‌های جدید ویروس اینفلوانزا چه بوده است؟

باتوجه به خصیصه‌های بیولوژیکی ویروس اینفلوانزا، که در بالا اجمالاً با آنها اشاره شد، لازم است ساختمان آنتی ژنهای آنتی ژنهای همالگوتینین و نورامینیداز سویه‌های جدید ویروس اینفلوانزا از طریق مقایسه با شفیت‌ها و دریافت‌های آنتی ژنیکی مورد مطالعه قرار گیرد و نتیجه بمراکز بین‌المللی اینفلوانزا گزارش گردد تا الگوی صحیح از اپیدمیولوژی سالیانه اینفلوانزا تنظیم گردد.

در صورتیکه به دریافت یا شیفت آنتی ژنیکی تازه‌ای برخورد شود باید نمونه آن فوراً به یکی از مراکز بین‌المللی اینفلوانزا فرستاده شود، زیرا اگر این مرکز در مقایسه سویه‌های تغییر یافته که از ممالک یا نقاط مختلف دریافت کرده است، آنها را مشابه هم بیابد ظهور و بارز شدن و شروع

اپیدمی زمستان ۱۹۷۷ در تهران از بیماران جدا شده بود با شیفیت آنتی‌ژنیکی ویروس اینفلوآنزای A(H₃N₂) و پنج‌دریفت آنتی‌ژنیکی وابسته بهمان شیفیت مقایسه گردید. نتیجه این مقایسه در جدول زیر نشان داده شده است. آنتی‌ژنها و آنتی‌بادیهای رفرانس که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت، از مرکز جهانی ویروسهای تنفسی، مستقر در CDC (American Center for Disease Control) که وابسته به سازمان جهانی بهداشت می‌باشد دریافت گردید.

۲- مطالعه آنتی‌ژن نورامینیداز ویروس اینفلوآنزای سال ۱۹۷۷ تهران

مطالعه تغییرات ساختمان آنتی‌ژنیک نورامینیداز و اندازه‌گیری میزان آنتی‌بادی آن با یکی از دوروش زیر صورت می‌گیرد:

الف- وقفه عمل آنزیمی نورامینیداز بوسیله آنتی‌نورامینیداز (Neuraminidase Inhibition) (۱-۲)

ب- ایجاد همولیز در حضور کمپلمان، بر اثر برخورد آنتی‌نورامینیداز به گلبول‌های قرمز که بسط آنها ویروس جذب گردیده است (Single Radial Hemolysis Test) (۳)

چون در این مطالعه روش دوم مورد استفاده قرار گرفت لذا شرح آن از نظر می‌گذرد:

گلبول‌های قرمز گوسفند را پس از سه بار شستشو با تامیون فسفات (PBS-PH=7.2)، بوسیله سانتریفوژ را سب نمودیم. مایع روی رسوب را دور ریخته و به گلبول‌های قرمز بمقدار هم حجمش مخلوط 5×10^{-4} مولر، پیریدات پتاسیم در PBS، اضافه نمودیم. بعد از گذشت ده دقیقه باین مجموع باندازه ده برابر حجم آن رکمبینان (Recombinant) ویروس اینفلوآنزای ویکتوریا و ویروس اینفلوآنزای اسبی A/Equine/Prague/1/56 (Heq 1) - A/Victoria/3/75(N2) اضافه کرده و در مدت ده دقیقه چندبار به آرامی مخلوط را تکان دادیم تا ویروسها به روی گیرنده‌های گلبول‌های قرمز بچسبند. گلبول‌های قرمز را پس از سه بار شستشو با PBS، بوسیله سانتریفوژ راسب نمودیم. رسوب گلبول قرمز را با هم حجم خود از مایع PBS خوب مخلوط ساختیم. در شیشه کوچکی که محتوی ۱۰۰ میلی‌لیتر PBS بود، بمقدار ۱۰۳۵ میلی‌گرم آگارز (Indubiose A 37)

و ۱۰۰ میلی‌گرم سدیم آزاید ریخته در داخل آب جوشان حرارت دادیم تا آگارز کاملاً حل شود. بازا ۲/۸ میلی لیتر از محلول آگارز که حرارت آن به ۴۵ درجه سانتیگراد تقلیل داده شده بود، ۱/۱ میلی‌لیتر کمپلمان و ۱/۱ میلی لیتر گلبول قرمز که ویروس بسط آن جذب شده بود، به محلول آگارز اضافه کردیم و از این مخلوط ۳ میلی‌لیتر در هر کدام از بشقابهای مخصوص ایمونودیفیوزیون ریختیم.

پس از سفت شدن محلول آگارز، در ژل هر کدام از بشقابهای ایمونودیفیوزیون، دوسری پنج تائی، سوراخهایی بقطر سه میلیمتر تهیه گردید (شکل ۲). در سوراخهای ردیف ۱ به ترتیب ۱۰ میکرولیتر از رقت‌های $\frac{1}{4}$ ، $\frac{1}{8}$ ، $\frac{1}{16}$ و $\frac{1}{32}$ آنتی سرم اینفلوآنزای هنگ‌کنگ و بهمان طریق در سوراخهای ردیف ۲، ۳ و ۴ به ترتیب آنتی سرمهای ویروس A و ویکتوریا، تهران A و پورت چالمرز ریختیم. ژل‌ها را در فضای مرطوب یکشب در یخچال چهار درجه نگهداری کردیم و سپس سه ساعت در گرمخانه ۳۷ درجه قرار دادیم تا همولیز در اطراف سوراخها نمایان گردد (شکل ۲)

نتیجه: بطوریکه در شکل ۲ ملاحظه می‌شود همولیز حاصل با آنتی سرمهای ویروس اینفلوآنزای A هنگ‌کنگ و A پورت چالمرز ناکامل و خط محیطی دایره همولیز آنها نامشخص است، در صورتیکه همولیز ایجاد شده با آنتی سرم ویروس اینفلوآنزای A ویکتوریا (سرم همولوگ) و آنتی سرم ویروس اینفلوآنزای A تهران از نظر شدت همولیز و مشخص بودن خط محیطی دایره همولیز مشابه می‌باشند. مقایسه همولیزهایی که چهار نوع آنتی‌سرم در برخورد با آنتی‌ژن نورامینیداز ویروس اینفلوآنزای ویکتوریا بوجود آورده‌اند نشان می‌دهد که نورامینیداز ویروس‌های A هنگ‌کنگ و A پورت چالمرز با نورامینیداز ویروس A ویکتوریا اختلاف دارند در صورتیکه نورامینیداز ویروس اینفلوآنزای تهران، از نظر نورامینیداز مشابه ویروس اینفلوآنزای A ویکتوریا می‌باشد.

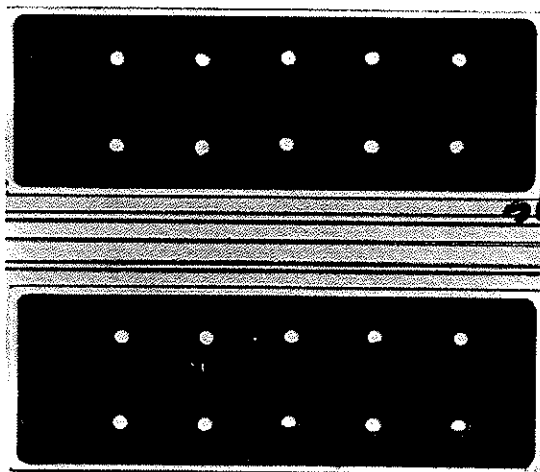
بحث

اینفلوآنزا یکی از بیماریهای ویروسی و حاد مجاری تنفسی است که همه ساله عده زیادی از مردم کره زمین به آن مبتلا می‌شوند. علت حضور دائمی بیماری اینفلوآنزا در

جدول مقایسه آنتیژن هاگلوتینین سویه‌های ویروس اینفلوانزای سال ۱۹۷۷ تهران
با شیفت آنتیژنیکی ویروس اینفلوانزای A(H₃N₂) و دریافت‌های آنتیژنیکی وابسته بهمین
شیفت

آنتیژنها	آنتی سرمهای فرانس که در روی راسو تهیه شده است					
	A/Hong Kong/8/68	A/England/42/72	A/Port Chalmers/1/73	A/Scotland/840/74	A/Victoria/3/75	A/Texas/1/77
سویه‌های فرانس						
A/Hong Kong/8/68	1024	256	128	64	32	32
A/England/42/72	512	512	512	128	128	32
A/Port Chalmers/1/73	128	64	1024	64	128	64
A/Scotland/840/74	64	32	256	512	64	256
A/Victoria/3/75	64	16	128	32	512	256
A/Texas/1/77	32	16	64	16	64	1024
سویه‌های مورد مطالعه						
A/Tehran/1/77	64	16	128	32	512	256
A/Tehran/2/77	64	16	128	32	512	256
A/Tehran/3/77	128	32	128	16	1024	256
A/Tehran/4/77	64	16	128	32	512	128
A/Tehran/5/77	64	32	128	32	512	128

بطوریکه جدول نشان میدهد سویه‌های ویروس اینفلوانزای سال ۱۹۷۷ تهران، از نظر
ساختمان آنتیژن هاگلوتینین، مشابه ویروس اینفلوانزای A/Victoria/3/75 (H₃N₂) می‌باشد.



شکل ۲ - مطالعه نورامینیداز بوسیله ایمونودیفوزیون شعاعی همولیز دهنده

مراقبت شدید اپیدمیهای بیماری اینفلوآنزا را اکیدا" توصیه می کنند زیرا تنها از این راه است که می توان شیفت های آنتی ژنیکی جدید را در بدو پیدایش خود تشخیص داد و برای آن واکسن تهیه نمود و احتمالا" فاجعه ای را در نطفه خفه کرد. این همان کاری است که کشور آمریکا در سال ۱۹۶۷ با صرف ۱۳۵ میلیون دلار، بمحض مشاهده شیوع اینفلوآنزای خوکی (H sw I N1) (A/New Jersey/76) در پیس انسان، انجام داد.

باتوجه به مسائل فوق بود که ساختمان آنتی ژنهای همالگوتینین و نورامینیداز سویه های ویروس اینفلوآنزای زمستان سال ۱۹۷۷ تهران مورد مطالعه قرار گرفت. بدون توجه باختلافات جزئی از نظر ساختمان همالگوتینین یا نورامینیداز برخی از سویه ها، همه آنها مشابه دریافت آنتی ژنیکی (H₃N₂) (A/Victoria/3/75) تشخیص داده شدند. نمونه ویروسهای مطالعه شده به مرکز جهانی اینفلوآنزا، مستقر در CDC ارسال گردید. این مرکز طی نامه مورخ یازدهم ماه جولای ۱۹۷۷ ضمن تأیید یافته های ما، سویه های ویروس اینفلوآنزای تهران را Victoria Like نامید.

خلاصه

ویروسهای اینفلوآنزا، بخصوص ویروس اینفلوآنزای نوع A، بعلت دارا بودن ژنوم سگمانته و در نتیجه استعداد

اجتماعات انسانی اینست که بر اثر پاساژهای طبیعی (انتقال ویروس از شخصی به شخص دیگر) در آنتی ژنهای سطحی ویروسهای مولد اینفلوآنزا تغییراتی ایجاد می شود، چون برای ویروسهای تغییر یافته، در بدن افراد آنتی بادی وجود ندارد و یا با عیار موثر موجود نیست لذا همواره در طول مدت زمان معینی تعداد مبتلایان به بیماری اینفلوآنزا خیلی بیشتر از رقم مبتلایان به سایر بیماریهای ویروسی می باشد. همه گیریهای اینفلوآنزا که بفواصل کوتاه (۲ تا ۳ سال برای ویروس نوع A و ۴ تا ۶ سال برای ویروس نوع B) بروز می نماید علاوه بر خسارات مادی همیشه با مرگ و میر زیادی بخصوص در پیش افراد سالخورده و اشخاص مبتلا به بیماریهای مزمن تنفسی و قلبی همراه است. تعداد مرگ و میر بیماری اینفلوآنزا نسبت به خواص بیولوژیکی شیفتها و دریافت های آنتی ژنیکی جدید که اپیدمی بوجود می آورند، بین یک در ده هزار تا یک درصد متغیر است. با در نظر گرفتن سرعت انتقال و وسعت گسترش بیماری اینفلوآنزا که امکان دارد در مدت کوتاهی صدها میلیون نفر را مبتلا سازد، مرگ و میر یک درصد رقم سرسام آور و وحشتناکی است زیرا از هر یک میلیون مبتلا ده هزار نفر جان خود را از دست می دهند.

تعداد مرگ و میر پاندمی اینفلوآنزای سال ۱۹۱۸ را بین ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر تخمین زده اند. از این جهت است که مقامات بهداشتی ممالک و کارشناسان سازمان جهانی بهداشت دائما" نگران تغییرات ویروسهای اینفلوآنزا بوده و

به یکی از مراکز بین‌المللی اینفلوانزا فرستاده شود زیرا اگر این مرکز در مقایسه سوبه‌های تغییر یافته، که از مالک یا نقاط مختلف دریافت کرده است آنها را مشابه هم بیاید، ظهور و بارز شدن و شروع انتشار شیفت و یا دریافت آنتی-ژنیکی جدیدی از ویروس اینفلوانزا مسلم می‌گردد و سازمانهای مسئول بموقع می‌توانند برای آن، واکسن تهیه کنند. باتوجه بمطالب فوق سوبه‌های ویروس اینفلوانزا که در زمستان سال ۱۹۷۷ از بیماران اینفلوانزائی تهران جدا شده بود، از نظر ساختمان هماگلوتینین و نورامینیداز، با شیفت آنتیژنیکی $A/Hong Kong/8/68 (H_3N_2)$ و پنج دریافت آنتی ژنیکی وابسته به همین شیفت مقایسه گردید و قرابت آنها به دریافت آنتی ژنیکی $A/Victoria/3/75 (H_3N_2)$ به اثبات رسید. نتیجه این مطالعه و نمونه‌های ویروسی به مرکز جهانی اینفلوانزا، مستقر در CDC (آتلانتا - جورجیا) ارسال شد.

آمادگی خاص برای رکمبیا نسیون ژنتیک و موتاسیون دائما از نظر آنتی ژنهای هماگلوتینین و نورامینیداز در حال تغییر می‌باشد. چون برای ویروسهای تغییر یافته، در بدن افراد آنتی بادی وجود ندارد و یا با عیار مؤثر موجود نیست بنابراین ویروس تغییر یافته بسرعت منتشر می‌شود و بیماری اینفلوانزا عالمگیر می‌گردد و گاهی مرگ و میر ناشی از آن به میلیونها نفر سر می‌زند. از این جهت است که مقامات سازمان جهانی بهداشت دائما نگران تغییرات ویروسهای اینفلوانزا بوده و مراقبت ویرولوژیکی اپیدمی‌های بیماری اینفلوانزا را اکیدا توصیه می‌نمایند. بعبارت دیگر لازم است ساختمان هماگلوتینین و نورامینیداز ویروس مولد هر اپیدمی اینفلوانزا، از طریق مقایسه با سایر شیفت‌ها و دریافت‌های آنتیژنیکی ویروسهای اینفلوانزا مورد مطالعه قرار گیرد. ضمن مطالعه سوبه‌های بدست آمده از اپیدمی‌های جدید، اگر به شیفت یا دریافت آنتیژنیکی تازه‌ای برخورد شود باید نمونه آن فوراً

References

1. Advanced laboratory techniques for Influenza diagnosis. 1975, CDC. Atlanta, Georgia 30333.
2. Aymard-Henry, M., Coleman, M.T. and Dowdle, W.R. Bull. Wld. Hlth. Org. 48: 199, 1973.
3. Farrohi, Kh., Mohammadzadeh-Kiai, F., Noble, G., Kaye, H., and Kendal, A.P. J. Clin. Microbiol. 5: 353, 1977.
4. Farrohi, Kh.- J. Med. Fac. (Tehran), 30: 307, 1973.
5. Heirholzer, J.C. and Suggs, M. T.- Appl. Microbiol. 18: 816, 1969
6. Mohammadzadeh-Kiai, F. and Farrohi, Kh., J. Med. Fac. (Tehran), 30: 173, 1973.
7. Russel, S.M., McCahon, D. and Bear, A.S.- J. Gen. Virol., 27: 1, 1975.
8. Schulman, J.L., and Kilbourne, E.D.— Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 36: 326, 1969.
9. World health organization committee, Bull. Wld. Hlth. Org., 45: 119, 1971.