

وضع انتشار ویروسهای انفلوانزا در تهران

دکتر فخرالسادات محمدزاده کیانی * دکتر خسرو فرعی

مقدمه:

پی بردن به وضع انتشار ویروسهای انفلوانزا در یک اجتماع مستلزم تهیه آمار دقیق مبتلایان میباشد. این امر تنها با توجه بعلائم کلینیکی بیماری مقدور نیست، زیرا اولاً این علائم بر حسب سن، سابقه ابتلاء قبلی، وضع فیزیولوژیکی بدن، شرایط بیژئوگرافیک و تغییرات درجه ویروانس عامل مولد بیماری (ویروس) فرق می کند. ثانیاً ویروسهای دیگری از قبیل ویروس رسپراتوار سنسیتیال، ویروسهای پارا انفلوانزا، رینو ویروسها، آدنو ویروسها، رئو ویروسها، اکو ویروسها و بالآخره ویروسهای کوکساکسی اغلب آثار بالینی مشابه با انفلوانزا بوجود می آورند و با آن اشتباه میشوند. با توجه بمطالب بالا این فکر ایجاد میشود که راه مطمئن برای تشخیص صحیح بیماری جدا کردن ویروس مولد انفلوانزا از مبتلایان باشد، ولی اینکار هم بدلیل زیر عملاً غیر مقدور است:

الف - جدا کردن ویروس مستلزم اینست که ترشحات گلوی هر بیمار را پس از افزودن آنتی بیوتیک بداخل کیسه آمیوتیک چند عدد تخم مرغ جنین دار ۱۰ تا ۱۲ روزه تلقیح کنند و در صورت لزوم دوسه بار هم پاساژ بدهند تا عیار ویروس افزایش یابد و از طریق هماگلوتیناسیون پی بردن به وجود آن مقدور گردد. انجام اینکار بخصوص در مواقع بروز اپیدمی ها که در عرض هفته دهها هزار بیمار انفلوانزائی وجود دارد حتی برای بزرگترین مراکز تحقیقاتی انفلوانزا هم عملی نیست.

ب - منفی ماندن نتیجه کشت ترشحات گلوی بیماران عدم ابتلاء آنها را به بیماری انفلوانزا ثابت نمی کند زیرا اقدامات لازم برای جدا کردن ویروس از برداشت ها همیشه به نتیجه مثبت

منتهی نمی گردد. با توجه بمشکلات بالا بهترین و ساده ترین راه برای کسب اطلاعات لازم در مورد چگونگی انتشار ویروسهای انفلوانزا در یک اجتماع اینست که در خون افراد به جستجو و تعیین عیار آنتی کورهای انواع ویروسهای انفلوانزا مبادرت گردد. این کار در عده ای از ممالک انجام گرفته و نتایج حاصله حتی وضع انتشار آن دسته از ویروسهای انفلوانزا را که در زمانهای گذشته انتشار داشته و بر اثر تغییرات آنتی ژنی جای خود را به انواع کنونی سپرده اند روشن ساخته است [۱-۲-۳-۴-۵]. تا آنجا که ما اطلاع داریم تاکنون در ایران هیچگونه مطالعه سرواپیدمیولوژیک در مورد بیماری انفلوانزا صورت نگرفته است.

قدر مسلم اینست که اجتماع ما از اپیدمیهای بیماری انفلوانزا مصون نمانده است ولی معلوم نیست که اولاً عامل مولد این اپیدمی ها همیشه ویروسهای انفلوانزای تیپ A بوده است یا اینکه اپیدمی های با ویروس تیپ B نیز اتفاق افتاده است؟. ثانیاً تاکنون چند درصد از مردم با ویروسهای انفلوانزای تیپ A و B آلوده شده اند؟ آیا زمینه برای بروز اپیدمی بیماری انفلوانزا مساعد است یا نه؟ ثالثاً وضع انتشار زیر تیپ A₁ ویروس انفلوانزا که از سال ۱۹۴۶ تا سال ۱۹۵۷ انتشار داشته در ایران چگونه بوده است؟.

برای جواب دادن به سؤالات بالا در خون ۷۱۶ نفر از ساکنان شهر تهران با روش اینهیبیسیون هماگلوتیناسیون به جستجو و تعیین عیار آنتی کور ویروسهای A₁، A₂ و B انفلوانزا اقدام گردید. نتایج بدست آمده در این مقاله از نظر می گذرد.

مواد و روشها

۱- نمونه های سرمی

در این مطالعه مجموعاً ۷۱۶ نمونه سرم مورد آزمایش قرار گرفت. از این تعداد ۳۶۴ نمونه متعلق با افرادی است که از آنها برای تشخیص پاراکلینیکی یک بیماری غیر از انفلوانزا خون گرفته شده بود. پس از انجام آزمایش های مورد نظر بقیه سرم خون این افراد برای جستجوی آنتی کورهای انفلوانزا جمع آوری گردید.

۳۵۲ نمونه دیگر مربوط به دهندگان خون (Donneurs)

میباشد که توسط آقای دکتر شایسته اعلم از مرکز انتقال خون شیر و خورشید و آقای رستیمان از بخش خون مرکز پزشکی رازی در اختیار مقرر داده شد. سرمها تا شروع کار جستجو و تعیین عیار آنتی کورهای انفلوانزا در حرارت منهای ۴۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

۲- آنتی ژن ها

از ویروس های انفلوانزا ای A_۱/FM ۱/47، A_۲/Hongkong/68 و B/lee/40 بعنوان آنتی ژن برای جستجو و تعیین عیار آنتی- کورهای مربوطه استفاده گردید. * از رقت های ۱۰-۳ و ویروس های نامبرده که هر میلی لیتر آن محتوی ۲۵۰۰ واحد پنی سیلین و ۳۰۰۰ میکروگرم استرپتومیسین بود بمقدار ۰/۲ ml به حفره آلانتوئیدی تخم مرغ های جنین دار ۱۱ روزه تلقیح گردید. برای اینکه ویروس در سلول های آندودرمیک غشاء کریو آلانتوئیدی تکثیر نماید تخم مرغ های تلقیح شده بمدت ۷۲ ساعت در حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد نگهداری و سپس یک شب در یخچال ۴ درجه قرار گرفتند.

پس از این مراحل مایع آلانتوئیدی تخم مرغ ها برداشت گردید. عیارهما گلو تیناسیون دهنده این مایع که محتوی ویروس بود تعیین گردید و بعنوان آنتی ژن مورد استفاده قرار گرفت.

۳- زایل کردن اینهیتورهای غیر اختصاصی موجود در سرمها

در سرم انسان و برخی از جانوران موادی وجود دارد که آنتی کور نیستند ولی می توانند مانند آنتی کورها قدرت هما گلو تیناسیون را از ویروس های انفلوانزا سلب کنند. این مواد را اینهیتورهای غیر اختصاصی میگویند. تاکنون سه نوع مختلف از این اینهیتورها شناخته شده است که عبارتند از: اینهیتورهای آلفا [۶]، بتا [۷] و گاما [۸]. برای اینکه جستجو و تعیین عیار صحیح آنتی کورهای حقیقی انفلوانزا مقدور

باشد، در وهله اول از بین بردن اینهیتورهای غیر اختصاصی در نمونه های سرمی الزامی است. برای اینکار روشهای متعددی وجود دارد [۹]. در این بررسی زایل کردن اینهیتورهای غیر اختصاصی بکمک پریدات پتاسیم و به روش زیر انجام گرفت: دو حجم از محلول ۰/۵ در صد پریدات پتاسیم در سرم فیزیولوژیک که یک روز قبل از انجام آزمایش تهیه میشد با یک حجم از سرم بدون مکمل (دکمپلانت) و یک حجم سرم فیزیولوژیک مخلوط و بمدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه در حرارت آزمایشگاه قرار داده شد.

سپس ۴ حجم از محلول ۱۰ درصد گلوکز در سرم فیزیولوژیک، بآن اضافه گردید و مدت ۳۰ دقیقه بحال خود گذاشته شد تا گلوکز پریدات را خنثی کند.

۴- روش جستجو و تعیین عیار آنتی کورهای انفلوانزا بکمک آزمایش اینهیتورهای هم گلو تیناسیون.

با استفاده از میکروسیستم تاکاتسی [۱۰] ۵ صدم میلی لیتر از سرمها را که در جریان از بین بردن اینهیتورهای غیر اختصاصی هشت بار رقیق شده بودند به نسبت های ۱/۱۶، ۱/۳۲، ۱/۶۴، ۱/۱۲۸، ۱/۲۵۶، ۱/۵۱۲، ۱/۱۰۲۴، ۱/۲۰۴۸ رقیق نمودیم. از هر سرم سه سری رقت های هشت تایی به ترتیب بالاتر تهیه شد به هر کدام از رقت های سرمی سری اول باندازه هم حجمش (پنج صدم میلی لیتر) سوسپانسیون ویروس A_۱، به سری دوم ویروس A_۲ و به سری سوم ویروس نوع B اضافه گردید (هر میلی لیتر از سوسپانسیون های ویروسی محتوی چهار دز هما گلو تیناسیون دهنده بود). مخلوط سرم ویروس مدت یک ساعت در حرارت آزمایشگاه نگهداری شد تا چنانچه در سرم آنتی کور وجود داشته باشد قدرت هما گلو تیناسیون کننده ویروس را خنثی نماید. در مرحله آخر به همه مخلوط های سرم ویروس پنج صدم میلی لیتر از سوسپانسیون نیم درصد گلبول قرمز مرغ اضافه گردید و بعد از گذشت یک ساعت نتیجه آزمایش قرائت شد و بالاترین رقت سرم که قدرت هما گلو تیناسیون کننده ویروس را خنثی کرده بود بعنوان عیار آنتی کور انفلوانزا در سرم مورد آزمایش یادداشت گردید. چون ممکن است گلبول های قرمز - مرغ اتوا گلو تینا بیل و یا نون آگلو تینا بیل باشند لذا قبل از این نظر مورد آزمایش قرار گرفتند. ضمناً در آزمایش ها، هر آنتی ژن بایک ایمونوسرم معلوم العیار نیز عمل گردید (شاهده مثبت).

* انواع ویروس های پروتئین انفلوانزا از آزمایشگاه فرانس ویروس شهر لندن دریافت شده است

نتایج

در خون ۷۱۶ نفر از ساکنان شهر تهران به سنین یک تا هشتاد سال، باروش اینهیپرسیون همالوگوتیناسیون به جستجو و تعیین عیار آنتی کور ویروسهای انفلوانزای A_1 ، A_2 ، هنگ کنگ و B مبادرت گردید و نتایج زیر بدست آمد:

الف- آنتی کورهای ویروس انفلوانزای A_2 هنگ کنگ

در خون ۷۴ درصد از ساکنان تهران برای ویروس A_2 هنگ کنگ آنتی کور وجود دارد که عیار آن در پیش افراد مختلف متفاوت بوده و بین ۱۶ تا ۱۰۲۴ متغیر است. در سرمهای حاوی آنتی کور برای ویروس A_2 هنگ کنگ، تعداد و نسبت درصد تیتراهای مختلف محاسبه و در جدول زیر نشان داده شده است:

عیار آنتی کور ویروس A_2 هنگ کنگ	۱۶	۳۲	۶۴	۱۲۸	۲۵۶	۵۱۲	۱۰۲۴
تعداد سرمهای هم عیار	۴۲	۸۸	۱۲۵	۱۹۰	۵۰	۲۸	۷
نسبت درصد عیارهای مختلف در بین سرمهای مثبت	۷/۹	۱۶/۶	۲۳/۶	۳۶	۹/۴	۵/۳	۱/۳۲

جدول شماره ۱

همانطور که جدول نشان میدهد محدوده متوسط آنتی کور در پیش افرادی که با ویروس هنگ کنگ آلوده شده اند ۱۲۸ است به عبارت دیگر سرم ۱۲۸ بار رقیق شده این افراد میتواند قدرت همالوگوتیناسیون را از ویروس A_2 سلب کند. نسبت درصد سرمهای مثبت در گروههای سنی مختلف (۱ تا ۱۰، ۱۱ تا ۲۰...) تقریباً در یک حدود است.

ب- آنتی کورهای ویروس انفلوانزای A_1 در بیش ۲۵ درصد از افرادی که خونشان مورد آزمایش قرار گرفت برای ویروس انفلوانزای A_1 آنتی کور جلوگیری کننده از همالوگوتیناسیون وجود دارد. عیار آنتی کورهای ویروس A_1 نیز مانند ویروس A_2 در خون اشخاص بیک اندازه نیست بلکه بین ۱۶ تا ۲۵۶ تغییر میکند. تعداد و نسبت درصد عیارهای مختلف در بین سرمهای مثبت محاسبه و در جدول شماره ۲ درج شده است.

عیار آنتی کور ویروس A_1 انفلوانزا	۱۶	۳۲	۶۴	۱۲۸	۲۵۶
تعداد سرمهای هم عیار	۶۸	۹۱	۱۴	۵	۱
نسبت درصد عیارهای مختلف در بین سرمهای مثبت	۳۷/۴	۵۰/۸	۷/۸	۲/۷	۰/۵

جدول شماره ۲

در جستجو و تعیین عیار آنتی کور ویروس انفلوانزای A_1 بدون نکته جالب توجه برخورد می کنیم، یکی اینکه عیار آنتی کور در خونهای آزمایش شده پائین است، دیگر اینکه در خون افرادی که سن آنها کمتر از ۱۵ سال است برای ویروس A_1 آنتی کور دیده نمیشود (این دو موضوع مورد بحث قرار خواهد گرفت). در پیش افرادی که سن آنها بیش از ۲۰ سال است نسبت درصد سرمهای مثبت در گروههای مختلف تقریباً مشابه است.

ج- آنتی کور ویروس انفلوانزای تیپ B

برای ویروس تیپ B انفلوانزا در خون ۳۲ درصد از افرادی که در شهر تهران زندگی میکنند آنتی کور وجود است و نشان میدهد که ویروس انفلوانزای تیپ B نیز در اجتماع ما انتشار دارد و مردم را به بیماری انفلوانزا مبتلا میسازد. عیار این نوع آنتی کور در سرمهای مثبت بین ۱۶ تا ۱۰۲۴ متغیر است. در سرمهایی که برای ویروس B انفلوانزا محتوی آنتی کور هستند تعداد و نسبت درصد عیارهای مختلف محاسبه و در جدول شماره ۳ نشان داده شده است:

عبار آنتی کور تیپ B و وروس انفلوانزا	۱۶	۳۲	۶۴	۱۲۸	۲۵۶	۵۱۲	۱۰۲۴
تعداد سرمهای هم عیار	۲۲	۴۸	۸۳	۴۱	۲۲	۱۰	۳ جمع ۲۲۹
نسبت درصد عیارهای مختلف در بین سرمهای مثبت	۹/۶	۲۰/۹	۳۶/۲	۱۷/۹	۹/۶	۴/۳	۱/۳

جدول شماره ۳

سن ۳۰ به بعد نسبت درصد سرمهای مثبت در گروههای سنی مختلف تقریباً ثابت میماند. تعداد افراد هر گروه، و تعداد و نسبت درصد سرمهای مثبت گروههای سنی مختلف در جدول شماره ۴ خلاصه شده است.

از نظر آنتی کور و وروس تیپ B انفلوانزا، نسبت درصد سرمهای مثبت در گروههای سنی مختلف شایان توجه است: در خون افرادی که سن آنها يك ناسی سال میباشد نسبت درصد سرمهای مثبت با افزایش سن رابطه مستقیم دارد ولی از

سن	۱۰ تا ۱۰	۱۱ تا ۲۰	۲۱ تا ۳۰	۳۱ تا ۴۰	۴۱ تا ۵۰	۵۱ تا ۶۰	۶۱ تا ۷۰	۷۱ تا ۸۰
تعداد نفرات هر گروه سنی	۶۴	۵۸	۲۲۰	۲۵۰	۴۵	۳۷	۲۴	۱۶
تعداد سرمهای مثبت	۴	۱۲	۵۹	۱۰۳	۱۹	۱۵	۱۰	۷
نسبت درصد سرمهای مثبت	۶	۱۹/۵	۲۶/۸	۴۱/۲	۴۲/۲	۴۰/۵	۴۱/۶	۴۳/۷

جدول شماره ۴

و وروس نوع C اغلب بطور تك گبر ایجاد بیماری می کند و تاکنون اپیدمی قابل ملاحظه ای از آن گزارش داده نشده است. سروتیپ A و وروس انفلوانزا شامل سه زیر تیپ یا واریانت میباشد که عبارتند از A_۱، A_۲ و A_۳. زیر تیپ A_۱ در سال ۱۹۴۶ بر اثر تغییر ساختمان آنتی ژنی تبدیل به زیر تیپ A_۲ شد. و وروس اخیر پس از ده سال انتشار، خود دستخوش تغییرات نسبتاً شدید آنتی ژنی قرار گرفت و در سال ۱۹۵۷ به و وروس A_۲ تبدیل گردید و انفلوانزا ای عالمگیر سال ۱۹۵۷ را بوجود آورد که مبداء آن شهر سنگاپور بود. اولین سویه و وروس A_۲ که از این شهر بدست آمده بنام و وروس A_۲ سنگاپور خوانده میشود. خواص آنتی ژنی و وروس A_۲ سنگاپور بار دیگر در سال ۱۹۶۸ تغییر نمود [۱۵] و موجب اپیدمیهای گسترده ای در اقصی نقاط گیتی شد. چون این و وروس تغییر یافته برای اولین بار در هنگ کنگ بدست آمد لذا به و وروس A_۲ هنگ کنگ معروف گردید. چون سویه های متعدد و وروس هنگ کنگ که از سال ۱۹۶۸ تا کنون در نقاط مختلف جهان ایزوله شده اند از نظر کمیت

بحث

و وروسهایی که در پیش انسان تولید بیماری انفلوانزا مینمایند از سه نوع مختلف هستند که با حرف A، B و C مشخص میشوند. و وروس انفلوانزا ای نوع A در سال ۱۹۳۳ [۱۱]، نوع B در سال ۱۹۴۰ [۱۲] و نوع C در سال ۱۹۴۷ [۱۳] شناخته شده اند. بر اثر پاساژهای طبیعی (انتقال و وروس از فردی به فرد دیگر) تغییراتی در آنتی ژنهای و وروس انفلوانزا بوجود می آید که در اپیدمیولوژی بیماری نقش اساسی دارد [۱۴]. این تغییرات در و وروسهای نوع A زیاد، در و وروسهای نوع B کمتر ولی در و وروسهای نوع C تاکنون قابل ملاحظه نبوده است.

به همین جهت مسئول تمام عالمگیرها و همه گیریهایی بزرگ بیماری انفلوانزا همیشه و وروسهای نوع A بوده هستند. چون و وروس نوع B ساختمان آنتی ژنیکی ثابت تری نشان میدهد لذا اپیدمیهای آن محدودتر و بفواصل زمانی بیشتری بروز مینماید.

استرالیا بوقوع پیوست از تغییر ویروس A₂ هنگ کنگ بوجود آمده و با نام ویروس A₂ سال ۷۲؛ انگلستان (A₂/England/42/72) مشخص شده است. [۱۶]

وجود آنتی کور ویروس A₁ انفلوانزا در خون ۲۵ درصد از مردم تهران سابقه انتشار این ویروس را در ایران به ثبوت می‌رساند. بطوریکه قبلاً نیز اشاره شد از سال ۱۹۵۷ ویروس A₁ جای خود را به ویروس A₂ انفلوانزا سپرده است. چون در خون هیچک از افرادیکه بعد از سال ۱۹۵۷ در ایران متولد شده‌اند برای ویروس A₁ آنتی کور وجود ندارد، لذا چنین نتیجه گرفته می‌شود که در عرض ۱۵ سال گذشته اپیدمی بیماری انفلوانزا که عامل مولد آن ویروس A₁ باشد، در ایران اتفاق نیافتاده است. بنابراین آنتی کور موجود در خون افراد مربوط به عفونت‌های سال ۱۹۴۶ تا ۱۹۵۷ (دوران انتشار ویروس A₁) است. بهمین دلیل عیار متوسط آنتی کور ویروس A₁ در سرم‌های مثبت، بطور قابل ملاحظه پائین‌تر از عیار متوسط آنتی کورهای ویروس A₂ انفلوانزا می‌باشد.

وجود آنتی کور برای تیپ B ویروس انفلوانزا در خون ۳۲ درصد از ساکنان تهران نشان می‌دهد که در اجتماع ما علاوه بر ویروس نوع A انفلوانزا ویروس نوع B نیز در گردش است و در تولید بیماری انفلوانزا شرکت می‌نماید بطوریکه در شرح نتایج ملاحظه می‌شود اولاً تعداد کسانی که برای این ویروس آنتی کور ندارند زیاد است ثانیاً درپیش افرادی که سن آنها یک تا سی سال می‌باشد نسبت در سرم‌های مثبت با افزایش سن رابطه مستقیم دارد. وجود چنین وضعی گویای اینست که در کشور ما شدت انتشار تیپ B ویروس انفلوانزا بمراتب کمتر از ویروس نوع A بوده و اپیدمی‌های آن محدودتر و بفواصل زمانی بیشتر اتفاق می‌افتد.

جزئی‌های آنتی ژنی کاملاً مشابه نیستند، لذا میتوان نتیجه گرفت که ویروس A₂ هنگ کنگ نیز دائماً در حال تغییرات جزئی است. وجود آنتی کور ویروس A₂ هنگ کنگ در خون ۷۴ درصد از مردم تهران با عیار متوسط ۱۲۸ مبین شدت انتشار این ویروس در شهر تهران می‌باشد.

اگر در خون ساکنان شهرهای کوچک و روستاها بجهتجو و تعیین عیار آنتی کور ویروس A₂ مبادرت گردد با احتمال قوی نسبت درصد سرم‌های مثبت کمتر از رقم دست‌آمده از تهران خواهد بود. زیرا شرایط برای انتشار ویروس‌های انفلوانزا در تهران خیلی مساعدتر و مناسبتر می‌باشد (تراکم جمعیت، کثرت اماکن عمومی، اجتماعات و از همه مهمتر ارتباط روزمره این شهر با ممالک مختلف بوسیله پل‌های هوایی) چون نسبت درصد سرم‌های مثبت در گروه‌های سنی مختلف تقریباً مشابه و عیار آنتی کور هائیز بالا است میتوان نتیجه گرفت که اپیدمی‌های ویروس انفلوانزای A₂ بفواصل زمانی کوتاه در شهر تهران تکرار میشود. چون در پایان این بررسی (تابستان ۱۳۵۱) در خون ۷۴ درصد از مردم برای ویروس A₂ آنتی کور وجود داشت لذا چنین بنظر میرسد که لااقل در پائیز و زمستان سال ۱۳۵۱ و حتی در سال ۱۳۵۲ ویروس انفلوانزای A₂ هنگ کنگ در تهران تولید اپیدمی نخواهد کرد ولی این پیش‌بینی بعلت پیدایش ویروس تغییر یافته دیگری از نوع A₂ تحقق پیدا نکرد :

«عامل مولد اپیدمی‌های گسترده‌ای که در پائیز و زمستان سال ۱۳۵۱ در ایران و ممالک مختلف آسیا، اروپا، امریکا و

REFERENCES

- 1- Grobunoua, A S. and Pysina, T.V , *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 39: 271, 1968.
- 2- Mulder, J. and Masurel, N., *Lancet*, 1958, Apr. 19; 810, 1958.
- 3- Fazekas, S., Webster, R.G. and Davenport, F.M., *J. Immunol.*, 103, 1969.
- 4- Zalan, E. and Labzoffsky, N A., *Canad. Med. Ass. J.*, 100: 901. 1969.
- 5- Ivan, I.M, Busuico, C. and Ionesco, V., *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 28: 71², 1969.
- 6- Francis, T. Jr., *J. Exp. Med* , 85: 1, 1947.

- 7- Chu, C M., *J. Gen Microbiol.*, 5: 739, 1951.
- 8- Beliaev, G. and Cohen, A , *Virology*, 18: 144, 1962.
- 9- Sohler, R , *Diagnostic des maladies a virus.*, Flamm. edit , 266, 1964.
- 10- Takatsy, G.Y., *Acta microbiol* , 3: 191, 1955.
- 11- Andrewes, P., Laidlawe, P. and Smith, W , *Lancet*, 2:859, 1934.
- 12- Francis, T., *Science*, 29: 405, 1940.
- 13- Taylor, R.M , *Amet. J. Publ. Hlth.* 39: 171, 1949.
- 14- Pereira, M.S., Chakraverty, P., Pane, A P. and Fletcher, W.B., *J. Hyg. Cambridge.*, 67: 551, 1969.
- 15- Coleman, M.T. and Dowdle, W.R., *Lancet*. 28: 1384, 1968
- 16- New Influenza , *Brit. Med. J.*, 4: 251, 1972.