دکتر مصطفی بهجتی اردکانی ۱*

دکتر جمشید آیت‌الهی ۲

۱- دانشیار گروه کودکان و فوق تخصص قلب، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲- استاد گروه بیماری های عفونی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

* **نشانی نویسنده مسؤول:** یزد- بلوار جمهوری اسلامی- بیمارستان افشار- مرکز تحقیقات قلب و عروق

تلفن: ۰۳۵۱-۵۲۳۱۴۲۱

فاکس: ۵۲۵۳۳۳۵

نشانی الکترونیکی:

dr_Behjati@yahoo.com

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۲: ۳۵۳-۳۷۱

- **مقاله مروری کد مقاله: ۳۵**

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- **پاتوژنز و یاتولوژی تب روماتیسمی را شرح دهید.**
- **تظاهرات بالینی آن را بیان کنید.**
- **پیشگیری اولیه و ثانویه را بیان کنید.**
- **معیارهای تشخیصی اصلی و فرعی را فهرست کنید.**
- **گروه‌های در معرض خطر را فهرست کنید.**

تب روماتیسمی

چکیده

تب روماتیسمی (Fever Rheumatic (RF وبیماری روماتیک قلبی (Disease Heart Rheumatic (RHD یک مشکل اساسی در کشورهای در حال رشد است که منجر به مرگ‌ومیر عمده می‌شود. حدود سه درصد افراد مبتلا به فارنژیت حاد استرپتوکوکی در موارد اپیدمی و ۰/۳ درصد در موارد اسپورادیک به (Rheumatic Fever (RF مبتلا می‌شوند. پاتوژنز آن دقیقاً مشخص نیست به هر حال بهترین توجیه تقلید آنتی‌ژنتیک بین آنتی‌ژن‌های انسان و باکتری است. اپیدمیولوژی آن همان اپیدمیولوی فانژیت استرپتوکوکی است و سن شایع آن ۱۵-۵ سالگی می‌باشد. فاکتورهایی چون ارگانیسم استرپتوکوکال، محیط، مستعد بودن میزبان در ایجاد RF نقش دارند. پاتوژنز RF احتمالاً مربوط به پاسخ ایمنی غیرطبیعی نسبت به عفونت GAS قبلی، پاسخ ایمنی هومورال و با واسطه سلولی می‌باشد که باعث تظاهرات بالینی چون کاردیت و RHD مزمن می‌شود. شایع‌ترین تظاهر بالینی RF آرتریت، کاردیت و کره است. کاردیت و پیامد آن یعنی RHD مسئول مرگ‌ومیر طولانی‌مدت آن است. معیارهای تشخیصی همان معیارهای jones updated وWHO می‌باشد. اختلال فونکسیون دریچه‌ای مهم‌ترین اختلال در کاردیت حاد و RHD مزمن است نه میوکاردیت و پریکاردیت اکوکاردیوگرافی بایستی جهت تمام بیماران مبتلا به RF انجام شود تا ضایعات دریچه‌ای و شدت آن تعیین گردد. مهم‌ترین فاکتورهائی که احتمال پیدایش و شدت RHD را تأثیر قرار می‌دهند شدت کاردیت اولیه و عود RF است. تجویز آسپرین و یا استروئید جهت RF توصیه می‌شود. پروفیلاکسی اولیه شامل درمان فارنژیت استرپتوکوکی در جلوگیری از RF حتی در موارد خفیف و ساب‌کلینیکال مؤثر است. پروفیلاکسی ثانویه جهت جلوگیری از عود RF و کاهش شدت RHD مؤثر است.

درمان‌های RHD عبارتند از: بالون والوپلاستی دریچه میترال- ترمیم دریچه میترال، آئورت، تریکوسپید و بالاخره تعویض دریچه‌های مزبور.

واژگان کلیدی: تب روماتیسمی، بیماری روماتیک قلبی، اپیدمیولوژی، پروفیلاکسی، درمان

مقدمه

تب رماتیسمی و عوارض مزمن آن یعنی (Disease Heart Rheumatic (RHD یک مشکل اصلی بهداشت و سلامت کشورهای در حال رشد را تشکیل می‌دهد. این مشکل باعث تأسف است که در اثر یک فارنژیت عفونی چرکی قابل پیشگیری و به سادگی قابل درمان به وجود می‌آید. در سه دهه گذشته هیچ پیشرفت جدید و قابل ملاحظه‌ای در درمان تب رماتیسمی صورت نگرفته است. درمان‌های معمول باعث تغییر سیر طبیعی بیماری نمی‌شود و از بیماری روماتیک قلبی جلوگیری نمی‌کند.

تب رماتیسمی عموماً به عنوان یک بیماری بافت همبند یا کلاژن واسکولر در نظر گرفته می‌شود که ارگان‌های مختلفی چون قلب، مفاصل، پوست و سیستم عصبی را درگیر می‌سازد [۱،۲،۳].

اتیولوژی:

یک تونسیلو فارنژیت ناشی از استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه Streptococcus Hemolytic Beta A Group (GABHS) لازمه ایجاد تب رماتیسمی است. تب رماتیسمی به دنبال زرد زخم اتفاق نمی‌افتد [۱،۲،۳،۴،۵]. دلایل اینکه تونسیلو فارنژیت استرپتوکوکی لازمه ایجاد تب رماتیسمی است، عبارتند از:

رابطه نزدیک بین اپیدمی‌های گلودرد استرپتوکوکی و مخملک و اپیدمی‌های تب رماتیسمی حاد ۲- سابقه فارنژیت در اکثریت بیماران ۳- وجود آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوکی در سرم بیماران ۴- مؤثر بودن پروفیلاکسی آنتی‌میکروبیال مداوم در جلوگیری از عفونت استرپتوکوکی و عود تب رماتیسمی [۳].

تمام سرو تیپ‌های استرپتوکوک باعث Fever Rheumatic Acute (ARF) نمی‌شوند. سروتیپ‌های Type M ۱،۳،۵،۶ بیشتر از سروتیپ‌های دیگر در بیماران با سابقه قبلی تب رماتیسمی جدا شده‌اند، چون سروتیپ در زمان تشخیص بالینی فارنژیت استرپتوکوکی ناشناخته است، بایستی تمام استرپتوکوک های گروه A را پاتوژن تلقی نمود و تمام حملات فارنژیت استرپتوکوکی را قویاً درمان نمود [۵]. در ضمن تمام سروتیپ‌های روماتوژن استرپتوکوک گروه A به طور مساوی خطرناک نیستند [۳]. گزارشات جدید نشان می‌دهد که از عوارض خطرناک عفونت با استرپتوکوک گروه C و گروه G تب روماتیسمی و سندرم like shock Toxic می‌باشد [۶]. بعضی از تئوری‌ها وجود دارد که ویروس‌ها در ایجاد ARF نقش دارند [۸ و ۷].

پاتوژنز:

تب روماتیسمی یک عارضه غیرچرکی گلودرد استرپتوکوکی پیوژن، یا استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A می‌باشد [۹].

تب رماتیسمی در اثر تداخل عمل پیچیده بین استروپتوکوک گروه A، میزبان مستعد و محیط اتفاق می‌افتد یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی به عفونت با GABHS منجر به بیماری التهابی حاد می‌شود که به طور شایع مفاصل، قلب، مغز و پوست را متأثر می‌کند. تب روماتیسمی شایع‌ترین بیماری اکتسابی در کودکان و بالغین جوان در کشورهای در حال رشد است [۷-۱،۱۰،۱۱،۱۲].

چندین تئوری در مورد F.R.A بیان شده است که عبارتند از: ۱- اثرات توکسیک فراورده‌های استرپتوکوک که قادر به صدمه بافتی هستند [۳،۴،۵]. ۲- راکسیون‌های شبیه بیماری سرم با واسطه کمپلکس آنتی‌ژن- آنتی‌بادی ۳- پدیده اتوایمون [۳].

اکثریت نظریه‌ها روی جنبه‌های اتوایمون و یا به طور دقیق‌تر صدمه مولکولی تأکید دارند [۳،۴،۵]. پدیده اتوایمون بر اساس تقلید آنتی‌ژنیک (Antigenic Mimicry) بین آنتی‌ژن‌های باکتریال و انسان استوار است [۱۳]. یک پاسخ ایمنی غیر طبیعی به وسیله میزبان (انسان) بر ضد قسمت‌های ناشناخته‌ای از استرپتوکوک گروه A ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های تولید شده ممکن است باعث صدمه ایمونولوژیک شده و تظاهر بالینی تب رماتیسمی را به وجود می‌آورند. یک دوره نهفته معمولاً ۳-۱ هفته بین عفونت اولیه گلو و شروع تب رماتیسمی توجیه‌گر مکانیسم ایمونولوژیک صدمه بافتی است. پلی ساکارید دیواره سلولی GABHS از نظر آنتی‌ژنتیک شبیه گلیکوپروتئین دریچه‌های قلب انسان و گاو است. در نتیجه آنتی‌بادی‌های ضد دیواره سلولی GABHS می‌تواند باعث صدمه به دریچه‌های انسان شود در ضمن آنتی‌بادی ضد پلی‌ساکارید GABHS در بیماران با RHD Chronic در مقایسه با افرادی که دچار عفونت و حتی گلومرونفریت شده ولی عارضه قلبی نداشته‌اند، تداوم طولانی‌تری دارد. وقتی دریچه میترال روماتیک به وسیله دریچه مصنوعی جایگزین شود سطح آنتی بادی بر ضد پلی‌ساکارید GABHS کاهش یافته، تحریک آنتی‌ژنتیک بهبود می‌یابد. به نظر می‌رسد میوکاردیت ناشی از ARF مربوط به پاسخ غیر طبیعی و اتوایمون بر ضدغشا سارکولم باشد در بیماران با کره سیدنهام آنتی‌بادی‌های مشترک علیه آنتی‌ژن‌های غشا سلولی استرپتوکوک گروه A بتاهمولیتیک و هسته دمی مغز یافت می‌شود.

زمینه ژنتیکی هم در پیدایش ARF دخیل است. چرا که وقوع ARF در میان خانواده‌ها و دوقلوهای مونوزیگوت شایع‌تر است [۱،۴،۱۴،۱۵].

از نظر آماری ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین HLADR۴ در سفید پوستان و HLADR۲ در سیاه پوستان با ARF وجود دارد [۸]. بسیاری از مطالعات، نقش Alleles HLA که روی کروموزم ۶ جای گرفته است در مستعد کردن فرد مهم دانسته‌اند و HLA- DR۷ به طور شایع همراه با ARF و RHD است [۱۴،۱۷-۲۳].

احتمال دارد یک افزایش حساسیت تأخیری به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی نقش کلیدی در اتیولوژی ARF داشته باشد [۲۴]. اشخاص مبتلا به RHD دارای لنفوسیت‌هائی هستند که راکتیویتی بالائی نسبت به غشا و دیواره استرپتوکوکی دارند و این راکتیویتی نسبت به غشا بارزتر است. در طی کاردیت روماتیک فعال تعداد لنفوسیت‌های Helper (۴CD) و نسبت ۸CD/۴CD در دریچه‌های قلبی و خون محیطی افزایش یافته است [۳]. اخیراً یک cell-B

alloantigen که به وسیله آنتی‌بادی مونوکلونال (۱۷/۸D) تشخیص داده شده است، در ۹۹٪< بیماران با RF در مقایسه با ۱۴٪ جمعیت عمومی گزارش شده است. این مارکر به وسیله cytometry flow اندازه‌گیری شده است [۲۷،۲۶،۲۵].

یک مارکر سطحی روی لنفوسیت‌های NonT در اکثریت بیماران با ARF و RHD در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. چندین مطالعه نشان داده است وقتی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده شود ۷۵ درصد یا بیشتر بیماران با ARF و RHD دارای چنین لنفوسیت‌هائی هستند [۴]. افزایش قابل ملاحظه‌ای سطح سری TNFalpha IL-۸ و IL-۶ در فاز حاد تب رماتیسمی دیده می‌شود و سطح TNFalpha ،IL-۸ در بیماران با RHD و نارسائی قلب بالاتر است این سیتوکاین‌های التهابی ۱۰ روز پس از درمان تقریباً در تمام بیماران به سطح طبیعی برمی‌گردد [۲۸].

در بیماران با تب روماتیسمی ژنوتیپ DD -enzyme converting-angiotensin genotype-DD-ACE همراه با خطر بالای گسترش صدمه بعدی دریچه‌ای است [۲۹].

پاتولوژی:

فاز حاد RF با راکسیون‌های التهابی پرولیفراتیو که بافت همبند را درگیر می‌سازد مشخص می‌شود [۲]. روند التهابی در طی کاردیت حاد به طور شایع محدود به آندوکارد و میوکارد است و در موارد شدید پریکارد هم گرفتار می‌شود. سلول‌های آشوف و آشوف بادی، پاتوگونومونیک کاردیت رماتیسمال در نظر گرفته می‌شود. این یافته پاتولوژیک در بیماران با میوکاردیت تحت حاد و مزمن دیده می‌شود. این یافته در بیوپسی‌های به عمل آمده تنها در ۴۰-۳۰ درصد بیماران دیده می شود. آشوف بادی در مناطق غیر از قلب یعنی مغز و مفاصل دیده نمی‌شود. آشوف بادی ممکن است برای بسیاری از سال‌ها بدون فعالیت التهابی ادامه یابد و به طور شایع در سپتوم بین بطنی، دیواره بطن چپ و گوشک دهلیز چپ دیده می‌شود [۱،۲].

آندوکاردیت، بافت‌های دریچه‌ای و دیواره‌ای را گرفتار می‌کند. شایع‌ترین دریچه گرفتار میترال (در ۷۵٪ موارد)، آئورت (در ۲۰٪ موارد)، تریکوسپید و پولمونر نادر و در درجات بعدی قرار دارند، گرفتاری توامان دریچه میترال و آئورت از گرفتاری ایزوله آئورت شایع‌تر است.

یکی دیگر از ضایعات مشخص کاردیت روماتیک Patch Maccallum می‌باشد که در حقیقت یک منطقه ضخیم بافتی در دهلیز چپ بالای قاعده لت خلفی دریچه میترال می‌باشد. پاتولوژی آرتریت همانند پریکاردیت، یک سروزیت است و کارتیلاژ گرفتار نمی‌شود. پروسه التهابی در اریتم مارژیناتوم یک واسکولیت است که می‌تواند مسؤول سایر ضایعات خارج قلبی چون ضایعات ریوی و کره سیدنهام باشد. شایع‌ترین محل گرفتاری در کره سیدنهام، کانگلیون‌های قاعده‌ای و مخچه می‌باشد [۱]. نارسائی دریچه‌ای در اثر انفلاماسیون، ادم وانفیتراسیون بافت دریچه‌ای و طناب‌های گوشتی به وجود می‌آید و چنانچه انفلاماسیون تداوم یابد منجر به فیبروز، کلسیفیکاسیون و تنگی دریچه‌ای می‌شود [۲].

اپیدمیولوژی:

در حالی که انسیدانس و پری‌والانس ARF و RHD در کشورهای توسعه یافته رو به کاهش است در کشورهای در حال توسعه یک علت اصلی مرگ‌ومیر در افراد جوان به حساب می‌آید [۳۰].

استفاده روزافزون اکوکاردیوگرافی جهت غربال‌گری RHD در کشورهای در حال توسعه منتهی به افزایش در پری والانس این بیماری در این مناطق شده است [۳۱-۳۵].

به علت استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک، بهبودی استانداردهای اقتصادی، کاهش شلوغی در خانه و مدرسه از میزان RF در کشورهای توسعه یافته کاسته شده است [۲]. در کشورهای در حال توسعه تب رماتیسمی و سکل آن در ۴۰-۲۵ در صد موارد پذیرش قلبی را تشکیل می‌دهد و RF در حدود نصف موارد بیماری

های کاردیوواسکولر را در تمام سنین تشکیل می‌دهد و یکی از علل مهم مرگ‌ومیر را در ۵ سال اول زندگی است [۴]. در یک مطالعه مروری اخیر مشخص شد که ۵۵ درصد بیمارانی که عمل جراحی دریچه‌ای قلب شده‌اند مبتلا به RHD بودند [۳۶] و همچنین در یکسری از مطالعات دیگر مشخص شد که ۷۶/۶-۱۵ درصد از موارد آندوکاردیت علت زمینه‌ای RHD داشتند [۴۰-۳۷].

اپیدمیولوژی تب رماتیسمی ضرورتاً اپیدمیولوژی فارنژیت استرپتوکوکی گروه A است. سن شایع آن ۱۵-۵ سالگی و در زیر ۵ سالگی نادر است و تقریباً هیچ وقت زیر ۲ سالگی اتفاق نمی‌افتد و بالای ۳۵ سالگی هم نادر است [۱۱]. بررسی‌ها نشان می‌دهد که انسیدانس فارنژیت استرپتوکوک در اکثریت کشورها تغییر نکرده است به همین علت فاکتورهای دیگری چون شلوغی خانواده، فقر، تغذیه نامناسب، بهداشت نامناسب و در دسترس نبودن مراقبت‌های بهداشتی در انتشار سریع (توسط قطره‌های تنفسی) و افزایش مقاومت GABHS نقش دارند [۴۲،۴۱].

فارنژیت استرپتوکوکی در فصول پائیز، زمستان و بهار شایع‌تر است. زرد زخم ناشی از GABHS باعثARF نمی‌شود ولی عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و زرد زخم استرپتوکوکی می‌توانند باعث گلومرولونفریت Sreptococcal Post شوند.

اکثریت کودکان دست‌کم یک حمله فارنژیت در سال دارند که ۳۰-۱۰ درصد موارد آن ناشی از GABHS است که شایع‌ترین علت فارنژیت باکتریال است. سن شایع عفونت GABHS ۱۵-۵ سال است و زیر دو سال نادر می‌باشد. ریسک RF ۰/۳٪ در موارد غیر اپیدمیک تا ۳٪ در موارد اپیدمی عفونت GABHS می‌باشد.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تا ۲/۳ موارد RF به دنبال فارنژیت خفیف و یا بدون علامت اتفاق می‌افتد [۴۳].

در بعضی از مناطق دنیا چون استرالیا اختلاف بین سوش‌های روماتوژنیک، غیرروماتوژنیک و بین سوش‌هائی که باعث فارنژیت و زرد زخم می‌شوند روشن نیست [۴۴].

اکثریت تظاهرات کلینیکی RF تقریباً ۱۰ تا ۳۵ روز (متوسط ۱۸ روز) به دنبال عفونت استرپتوکوکی اتفاق می‌افتد [۴۵].

فقر اقتصادی، شلوغی محل سکونت، پرجمعیت‌بودن کشور، عدم دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی و ترس پزشکان عمومی از تجویز پنی‌سیلین به علت راکسیون های آلرژیک از علل مهم شیوع بالای تب رماتیسمی به شمار می‌رود [۴۷].

خطر RF در جمعیت‌های با ریسک بالا چون سربازان در سرباز خانه، افرادی که در مکان‌های شلوغ زندگی می‌کنند، افرادی که در تماس با کودکان سنین مدرسه هستند (چون معلمین) افزایش می‌یابد. انسیدانس ARF در زن و مرد برابر است [۲].

تب روماتیسمی حاد به احتمال قوی پس از اشکال شدید فانژیت استرپتوکوکی اتفاق می‌افتد. با این وجود دوسوم موارد ARF به دنبال عفونت استرپتوکوکی خفیف و یا بدون علامت اتفاق می‌افتد و در این موارد فاکتور اصلی محیطی مساعدکننده، پر جمعیت بودن خانواده است [۴۸]. خطر عود RF در چند سال اول پس از حمله بالاست و با افزایش سن کاهش می‌یابد، دو عامل خطر برای عود عبارتند از: میزان پاسخ ASO و وجود پیشین بیماری روماتیک قلبی، برای مثال ۵۶ درصد موارد عود در افراد روماتیکی اتفاق افتاده که تیتر چهار برابر شدن ASO داشته‌اند [۳].

تظاهرات بالینی:

فاز نهفته بیماری بین شروع گلودرد استرپتوکوکی گروه A بتاهمولیتیک و شروع علائم بالینی ARF به طور متوسط ۱۹ روز [۳]. و بین ۱۰ الی ۳۵ روز متغیر است. در مورد کره بین ۱ تا ۶ ماه است [۴۵].

کیفیت شروع بیماری متنوع است، اگر پلی آرتریت حاد اولین شکایت بیمار باشد سیر آن ناگهانی بوده و همراه با تب بالا و مسمومیت است و وقتی کاردیت خفیف اولین علامت بالینی باشد شروع آن تدریجی و حتی ساب کلینیکال است [۳].

تظاهرات اصلی:

کاردیت:

کاردیت به طور شایع در کودکان جوان اتفاق می‌افتد و با افزایش سن کاهش می‌یابد، کاردیت تنها تظاهر ARF است که می‌تواند منجر به ناتوانی و مرگ شود، کاردیت تقریباً همیشه در سه هفته اول حمله RF اتفاق می‌افتد [۳]. کاردیت شدید و نارسائی قلب در ۱۳٪ تا ۶۴٪ موارد RF اتفاق می‌افتد [۵۴-۴۹] ۸۰٪ موارد کاردیت در ۲ هفته اول RF اتفاق می‌افتد و پس از آن نادر است. در موارد خفیف معمولاً بهبودی کامل اتفاق می‌افتد لکن در موارد متوسط و شدید به احتمال زیاد منجر به RHD خواهد شد [۵۶،۵۵]. MR در ۹۵ درصد موارد کاردیت حاد رماتیک اتفاق می‌افتد. پریکاردیت در ۱۱٪-۴٪ موارد ARF اتفاق می افتد. برخلاف قدیم که ARF به عنوان پان‌کاردیت درنظر گرفته می‌شد از نظر بالینی اختلالات مربوط به پاتولوژی والوولار و Rgurgitation اهمیت بیشتری نسبت به میوکاردیت و اختلال فونکسیون میوکارد دارد [۵۷] چراکه علائم التهابی چون نکروز میوسیت همراه با انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها اتفاق نمی‌افتد [۵۸] و تروپونین I بالا نیست [۵۹].

کاردیت تنها تظاهر ARF است که منجر به تغییرات مزمن می‌شود [۵]. شدت کاردیت مختلف است گاهی بسیار شدید بوده و می‌تواند منجر به مرگ شود ولی در اکثریت موارد خفیف است و اثر باقیمانده عمده آن پیدایش اسکار دریچه‌ای قلبی در آینده است. در مورد خفیف ممکن است با سمع تشخیص داده نشود و از آن غفلت گردد. ۴۰-۳۰ درصد بیماران د چار نارسائی حاد میترال دارای سوفل هستند و اکثریت در طی ۶ ماه اول پس از بیماری بهبود می‌یابند احتمال بهبودی نارسائی دریچه آئورت کمتر از نارسائی دریچه میترال است [۶۲-۶۰].

کاردیت اختصاصی‌ترین تظاهر RF است. والوولیت (آندوکاردیت) دریچه‌های میترال، آئورت و گرفتاری طناب‌های گوشتی دریچه میترال شاخص‌ترین قسمت کاردیت روماتیک است و نارسائی دریچه میترال (MR) مشخصه بارز تب روماتیسمی است [۲]. نارسائی ایزوله آئورت در ۲۰ درصد موارد کاردیت اتفاق می‌افتد، گرفتاری توامان میترال و آئورت شایع‌تر از گرفتاری ایزوله آئورت است. اگر هر دو دریچه میترال و آئورت گرفتار شود احتمال اینکه ناشی از RF باشد، ۹۷ درصد است [۱]. گرفتاری دریچه‌های شریان ریوی و تریکوسپید نادر است. میوکاردیت و پریکاردیت در غیاب والوولیت نادر است و بایستی علل دیگری غیر از RF مطرح نمود [۲]. سایر تظاهرات کاردیت عبارتند از پریکاردیت، افیوژن پریکارد، آریتمی‌ها نظیر بلوک درجه یک یا بیشتر [۵]. پریکاردیت ایزوله نادر است به هر حال اگر وجود داشت بایستی سایر علل پریکاردیت چون آرتریت روماتوئید و SLE و ویرال را رد نمود. نارسائی آشکار قلب به طور شایع در کودکان جوان اتفاق می‌افتد [۱]. تاکی کاردی یک علامت زودرس میوکاردیت است ولی ممکن است به خاطر تب یا نارسائی قلبی باشد. آریتمی گذرا ممکن است در بیماران با میوکاردیت اتفاق افتد [۲] بلوک هدایتی دهلیزی- بطنی (AV) به خودی خود جهت کاردیت روماتیک تشخیصی نیست [۶۳]. ۵ درصد موارد RF در کودکان زیر ۵ سال اتفاق می‌افتد و کاردیت در این گروه سنی از شدت بیشتری برخوردار است و اغلب متوسط تا شدید است. کره در این سن نادر است و راش اریتمامارژیناتوم در این گروه سنی شایع‌تر است بین ۶۹-۶۶ درصد بیمارانی که با تظاهر کاردیت مراجعه می‌کنند در آینده بیماری روماتیک قبلی پیدا می‌کنند ۴۴-۲۰ درصد بیمارانی که تظاهر اولیه آنها کره است بیماری رماتیک قلبی پیدا می‌کنند و بالاخره ۲۰ درصد بیمارانی که تظاهر اولیه آنها کاردیت نیست بیماری روماتیک قلبی پیدا می‌کنند [۶۴].

علائم سمعی کاردیت:

مشخصات سوفل‌های کاردیت روماتیک حاد عبارتند از: سوفل هولوسیستولیک با فرکانس بالا در نوک قلب (High pitched blowing murmur Apical holosystolic) ناشی از نارسائی دریچه میترال. این سوفل وقتی بیمار به پهلوی چپ بخوابد بهتر شنیده می‌شود.

murmur flow middiastolic Apical Pitch - Low murmur Combs-Carrey این سوفل ناشی از عبور مقدار زیاد خون از دریچه میترال التهاب یافته در هنگام دیاستول است.

murmur diastolic decrescendo pitch High ناشی از تنگی دریچه میترال نارسائی دریچه آئورت که در محل اولیه یا ثانویه آئورتی شنیده می‌شود. سوفل ناشی از MS و تنگی دریچه آئورت (AS) همراه با ARF دیده نمی‌شود و در موارد با حملات مکرر F.R و بیماری مزمن روماتیک ممکن است دیده شود [۳ و ۴].

rub Friction Pericardial علامت پاتوگونومونیک پریکاردیت است. حضور rub در بیماران با کاردیت رماتیسمال تقریباً همیشه نشان‌دهنده پان کاردیت است [۱]. کاردیت ممکن است در ابتدای حمله RF وجود نداشته باشد و یا subtle باشد لذا توصیه می‌شود (حتی در بیماران با کره سیدنهام) حدود ۶ ماه پس از حمله اولیه RF، اکوکاردیوگرافی به عمل آید [۶۵].

پلی آرتریت:

این علامت بالینی گمراه‌کننده‌ترین معیار اصلی است و احتمالاً منجر به تشخیص‌های اشتباه می‌شود [۵]. به طور کلی آرتریت در ۷۵ درصد حملات اول ARF اتفاق می‌افتد و شدت گرفتاری مفصل از آرترالژی بدون یافته ظاهری تا آرتریت شدید همراه با گرمی، تورم، قرمزی و دردناک بودن متغیر است [۳]. گاهی به قدری دردناک است که بیماران از پوشیدن کفش و لباس اِبا دارند [۵]. یک رابطه معکوس بین شدت گرفتاری مفصلی و خطر پیدایش کاردیت وجود دارد. مفاصلی که به وفور گرفتار می‌شوند عبارتند از: زانو، مچ پا، آرنج، و مچ دست. گرفتاری مفاصل کوچک دست‌ها کمتر و ستون فقرات خیلی نادر است. اگر داروهای ضدالتهابی به طور زودرس شروع نشود معمولاً مفاصل متعدد گرفتار می‌شوند. در ۵۰ درصد بیماران بیش از شش مفصل گرفتار می‌شود. آرتریت در ARF به طور کلاسیک غیر قرینه و مهاجر است و انفلاماسیون از یک مفصل به مفصل دیگر مهاجرت می‌کند. وقتی یک مفصل گرفتار شود التهاب در مدت چند روز تا یک هفته شروع به فروکش و مدت ۳-۲ و حداکثر چهار هفته بدون عارضه بهبود می‌یابد. مایع مفصلی یافته‌های آزمایشگاهی التهاب شامل: افزایش پلی مورفو نوکلئرها نشان می‌دهد و هیچ یافته اختصاصی در آن وجود ندارد [۲،۵].

یک نمای بارز آرتریت روماتیک پاسخ در اماتیک به سالیسیلات است و در حقیقت اگر یک بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای پس از ۴۸ ساعت از درمان کافی سالیسیلات بهبود نیافت بایستی در تشخیص RF شک نمود [۲]. در بعضی از بیماران آرتریت و سایر تظاهرات مولتی سیستم به دنبال فارنژیت حاد استرپتوکوکی پیدا می‌کنند که در قالب معیار برای تشخیص ARF قرار نمی‌گیرند.

این سندرم به Post arthritis reactive Streptococcal (PSRA) معروف است. آرتریت ناشی از این سندرم به خوبی به داروهای ضد التهابی پاسخ نمی‌دهد ARF و PSRA تظاهرات مختلفی دارند بیماران PSRA به طور شایع مسن‌ترند و فاصله طولانی‌تری بین عفونت استرپتوکوکی و شروع علائم دارند. آرتریت، غیرمهاجر بوده و به طور شایع مزمن می‌شود. در طی پیگیری افزایش در گرفتاری دریچه‌ای ندارد به هر حال به نظر می‌رسد این عارضه دو یافته جداگانه باشند [۶۶] و بعضی از این بیماران ممکن است یک کاردیت خاموش و با شروع تأخیری پیدا کنند بنابراین این بیماران را بایستی به طور دقیق برای چندین ماه از نظر گسترش کاردیت تحت نظر داشت [۲،۶۷]. منوآرتریت هم تظاهر مفصلی شایع است و در یک بررسی در ۱۷ درصد موارد گزراش شده است. تظاهر اولیه RF و عود خیلی شبیه است به جز آتریت و پلی‌ارتریت که در حمله اول شایع‌تر است ولی آرترالژی در عود نادرتر است [۶۵].

کره سیدنهام (Chorea s‹Sydenham) یا dance Vitus.ST:

در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به RF دیده می‌شود و این گرفتاری در همه‌گیری‌ها ممکن است تا ۳۰ درصد برسد. روند التهابی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) به ویژه عقده‌های قاعده‌ای و هسته دم‌دار را درگیر می‌سازد. در حالی که زمان نهفته از شروع فارنژیت استرپتوکوکی تا تظاهرات کاردیت و آرتریت به طور متوسط سه هفته است در مورد کره سیدنهام ۳ ماه یا طولانی‌تر است. کره به وفور تنها تظاهر RF است. کره مشخص می‌شود با حرکات بی‌هدف و غیر ارادی، ضعف و عدم هماهنگی عضلانی و ناپایداری روانی. این تظاهرات وقتی بیمار تحت شرایط استرس و بیداری باشد، تشدید می‌شود و با خواب از بین می‌رود. گاهی علائم کره به طور نسبی به وسیله خود بیمار متوقف می‌شود تمام عضلات گرفتار می‌شوند ولی گرفتاری عضلات صورت و انتهاها برجسته‌تر است. تکلم ممکن است متأثر شود و یک حالت Explosive و مکث دار به خود بگیرد. دست خط بیمار دچار اختلال می‌شود و به صورت موج‌دار و نیزه‌ای می‌شود، اکستانسیون بازو در بالای سر منجر به Pronation یک یا هر دو دست می‌شود (Sign Pronator). انقباضات نامنظم عضلات دست، وقتی بیمار دست معاینه‌کننده را می‌فشارد نمایان می‌گردد (sign milking or grip s‹maid Milk) وقتی بیمار دست‌ها را به طرف جلو دراز می‌کند انگشتان دچار هیپراکستانسیون می‌شود (sign dishing or Spoon). وقتی از بیمار خواسته باشیم تکمه‌های پیراهن خود را باز و بسته کند، عدم هماهنگی کاملاً آشکار می‌شود و به زودی ناامید می‌گردد. ناپایداری روانی کاملاً آشکار است، زودرنج است و زود گریان می‌گردد، معلمش اظهار می‌دارد که شاگردش حواس‌پرت، بی‌قرار و بی‌دقت شده است و همکاری لازم ندارد [۱]. یکی از بهترین علائم کره در کودکان مدرسه اختلال در دست نوشته‌هاست. کره ممکن است چهار انتها را درگیر سازد و حتی یک‌طرفه باشد [۵]. موارد نادری ازRF با سه علامت اصلی پلی‌آرتریت، کاردیت و کره گزارش شده است [۳،۲۱]. ولی معمولاً به صورت ایزوله است. ترکیبی از کره و آرتریت نادر است لکن ترکیب کره و کاردیت شایع است [۶۸].

بعضی از بیماران با کره خالص (Chorea Pure or Isolated) در آینده بیماری روماتیک قلبی به طور اولیه تنگی دریچه میترال پیدا می‌کنند [۳].

۴۴-۲۰ درصد بیماران دچار کره ممکن است، RHD مزمن پیدا کنند [۶۹].

بعضی از کودکان ممکن است بامجموعه‌ای از علائم و نشانه‌های نورولوژیک مراجعه می‌کنند که افتراق ان با کره سیدنهام مشکل است [۷۰]. این یافته که به PANDAS

(disorder neuropsychiatric autoimmune Pediatric) معروف است همراه با عفونت استرپتوکوکی است.

در حال حاضر به نظر می‌رسد پدیده اتوایمونیتی ناشی از تداخل آنتی بادی‌های استرپتوکوکی با عقده‌های قاعده‌ی میزبان مستعد (شبیه کره سیدنهایم) مسؤول آن باشد [۷۱]. بیماران با PADAS ممکن است impulsivity، بیش‌فعالی حرکتی، اضطراب جدائی، رفتارهای هنجارشکن و بی‌قراری داشته باشد [۷۲]. افتراق آن با کره مهم است چون پیش‌آگهی فرق می‌کند. بیماران دچار PANDAS ممکن است به پلاسما فرزیر و ایمونوگلوبین داخل وریدی پاسخ دهند [۷۳]. سایر تظاهرات RF شامل کاردیت و RHD همراه با PADAS گزارش نشده است [۷۰].

اریتم مارژیناتوم (Marginatum Erythema):

یک راش ویژه ARF است و ندرتاً در بیماری‌های دیگر اتفاق می‌افتد خیلی نادر و تشخیص آن مشکل است چون اغلب گذرا است. اریتم مارژیناتوم یک راش اریتماتوز ماکولر، گذرا، بدون خارش با مرکز رنگ پریده و کناره مدور یا کنگره‌دار، اندازه‌های متفاوت معمولاً حدود یک اینچ بوده و تنه و پروگزیمال انتهاها را مبتلا می‌کند و هیچ در صورت دیده نمی‌شود، گرم کردن پوست باعث تشدید آن می‌شود و در سیاه پوستان به ندرت دیده می‌شود. این راش اغلب در بیمارن با کاردیت مزمن دیده می‌شود و تنها در ۵ درصد بیماران ARF دیده می‌شود.

ندول‌های زیر جلدی: امروز ندرتاً دیده می‌شود به جز در بیماران مبتلا به RF شدید و مزمن، فرکانس آن حدود ۵ درصد است و در همه‌گیری‌ها به حدود ۱۰-۷ درصد می‌رسد. این ضایعات، ندول‌های سخت، بدون درد متحرک با اندازه نیم تا ۲ سانتی‌متر می‌باشند و معمولاً در سطوح اکستانسور مفاصل به ویژه آرنج، زانو، مچ، اکسیپوت جمجمه و روی زواید مهره‌ای دیده می‌شود [۱،۵].

تظاهرات فرعی تب رماتیسمی (RF):

این تظاهرات شامل تب، آرترالژی، بالا بودن واکنش‌دهنده‌های فاز حاد چون ESR وCRP، طولانی بودن فاصله PR در ECG. آزمایش‌هائی چون کشت مثبت گلو، آنتی‌ژن استرپتوکوکی و بالا بودن آنتی‌بادی‌های ضد آنتی ژن‌های استرپتوکوکی و یا تیتر بالا رونده آنها از علائم حمایت‌کننده می‌باشند [۱،۲،۳،۴،۵،۱۶].

خونریزی از بینی و درد شکم ممکن است در ARF اتفاق افتد ولی جزء علائم فرعی به حساب نمی‌آید، در طی مرحله حاد تب وجود دارد ولی نمای مشخصی ندارد [۲]. تب معمولاً بالاتر از ۱۰۲-۱۰۱ درجه فارنهایت نیست، تب‌های بالاتر از ۱۰۴-۱۰۳ درجه فارنهایت نیاز به ارزیابی دقیق مجدد و در نظر گرفتن تشخیص دیگری دارد [۵]. آرترالژی یعنی درد یک یا چند مفصل بدون یافته آشکار در معاینه، آرترالژی در حضور آرتریت نباید به عنوان تظاهر فرعی در نظر گرفته شود.

یافته‌های آزمایشگاهی:

ESR و CRP تقریباً همیشه در طی فاز حاد بیماری در بیماران با کاردیت و پلی آرتریت بالا هستند ولی معمولاًدر بیماران با کره طبیعی هستند. ESR در پیگیری سیر بیماری خیلی مفید است و معمولاً وقتی فعالیت روماتیک فروکش می‌کند به طرف طبیعی برمی‌گردد. ESR ممکن‌است در بیماران با آنمی‌بالا و در نارسائی قلب طبیعی باشد ولی CRP تحت تأثیر آنمی و نارسائی قلب قرار نمی‌گیرد [۲]. این تست‌ها ممکن است ماه‌ها بالا باقی بمانند [۵]. یک یافته شایع در بیماران با تب رماتیسمی‌حاد طولانی‌شدن فاصله PR برای سن و تعداد ضربان قلب است. این یافته به تنهایی مشخصه کاردیت نیست و در پیدایش بیماری مزمن روماتیک قلبی نقشی ندارد. سایر یافته‌های الکتروکاردیوگرام عبارتند از: تاکی کاردی سینوسی، بلوک دهلیزی- بطنی درجه یک و گاهی دو و سه، و تغییرات T-QRS بیان‌کننده میوکاردیت.

تنها تغییر EKG که به عنوان معیار فرعی در نظر گرفته می‌شود طولانی‌شدن فاصله PR است [۲،۵]. اگرچه Interval PR Prolonged به عنوان یک معیار فرعی جهت تشخیص RF مفید است لکن در یک‌سوم بیماران دچار عفونت GABHS، بدون در نظر گرفتن اینکه آیا RF وجود دارد یا خیر دیده می‌شود [۷۴].

لکوسیتوز معمولاً در فاز حاد دیده می‌شود و آنمی خفیف یا متوسط نورموکروم نورموسیتیک از علائم دیگر آزمایشگاهی است.

رادیوگرافی سینه:

جهت تعیین اندازه قلب کمک‌کننده است. لکن اندازه طبیعی قلب، کاردیت را رد نمی‌کند. رادیوگرافی سینه جهت تشخیص پری‌کاردیت، ادم ریوی، افزایش واسکولاریته ریه، آتلکتازی، آمبولی ریوی کمک‌کننده است، گاهی Pneumonia Rheumatic به صورت انفیلتراسیون دو طرفه ریه نمایان است [۱،۳].

عفونت قبلی با GABHS:

شواهد دلالت‌کننده بر عفونت استرپتوکوکی چون کشت مثبت گلو، تاریخچه مخملک، وجود آنتی‌ژن و بالا بودن آنتی‌بادی‌های ضداسترپتوکوکی جزء معیارهای فرعی جونز نیستند و تنها به عنوان شواهد حمایت‌کننده در نظر گرفته می‌شوند [۱،۲،۳،۴،۵]. در زمان تشخیص ARF تنها ۱۱ درصد بیماران کشت مثبت گلو جهت GABHS دارند. یک کشت یا Antigen Rapid مثبت نمی‌تواند بین عفونت اخیر و کلونیزاسیون فارنژیال افتراق دهد چون حضور GABHS در

فارنکس همیشه بیان‌کننده عفونت فعال نیست. مطمئن‌ترین مدرک جهت عفونت استرپتوکوکی اخیر تیتر بالا یا بالارونده آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوکال است آنتی‌بادی‌هایی که به طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: آنتی استرپتوزین O) ASO) آنتی ریبونوکلئاز (B Dnase Anti (B و آنتی هیالورونیداز.

در ابتدا تیتر ASO اندازه‌گیری می‌شود اگر بالا نبود B DNase anti اندازه‌گیری می‌شود [۲،۵]. B Dnase anti تقریباً در تمام بیماران مبتلا به RF بالاست [۱۹] اگر یک نمونه سرمی در ۲ ماه از شروع بیماری اندازه‌گیری شود در ۸۰ درصد بیماران مبتلا به RF یک تیتر ASO بالای dl/Toddunit ۲۰۰ نشان می‌دهد اگر دو نوع آنتی‌بادی اندازه‌گیری شود دست کم در ۹۰ درصد موارد یکی از آنها بالاست [۳،۵]. چنانچه هر سه تست سرولوژیک جهت استرپتوکوک A بالا نبود تشخیص F.R.A دچار تردید است. استثنا در این مورد Chorea است که به خاطر زمان نهفته طولانی بین شروع عفونت و علائم بالینی کره می‌باشد. همچنین اگر تشخیص کاردیت ایزوله به تأخیر افتد شواهد ایمونولوژیک اخیر استرپتوکوکی از بین می‌رود [۳].

تیتر ASO در ۴-۳ هفته و تیتر B Dnase Anti ۸-۶ هفته پس از عفونت به قله (Peak) می‌رسد . در مورد Chorea گرچه Asot بالا نیست ولی می‌توان از تست‌های دیگر استفاده نمود ولی اصولاً تشخیص کره بالینی است و نیاز به تست‌های آزمایشگاهی نیست. آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوکی چندین هفته تا چندین ماه ممکن است بالا باشند ولی معمولاً تا دو سالگی به حد طبیعی می‌رسند [۱].

اکوکاردیوگرافی:

اکوکاردیوگرافی وسیله خوبی جهت تشخیص آندوکاردیت، میوکاردیت و پریکاردیت است. بعضی از بیماران با تظاهر اولیه و ایزوله نظیر آرتریت یا کره ممکن است کاردیت ساب کلینیکال همراه با نارسائی دریچه‌ای داشته باشند. بعصی از بیماران ممکن است پرولاپس دریچه میترال ناشی از کشیده‌شدن طناب‌های گوشتی داشته باشند [۴]. بسیاری از محققین معتقدند که اکوکاردیوگرافی می‌تواند جهت تشخیص RHD ساب‌کلینیکال به ویژه در جمعیت در معرض خطر بالا کمک کننده باشد [۷۶،۷۵].

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی:

تست اختصاصی جهت ARF وجود ندارد، چون ARF تظاهرات متنوعی چون پلی آرتریت حاد، نارسائی احتقانی قلب و کره سیدنهام و ترکیبی از اینها ایجاد می‌کند، تشخیص افتراقی زیادی مطرح است که عبارتند از: آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتو منتشر (SLE)، بیماری سرم، حمله آنمی داسی شکل (Crisis Cell Sickle) یا کاردیو میوپاتی ناشی از آن، آرتریت سرخجه‌ای، آرتریت سپتیک (به ویژه نوع گونوکوکی در جوانان) بیماری Lyme، آندوکاردیت عفونی، میوکاردیت ویرال، مراحل اولیه هنوخ شوئن لاین پورپورا، ندرتاً بیماری نقرس، سارکوئیدوز، هوجکین و لوسمی.

حرکات کره‌ای فورم ممکن است در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتو منتشر، نئوپلاسم‌های کانگلیون‌های قاعده‌ای، هیپوتیروئیدیسم، بیماری ویلسون و بیماری هانتینگتون دیده شود. بیماری کره گاهی در زنان دریافت‌کننده قرص‌های ضدبارداری خوراکی و در طی بارداری (Gravidarum Chorea) [۳] و همچنین سندرم‌های آنتی‌فسفولیپید هم گزارش شده است [۲۲].

مشکل‌ترین تشخیص افتراقی عبارتند از: آندوکاردیت عفونی که روی بیماری روماتیک قلبی سوار شده باشد به ویژه اینکه این بیماران پروفیلاکسی ثانویه جهت تب رماتیسمی دریافت می‌کنند و ممکن است کشت خونشان منفی شود.

یکی دیگر از تشخیص‌های افتراقی بیماری کاوازاکی است. در بیماری کاوازاکی کاردیت و آرتریت ممکن است داشته باشیم لکن این عارضه در کودکان زیر ۵ سال شایع است و تنها در ۵ درصد موارد گرفتاری دریچه میترال و سایر دریچه‌ها اتفاق می‌افتد [۱].

تشخیص:

بر اساس معیارهای جونز وقتی شواهدی مبنی بر عفونت فارنژیال استرپتوکوکی (مثلاً کشت مثبت گلو) همراه با دو تظاهر اصلی (کاردیت، پلی آرتریت مهاجر، کره سیدنهام اریتم مارژیناتوم، ندول زیر جلدی) و یا یک تظاهر اصلی و دو تظاهر فرعی (تب، آرترالژی، بالا بودن راکسیون دهنده‌های فاز حاد یعنی ESR و CRP) PR)طولانی وجود داشته باشد احتمال تب رماتیسمی خیلی زیاد است جدول (۱). تشخیص تب رماتیسمی فوق‌العاده بر اساس یافته‌های بالینی و اندکس بالای حدس است به ویژه اینکه در یک سوم موارد هیچ گونه سابقه فارنژیت حاد وجود ندارد [۱،۲،۳،۴،۵،۱۶].

کره سیدنهام به وفور تنها علامت RF است به همین علت این یافته بالینی به تنهائی برای تشخیص RF کافی است. کره سیدنهام معمولاً در چندین هفته تا ماه‌ها بهبود می‌یابد ولی ممکن است ندرتاً عود کند.

تشخیص F.R بدون مدرکی مبنی بر عفونت استرپتوکوکی نباید جدی تلقی کرد به استثنا Chorea s‹Sydenham و Carditis Indolent. سه دسته از بیماران که دارای ARF بوده و تنها یک معیار جونز جهت تشخیص کفایت می‌کند عبارتند از: ۱- کره سیدنهام ۲- کاردیت با شروع تأخیری ۳- عود تب رماتیسمی [۴].

بیمارانی که قبلاً دچار RF یا بیماری روماتیک قلبی بوده در صورتی که عفونت استرپتوکوکی فارنکس اخیر همراه با یک معیار اصلی و یا دو معیار فرعی داشته باشند بایستی به عنوان عود تب رماتیسمی قلمداد گردد [۵].

درمان:

درمان تب رماتیسمی شامل سه قسمت است ۱- کاهش انفلاماسیون به وسیله داروهای ضد التهابی (درمان ضد روماتیک) ۲- درمان عفونت استرپتوکوکی ۳- درمان نارسائی احتقانی قلب (۴،۵) جدول (۲).

درمان ضد روماتیک:

پایه و اساس درمان، داروهای سالیسیلاتی و کورتیکواستروئیدی است. داروهای ضد التهابی تا زمانی که تصویر بالینی ARF تثبیت نشده است نباید شروع نمود چون می‌توانند تصویر بالینی تیپیک RF را تغییر دهند و تشخیص را دچار مشکل کنند [۲،۳،۴،۵].

در موارد آرتریت و آرترالژی خفیف بدون کاردیت می‌توان تنها از مسکن‌هایی چون کدئین و پروپوکسی فن استفاده نمود [۳]. در موارد آرتریت شدیدتر و کاردیت خفیف سالیسیلات توصیه می‌شود [۲،۳،۵]. گاهی بیماران با دوز مناسب سالیسیلات پاسخ نمی‌دهند ولی به کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهند. در صورت عدم تحمل یا آلرژی به آسپرین می‌توان از سایر داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی استفاده نمود [۲]. گزارشی وجود دارد که naproxen به اندازه آسپرین در درمان آرتریت ناشی از تب رماتیسمی مؤثر است و استفاده از آن ساده‌تر و بی‌خطرتر است و میزان بالارفتن آنزیم‌های کبدی به دنبال مصرف آن کمتر از آسپرین است [۲۳]. برای به دست آوردن یک اثر ضد التهابی مناسب یک سطح سرمی آسپرین ۲۰-۳۰ dl/mg که معمولاً با دوز ۹۰-۱۲۰mg/kg/۲۴ (به طور متوسط ۸۰-۱۰۰ mg/kg/۲۴) به دست می‌آید، لازم است.

این دوز را می‌توان در سه یا چهار نوبت تجویز نمود [۳،۱۶]. دوز سپس تا ۶۰-۷۰ mg/kg/۲۴ کاهش یافته و برای ۶-۳ هفته ادامه می‌یابد [۱۶]. مناسب است که کورتیکواستروئید به بیماران دچار پریکاردیت، نارسائی احتقانی قلب متوسط و شدید محدود کنیم [۲،۵].

یک دوز توتال ۱-۲.۵mg/kg/h۲۴ حداکثر ۸۰ daily/mg در دو دوز منقسم توصیه می‌شود معمولاً یک‌مدت ۳-۲ هفته کافی است. در موارد شدید کاردیت کورتیکواستروئید ممکن است ۳-۲ ماه لازم باشد.

بعضی از بیماران پس از قطع درمان (معمولاً ۳-۲ هفته) دچار Rebound به صورت علائم بالینی خفیف یا بالا رفتن CRP و ESR شوند، Rebound پس از درمان با کورتیکواستروئید شایع‌تر از سالیسیلات است. برای کمتر شدن Rebound بعضی از پزشکان توصیه می‌کنند همزمان با قطع تدریجی کورتیکواستروئید (Tapering) «معمولاً ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم در هفته» سالیسیلات به میزان ۷۵mg/kg/day شروع شود. در موارد Rebound خفیف علائم معمولاً خود به خود فروکش می‌کند ولی در موارد شدید سالیسیلات لازم است [۳].

نکته: در موارد کاردیت شدید و توکسیک بودن بیمار از متیل پردنیزولون داخل وریدی استفاده می‌گردد.

به طور کلی هیچ اختلاف معنی‌داری در کاهش خطر کاردیت در بیمارانی که با کورتیکواستروئید و بیمارانی که با آسپرین درمان شده‌اند وجود ندارد همچنین هیچ اختلاف معنی‌داری در مورد بیمارانی که با پردنیزولون و یا ایمونوگلوبین داخل وریدی (IVIg) در مقایسه با پلاسبو مشاهده نشد و هیچ مدرکی وجود ندارد که کورتیکواستروئیدها در جلوگیری از ضایعات قلبی در طولانی مدت مؤثرند [۲۴ و ۲۵]. ایمونوگلوبین داخل وریدی (IVIg) سیر طبیعی تب روماتیسمی حاد را تغییر نمی‌دهد.

درمان نارسائی احتقانی قلب:

تمام بیماران با F.R.A بایستی استراحت در بستر داشته باشند (عموماً در بیمارستان) برای شروع کاردیت پایش شوند وقتی علائم انفلاماسیون حاد فروکش نمود می‌توانند از بستر استراحت خارج شوند، جهت بیماران با کاردیت حداقل یک ماه استراحت در بستر توصیه می‌شود [۱۶].

امروزه استراحت در بستر به مدت طولانی توصیه نمی‌شود، مگر کاردیت قابل ملاحظه‌ای وجود داشته باشد. هدف از استراحت در بستر کاهش کار قلبی است. آرتریت RF نیاز به استراحت در بستر ندارد مگر یک الی دو روز اول که درد به وسیله آسپرین کنترل می‌شود [۴،۵]. به هر حال در موارد نارسائی احتقانی قلب (CHF) بهتر است بیماران را در بستر نگه داریم تا CHF کنترل و ESR طبیعی گردد. در بیماران با CHF گلیکوزید و دیورتیک مؤثر است، تجویز دیگوکسین بایستی با احتیاط باشد چون خطر تشدید بلوک قلبی و آریتمی در بردارد. گاهی استراحت، استروئید، داروهای ضداحتقان جهت کنترل کاردیت رماتیسمال و CHF کفایت نمی‌کند، جایگزینی دریچه مبتلا یا و والوولوپلاستی لازم است [۵،۱۶].

درمان Chorea:

بیماران مبتلا به کره نیاز به محیط آرام و بدون تنش دارند. داروهائی چون دیازپام و سایر بنزودیازپین‌ها برای موارد خفیف استفاده می‌شود [۳،۵]. از سدیم والپروات و فنوباربیتال هم می‌توان استفاده نمود [۱]. در موارد علیل‌کننده و سرکش از هالوپریدول استفاده می‌شود [۳،۵]. هالوپریدول با دوز ۰.۵ -۱mg/day شروع می‌شود و می‌توان هر سه روز به میزان ۰.۵ - ۱mg افزایش و به حدود ۵mg روزانه رسانید. در موارد سرکش و مقاوم ممکن است پلاسما فرزیز و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) مؤثر باشد، کورتیکواستروئیدها مؤثر نیستند.

درمان عفونت استرپتوکوکی:

پیشگیری اولیه:

به درمان آنتی‌بیوتیکی فارنژیت استرپتوکوکی برای جلوگیری از حمله اولیه RF اطلاق می‌گردد درمان آنتی‌بیوتیکی برای تمام بیماران توصیه می‌شود چه ارگانیسم از گلوی بیمار جدا شده باشد یا نشده باشد [۵]. پنی‌سیلین بنزاتین یک داروی انتخابی برای درمان فارنژیت استرپتوکوکی حاد و پروفیلاکسی ثانویه طولانی مدت است. برای درمان فارنژیت حاد استرپتوکوکی یک دوز واحد پنی‌سیلین G بنزاتین ۱/۲۰۰/۰۰۰ واحد برای بیماران بالای ۲۷ کیلوگرم و ۶۰۰/۰۰۰ واحد برای کودکان زیر ۲۷ کیلوگرم که در هوای اتاق گرم شده باشد با تزریق در توده عضلانی بزرگ، توصیه می‌شود [۱،۲،۳،۴،۵،۱۶].

در بعضی از بیماران بنزاتین پنی‌سیلین تزریقی باعث بالا رفتن ESR می‌شود لذا بعضی از متخصصین بالینی درمان خوراکی با پنی‌سیلین V جهت پیشگیری اولیه توصیه می‌کنند [۵]. در موارد آلرژیک به پنی‌سیلین، اریترومایسین به مدت ۱۰ روز داروی انتخابی است از Azitromycin و سفالوسپورین‌ها نظیر سفالکسین و سفادروکسیل (Cefadroxil) هم می‌توان استفاده نمود [۴،۲۶]. از آزیترومایسین می‌توان به صورت روزانه ۱۲kg/mg به مدت ۵ روز یا ۲۰day/mgkg به مدت سه روز در بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین استفاده نمود [۲۷] از داروهائی چون cefprozil، clavulanate/Amoxiciline cefdinir، ممکن‌است به‌عنوان یک‌آلترتایتو پنی‌سیلین استفاده نمود [۲۸].

اخیراً نشان داده شده که سفالوسپورین‌های خوراکی جهت ریشه‌کنی GABHS در بیماران با فارنژیت نسبت به پنی‌سیلین خوراکی برتری دارند، کلیندامایسین جهت فارنژیت مداوم و عودکننده مؤثر است [۱۶]. یک سیر درمانی ۱۱–۹ روز پنی‌سیلین خوراکی جهت درمان فارنژیت استرپتوکوکی ۹۵–۹۰ درصد مؤثر است [۲۹]. اثر ۱۰ روز پنی‌سیلین در درمان فارنژیت استرپتوکوکی ۸۵ و Gefuroxime به مدت ۵–۴ روز ۹۰ درصد است بنابراین داروی اخیر بر پنی‌سیلین خوراکی برتری دارد [۳۰].

گرچه شروع درمان مناسب ضد میکروبی تا ۹–۷ روز از شروع فارنژیت حاد استرپتوکوکی در جلوگیری از حملات اولیه مؤثر است، لکن درمان زودرس باعث کاهش علیلی و زمان عفونت‌زائی می‌شود [۲]. سولفادیازین و سایر سولفامیدها، تتراسیکلین، کلرامفنیکل جهت درمان و ریشه‌کنی عفونت (پیشگیری اولیه) مناسب نیستند [۲،۴،۵].

رژیم درمان عفونت استرپتوکوکی در جدول ۲ آمده است.

پیشگیری ثانویه:

به جلوگیری از کولونیزاسیون دستگاه فوقانی تنفس با استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A در افرادی که قبلاً حملات تب رمایتسمی داشته‌اند اطلاق می‌گردد [۵]. خطر عود تب رماتیسمی با آنژین استرپتوکوکی حدود ۵۰ درصد است (به طور معمول ۳ درصد است) بنابراین پروفیلاکسی مداوم توصیه می‌شود [۱]. علامت‌دار بودن عفونت GABHS لازمه عود نیست، حتی عود RF با وجود درمان مناسب آنژین استرپتوکوکی می‌تواند اتفاق افتد و این هم دلالت بر لزوم پروفیلاکسی طولانی مدت دارد. پروفیلاکسی مداوم بایستی به محض تشخیص RF یا بیماری‌های دریچه‌ای روماتیک شروع شود. پروفیلاکسی مداوم جهت افراد با سابقه قطعی RF حتی اگر تنها تظاهر آن کره سیدنهام باشد لازم است. عفونت‌های استرپتوکوکی اعضای خانواده بیماران مبتلا به RF را هم بایستی قویاً درمان نمود.

خطر عود بستگی به عوامل زیر دارد :

هر چه تعداد حمله بیشتر باشد خطر عود افزایش می‌یابد.

هر چه فاصله بین حمله اولیه و حمله اخیر طولانی باشد خطر عود کاهش می‌یابد. بیماران با افزایش تماس با عفونت استرپتوکوکی چون کودکان، نوجوانان، والدین کودکان، معلمین، پزشکان، پرستاران، پرسنل مراکز بهداشتی در تماس با کودکان، سربازان و سایر افرادی که در مکان‌های پر جمعیت زندگی می‌کنند ریسک بالا دارند.

بیمارانی که در حمله اولیه RF دچار کاردیت شده‌اند، با هر عود خطر کاردیت مجدد افزایش می‌یابد [۲].

روش انتخابی و مطمئن‌ترین روش پیشگیری از تب رماتیسمی تزریق عضلانی سه یا چهار هفته بنزاتین پنی‌سیلین به میزان ۱/۲۰۰/۰۰۰ UNIT می‌باشد [۱۶،۳۱]. با این رژیم درمانی خطر عود حدود ۰/۴ درصد در سال است، مناطق با شیوع بالا وقتی تزریق هر سه هفته یک‌بار باشد خطر عود باز هم کمتر است [۳]. تزریق هر ۳–۲ هفته یکبار از هر ۴ هفته یکبار در جلوگیری از عود تب رماتیسمی و درمان عفونت استرپتوکوکی گلو مؤثرتر است [۲۷].

در موارد risk High چون بیماران با Carditis Rheumatic Residual تزریق عضلانی بنزاتین پنی‌سیلین هر سه هفته یکبار توصیه می‌شود. اکثریت موارد عود مربوط به مقید نبودن بیمار به این برنامه پیشگیری است [۲،۵، ۳۲].

سولفادیازین و پنی‌سیلین V خوراکی داروهای قابل قبولی هستند ولی از ضریب اطمینان کمتری نسبت به پنی‌سیلین بنزاتین تزریقی برخوردارند. در موارد آلرژی به پنی‌سیلین و سولفادیازین داروی مناسب اریترومایسین است [۳،۱۶]. از سولفیسوکسازول هم می‌توان جهت پروفیلاکسی ثانویه استفاده نمود، دوز واثر آن شبیه سولفادیازین است. حتی با وجود مقید بودن، خطر عود تب رماتیسمی در ۵-۳ سال حمله اولیه بالاست و سپس کاهش می‌یابد [۱۶]. رژیم پروفیلاکسی ثانویه در جدول ۳ آمده است.

برنامه پروفیلاکسی ثانویه:

تب رماتیسمی بدون کاردیت، ۵ سال یا بیمار به سن ۲۱ سالگی برسد هر کدام طولانی‌تر باشد. تب رماتیسمی با کاردیت بدون اثر باقیمانده قلبی ۱۰ سال یا تا سن جوانی هر کدام طولانی‌تر است. تب رماتیسمی با کاردیت و اثر باقیمانده قلبی (بیماری دریچه‌ای مداوم): حداقل ۱۰ سال از آخرین حمله و دست کم تا سن چهل سالگی و بعضی اوقات مادام‌العمر.

بیماران risk High چون معلمین مدرسه، کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، نیروهای نظامی در رابطه با سربازان و سرباز خانه‌ها بایستی مدت طولانی تری پروفیلاکسی دریافت دارند [۴].

واکسن:

هنوز واکسن مناسبی جهت استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A ساخته نشده است [۵،۱۶]. پروتئین M خارج سلولی که روی سطح سلول‌های GABHS وجود دارد هدف اولیه ساخت واکسن قرار گرفته است و در حال حاضر ۴ واکسن با منشأ Mprotein در مسیر ساخت قرار گرفته است و در مرحله تجربی است [۶۸-۶۷].

سیر طبیعی:

Thompkine و همکاران مشخص نمودند اگر پروفیلاکسی ثانویه به طور مطمئنی انجام گیرد تقریباً ۷۰ درصد افرادیکه سوفل MR در زمان حمله اولیه داشته اند در طی ۵ سال بدون سوفل خواهند شد [۴]. تنها اثر باقیمانده (Sequela)، تب رماتیسمی حاد، بیماری روماتیک قلبی است. بیماران با کره خالص به نظر می‌رسد انسیدانس بالای پیدایش تأخیری RHD داشته باشند حتی اگر در زمان حمله اولیه کاردیت وجود نداشته باشد [۳].

بیماران با ضایعه شدید دریچه‌ای اغلب نیاز به جراحی کاردیوواسکولر در طی دهه سوم و چهارم دارند گرچه بعضی از بیماران دچار تنگی بدخیم میترال (MS Malignant or Juvenile) شده در انتهای دهه اول و یا ابتدای دهه دوم زندگی نیاز به عمل جراحی پیدا می‌کنند. پیش‌آگهی جهت آرتریت ناشی از F.R.A عالی است. هیچ آرتریت باقیمانده یا دفورمیتی وجود ندارد، ندرتاً یک بیمار ممکن است Jaccoud›s arthritis با افزایش Ulnar deviation انگشت چهارم، پنجم و فلکسیون متاکارپو فالنژیال پیدا کند [۴].

Table 1- Guidelines for Diagnosis of Initial Attack of Rheumatic fever

Major manifestations

Carditis

Polyarthritis

Chorea

Erythema marginatum

Subcutaneous nodules

Minor manifestations

Clinical findings

Arthralgia

Fever

Laboratory findings

Elevated acute-phase reactants

Erythrocyte sedimentation rate

C-reactive protein

Prolonged PR interval

Supporting evidence of antecedent group A streptococcal infection

Positive throat cculture or rapid streptococcal antigen test

Elevated or rising streptococcal antibody titer

Adapted from Refrence 3

(Jones Criteria, Updated 1992) *

Table 2- Antibiotic regimens for treatment of group A streptococcal pharyngeal infections

Duration	Dose	Antibiotic
10 days	250 mg by mouth 2 to 3 times daily (≤27 kg) or 500 mg by mouth 2 to 3 times daily (>27 kg)	Penicillin V
Once	600,000 units intramuscular (≤27 kg) or 1,200,000 units intramuscular (>27 kg)	Benzathine penicillin G
10 days	50 mg/kg by mouth daily	Amoxicillin
10 days	Drug-dependent	Cephalosporin[a] (first generation)
10 days	20 mg/kg/day divided in 3 doses by mouth	Clindamycin[a]
10 days	15 mg/kg/day divided in 2 doses by mouth	Clarithromycin[a]
5 days	12 mg/kg by mouth daily	Azithromycin[a]

Table 2- Antibiotic regimens for treatment of group A streptococcal pharyngeal infections		
Duration	Dose	Antibiotic
Notes: [a]In penicillin-allergic patients. Note, up to 5% of patients allergic to penicillin may also be allergic to cephalosporins. Source: American Heart Association, Inc.(79)		

Table 3- Antibiotic regimen for secondary prophylaxis of acute rheumatic fever	
Dose	Antibiotic
600,000 units intramuscular (≤27 kg) or 1,200,000 units intramuscular (>27 kg) Every 4 weeks (3 weeks in high-risk areas/populations)	Benzathine penicillin G
250 mg by mouth twice daily	Penicillin V
0.5 g by mouth daily (≤27 kg) or 1 g by mouth daily (>27 kg)	Sulfadiazine
Drug-dependent	Macrolide[a]
Notes: [a]In penicillin-allergic patients. Note, up to 5% of patients allergic to penicillin may also be allergic to cephalosporins. Source: American Heart Association, Inc. (79)	

مراجع

1- Tani LY. Acut Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in.:Allen H D, Driscoll DJ ,Shaddy RE ,Feltes TF . Moss and Adams"Heart disease in infant, children and adolescent, Philadelphia, williams and wilkins, 2008; Vol 2, 7th edition ,pp:1256-1280.

2- Dajan A S.,Rheamatic Fever in: Braundwald, Heart Disease, A textbook of cardiovascular Medicine, Philadelphia, W.B.Saunders company, 2001, vol 2 sixth Edition pp: (2192-2198) .

3- Bisno A, Rheumatic Fever in: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious disease, USA, Churchill Livingstone, 2000, Volume 2 fifth Edition, pp: (2117-2123).

4- Edward L. Kaplan, Acute Rheumatic Feverin: Alexander RW,. Schlant RC et al . Hurst's the heart, USA, MC Graw-Hill, 2001, eighth Edition P:1451-1456 .

5- Gerber MA. Rheumatic Fever in: Kliegman RM, Stanton BF Schor NF St. Geme III JW Behrman,RE. Nelson text book of Pediatric s, Philadelphia, Pennsylvania, W.B Elsevier Saunders Company, 19 Th Edition 2011, (P: 920-924)

6- Williams GS, Group C and G streptococci infections: emerging challenges clin lab Sci. 2003 l; 16(4) : 209-213. Review.

7- Li Y, Pan Z, Ji Y, Zhang H, Archard LH. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. Heart. 2005; 91:87–88.

8- Olgunturk R, Okur I, Cirak MY, et al. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever. Clin Rheumatol. 2010 [Epub Apr 19]

9- Seckeler M D, Hoke T R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease Clin Epidemiol. 2011; 3: 67–84.

10- Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. Int J Cardiol 2001; 80: 213–219.

11- Olivier C. Rheumatic fever-is it still a problem? J Antimicrob Chemother 2000; 45 (suppl): 13-21.

12- Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organ Tech Rep Ser 2004; 923: 1-122.

13- Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guide lines for diagnosis of Rheumatic Fever.

14- Jones criteria, update 1992, Circulation 1993. 87: 302-7.

15- Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. Scand J Immunol. 2007; 66: 199–207.

16- Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. Circulation. 2009; 119: 742–753

17- Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krisher JP. Association of classes II human his to Compatibility leukocyte antigen with Rheumatic Fever. Jclin Invest, 1986.77:2019-2026.

18- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. J Clin Immunol. 2010;30:17–23.

19- Kaplan MH, Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group-A streptococcal cells and human heart tissue. Lancet. 1962;279:706–710.

20- Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, Gardovska D, Zavadska D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. Arthritis Res Ther. 2003; 5: R340-R346.

21- Harrington Z, Visvanathan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. Med J Aust. 2006; 184:507–510.

22- Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, Sochnevs A, Shantere R, Gardovska D. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. Arthritis Res Ther. 2007;9(3):R58.

23- Gündogdu F, Islamoglu Y, Pirim I, et al. Human leukocyte antigen (HLA) class I and II alleles in Turkish patients with rheumatic heart disease. J Heart Valve Dis. 2007;16:293–299.
24- El-Hagrassy N, El-Chennawi F, Zaki Mel-S, Fawzy H, Zaki A, Joseph N. HLA class I and class II HLA DRB profiles in Egyptian children with rheumatic valvular disease. Pediatr Cardiol. 2010;31:650–656.
25- Zabriskie YB, Tcell and Tcell Clones in Rheumatic Fever Valvulitis Are Getting to thf heart of matter? Circulation 1995; 281-282
26- Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. J Clin Invest 1989;83:1710–1716.
27- Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC Jr, et al. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. Arthritis Rheum 1985; 28: 1047-1051.
28- Pieter J Hoekstra, johan Bijzet , pieter C limbarg, etal, Elevated D8/17 expression on B lympholytes, o marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients, the American journal of psychiatry, 2001 Apr, vol. 158,605-610.
29- Yegin-O; Coskun-M; Ertug-H, Cytokines in acute Rheumatic Fever Eur-J-Pediatr 1997; 156(1): 25-9.
30- Atalar E, tokgozoglu, Alikosifoglu, etal , angiotemsin- converting enzyme genotype predicts valve damage in acute rheumatic fever, J Heart valve disease. 2003 Jan; 12(1) 7-10.
31- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5:685–694
32- Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. N Engl J Med. 2007;357:470–476.
33- Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:411–417.
34- Sadiq M, Islam K, Abid R, et al. Prevalence of rheumatic heart disease in school children of urban Lahore. Heart. 2009;95:353–357.
35- Paar JA, Berrios NM, Rose JD, et al. Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua. Am J Cardiol. 2010;105:1809–1814.
36- Bhaya M, Panwar S, Beniwal R, Panwar RB. High prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiography in school children. Echocardiography. 2010;27:448–453.
37- Stingl C, Moller JH, Binstadt BA. Cardiac operations for North American children with rheumatic diseases: 1985–2005. Pediatr Cardiol. 2010;31:66–73.
38- Cheunsuchon P, Chuangsuwanich T, Samanthai N, Warnnissorn M, Leksrisakul P, Thongcharoen P. Surgical pathology and etiology of 278 surgically removed mitral valves with pure regurgitation in Thailand. Cardiovasc Pathol. 2007;16:104–110.
39- Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. Heart. 2007; 93: 1510-1519.

40- Pazdernik M, Baddour LM, Pelouch R. Infective endocarditis in the Czech Republic: eight years of experience at one of the country's largest medical centers. J Heart Valve Dis. 2009;18:395–400.

41- Sucu M, Davutolu V, Ozer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38:107–111.

42- Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. New Engl J Med 1991;325:783–793.

43- Tani LY, Veasy LG, Minich LL, et al. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? Pediatrics 2003;112:1065–1068.

44- Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States [see comments]. J Pediatr 1994;124:9–16.

45- Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. Lancet 1996; 347: 1271–1272.

46- Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. Yale J Biol Med 1961;34:386–398.

47- Thataid, Turi ZG.Current guidelines for the treatment of patient with Rheumatic Fever. Drugs 1999; 57(4): 545-55.

48- S padmavati, Rheumatic heart disease: prevalence and preventive measures in Indian sub continent Heart, london, 2001 Aug , vol 86, pg.127.

49- Feuer J, Spiera H. Acute Rheumatic Fever in adult: Aresurgence in the Hasidic Jewish Community- J. Rheumatol . 1997; 24:337-340

50- Giannoulia-Karantana A, Anagnostopoulos G, Kostaridou S, et al. Childhood acute rheumatic fever in Greece: Experience of the past 18 years. Acta Paediatr 2001;90:809–812.

51- Bitar FF, Hayek P, Obeid M, et al. Rheumatic fever in children: A 15-year experience in a developing country. Pediatr Cardiol 2000;21:119–122.

52- Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Clinical profile of 550 cases in India. Arch Med Res 2003; 34: 382–387.

53- Chagani HS, Aziz K. Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. Cardiol Young 2003;13:28–35.

54- Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, et al. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. J Heart Valve Dis 2003; 12: 573–576.

55- Khriesat I, Najada A, Al-Hakim F, et al. Acute rheumatic fever in Jordanian children. East Mediterr Health J 2003;9:981–987.

56- Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. Circulation 1951;4:836–843.

57- Feinstein AR, Stern EK, Spagnuolo M. The prognosis of acute rheumatic fever. Am Heart J 1964; 68: 817–834.

58- Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Evidence against a myocardial factor as the cause of left ventricular dilation in active rheumatic carditis. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 826–829.

59- Narula J, Chopra P, Talwar KK, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? Circulation 1993;88:2198–2205.

60- Gentles TL, Colan SD, Wilson NJ, et al. Left ventricular mechanics during and after acute rheumatic fever: Contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation. J Am Coll Cardiol 2001;37:201–207.

61- Feinstein AR, Stern EK. Clinical effects of recurrent attacks of acute rheumatic fever: A prospective epidemiologic study of 105 episodes. J Chron Dis 1967;20:13–27.

62- Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. Circulation 1972;45:543–551.

63- Feinstein AR, Wood HF, Spagnuolo M, et al. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. VII. Cardiac changes and sequelae. Ann Intern Med 1964; 60 (suppl 5): 87–123.

64- Reddy DV. Chun LT, Yamamoto LG, Acute Rheumatic Fever with Advanced degree AV block, Clin Pediatr, 1989; 28: 326-328.

65- Lloydytani, Lgeorge veasy, LluAnn minich, etal Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? Pediatrics 2003 Nov, vol, 23 pg:1065

66- Carapetis JR, CurrieBJ, Rheumatic fevere in a high Incidence population: The importance of monoarthritis and lowgrade fever, Archives of Disease in childhood, 2001 set, vol 85 pg 223-227.

67- van der Helm-van Mil AHAcute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered Curr Opin Rheumatol. 2010 Jul; 22(4): 437-42.

68- Arnold MH, Tyndall A . Post Streptococcal reactive arthrits. Ann Rheum Dis. 1989; 48:686-688

69- Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States [see comments]. J Pediatr 1994; 124: 9–16.

70- Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: A clinical and epidemiological study. Arch Dis Child 1999; 80: 353–358.

71- Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, et al. On defining Sydenham's chorea: Where do we draw the line? Biol Psychiatry 2000; 47: 851–857.

72- Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. J Child Neurol 1998; 13: 413-423.

73- Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, et al. Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St Vitus dance. Pediatrics 1993; 91: 706–713.

74- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet 1999; 354: 1153-1158.

75- Feinstein AR. The natural histories of acute rheumatic fever. Bull Rheum Dis 1966; 17: 423-428.
76- Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. Med J Aust. 2007; 186: 581-586.
77- Veasy LG, Tani LY, Minich L. The logic for extending the use of echocardiography beyond childhood to detect subclinical rheumatic heart disease. Cardiol Young. 2009;19:30–33.
78- Olive C. Progress in M-protein-based subunit vaccines to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. Curr Opin Mol Ther. 2007;9:25–34.
79- Guilherme L, Postol E, Freschi de Barros S, et al. A vaccine against S. pyogenes: design and experimental immune response. Methods. 2009;49:316–321.
80- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009;119:1541–1551

۱- کداميك از عبارات زير در مورد تب رماتيسمي درست است؟
الف) تب رماتيسمي به دنبال زرد زخم ناشي از استرپتوكوك بتاهموليتيك گروه A ممكن است اتفاق بيفتد.
ب) تقريباً تمام سوش‌هاي استرپتوكوك بتاهموليتيك گروه A مي‌توانند باعث تب رماتيسمي شوند.
ج) در مورد پاتوژنز تب رماتيسمي فرضيه‌اي كه بيشتر مورد قبول است پديده اتوايمون بر اساس تقليد آنتي‌ژنتيك بين آنتي‌ژن‌هاي باكتريال و انسان مي‌باشد.
د) استرپتوكوك بتاهموليتيك معمولاً با تهاجم مستقيم به قلب باعث تب رماتيسمي مي‌شود.

۲- کداميك از يافته‌هاي پاتولوژيك زير پاتوگونومونيك تب رماتيسمي است؟
الف) Patch Maccallum
ب) آشوف بادي
ج) سلول‌هاي ژانت در ندول‌هاي زير جلدي
د) واسكوليت در اريتم مارژيناتوم

۳- بيماري ۲ ساله‌اي با تورم مفاصل متاكارپوفالنژيال كه از ۱۴ روز پيش شروع شده است در بخش اطفال بستري شده و در آزمايشات لوكوسيتوز حدود ml/۲۰۰۰۰ با برتري PMN و ESR حدود ۷۰ hr/mm و تيتر ASO طبيعي وجود دارد و اكوكارديوگرافي پريكارديت همراه با افيوژن‌نشان‌داد، در الكتروكارديوم elevation ST وجود داشت تشخيص اول شما كدام است؟
الف) تب رماتيسمي
ب) آرتريت سپتيك همراه با پريكارديت باكتريال
ج) آرتريت روماتوئيد نوع onset Systemic
د) بيماري سرم

۴- کداميك از عبارات زير در مورد اپيدميولوژي تب رماتيسمي صحيح است؟
الف) سن شايع F.R ۱۵-۵ سالگي است.
ب) حدود سه درصد افراد مبتلا به فارنژيت استرپتوكوكي به تب رماتيسمي مبتلا مي‌شوند.

ج) يك‌سوم موارد تب رماتيسمي حاد به دنبال عفونت استرپتوكوكي بدون علامت يا خفيف اتفاق مي‌افتد.
د) همه موارد فوق.

۵- شايع‌ترين تابلوي باليني F.R.A كدام است؟
الف) پلي آرتريت مهاجر ب) كارديت حاد
ج) اريتم مارژيناتوم د) ندول زير جلدي

۶- كودك ۴ ساله‌اي با درد زانو مراجعه كرده است، سابقه آنژين چركي در دو ماه اخير ذكر مي‌كند، در آزمايش خون تيتر ASOT بالا،كشت گلو از نظر استرپتوكوك بتاهموليتيك گروه A مثبت و اكوكارديوگرافي طبيعي است. توصيه شما چيست؟
الف) ماهيانه تزريق عضلاني پني‌سيلين بنزاتين به مدت ۵ سال
ب) يك دوز واحد پني‌سيلين ۶.۳.۳ با ۱۰ دوز پني‌سيلين خوراكي
ج) كشت خون
د) اطمينان بخشيدن به والدين

۷- كداميك از آزمايشات زير مطمئن‌ترين مدرك جهت عفونت استرپتوكوكي اخير است؟
الف) تيتر بالا يا بالا رونده آنتي‌بادي‌هاي ضد استرپتوكوكال
ب) كشت مثبت گلو
ج) Antigen Rapid
د) هر سه به يك اندازه ارزش دارند

۸- در كدام دسته از بيماران زير جهت تشخيص تب رماتيسمي يك معيار اصلي و يا دو معيار فرعي كفايت مي‌كند؟
الف) كره سيدنهام ب) كارديت با شروع تأخيري
ج) عود تب رماتيسمي د) همه موارد فوق

۹- روش انتخابي پروفيلاكسي ثانويه تب رماتيسمي كدام است؟
الف) تزريق عضلاني بنزاتين پني‌سيلين هر ۳ يا ۴ هفته
ب) پني‌سيلين خوراكي دو بار در روز
ج) اريترومايسن دو بار در روز
د) سولفاديازين دو بار در روز

۱۰- كداميك از عبارات زير در مورد تب رماتيسمي و پروفيلاكسي از آن صادق است؟
الف) اگر داروي مناسبي جهت تونسليت استرپتوكوكي تا ۹ روز از شروع عفونت تجويز شود از F.R جلوگيري كند.
ب) علامت‌دار بودن عفونت استرپتوكوكي لازمه عود نيست، حتي با وجود درمان مناسب آنژين استرپتوكوكي عود ممكن است اتفاق افتد.
ج) پروفيلاكسي ثانويه جهت تمام بيماران مبتلا به F.R لازم است حتي اگر تنها علامت آن كره سيدنهام باشد.
د) همه موارد فوق.

۱۱- كداميك از عبارات زير در مورد درمان حمله تب رماتيسمي غلط است؟
الف) در مورد پلي آرتريت ساليسيلات به تنهائي كافي است.
ب) در موارد كارديت خفيف كورتيكواستروئيد توصيه مي‌شود.
ج) در صورت وجود CHF مي‌توان علاوه بر كورتيكواستروئيد از ديورتيك و ديگوكسين استفاده نمود.
د) در مورد آرتريت تنها ۲-۱ روز استراحت در بستر كافي است يعني با برطرف شدن درد و التهاب مي‌تواند از بستر خارج شود.

۱۲- كداميك از عبارات زير در مورد سير طبيعي تب رماتيسمي صادق است؟
الف) آسپرين باعث كاهش عوارض دراز مدت يعني RHD مي‌شود.
ب) كورتيكواستروئيد مانع از پيشرفت كارديت به طرف RH مي‌شوند.
ج) پني‌سيلين بنزاتين ماهيانه باعث درمان كارديت مي‌شود.

د) هيچكدام از داروها نمي‌توانند سير طبيعي تب رماتيسمي را به طرف RHD تغيير دهند.

۱۳- كداميك از عبارات زير در مورد كارديت رماتيسمال صادق است؟
الف) شايع‌ترين دريچه گرفتار ميترال است.
ب) گرفتاري توامان دريچه ميترال و آئورت از گرفتاري ايزوله دريچه آئورت شايع‌تر است.
ج) بلوك هدايتي دهليزي- بطني به خودي خود جهت كارديت تشخيصي نيست.
د) همه موارد فوق.

۱۴- كداميك از عبارات زير در مورد كره سيدنهام درست است؟
الف) هيچ‌وقت همراه با كارديت و پلي‌آرتريت اتفاق افتد.
ب) كورتيكواستروئيدها در درمان كره مؤثرند ولي ساليسيلات‌ها خير.
ج) ESR و CRP در كره به وفور بالا هستند.
د) در موارد مقاوم و سركش پلاسمافرزيز و ايمونوگلوبولين وريدي ممكن است مؤثر باشد.

۱۵- نوجوان ۱۷ ساله‌اي دچار تنگي دريچه ميترال و نارسائي دريچه آئورت مي‌باشد، نامبرده در سن ۱۳ سالگي دچار تب رماتيسمي حاد شده است. مناسب‌ترين برنامه پروفيلاكسي كدام است؟
الف) تجويز ماهيانه بنزاتين پني‌سيلين تا سن ۲۱ سالگي
ب) تجويز ماهيانه بنزاتين پني‌سيلين تا سن ۲۳ سالگي
ج) تجويز بنزاتين پني‌سيلين ماهيانه تا سن ۲۷ سالگي
د) تجويز بنزاتين پني‌سيلين ماهيانه حداقل تا سن ۴۰ سالگي

۱۶- كداميك از يافته‌هاي آزمايشگاهي زير جز معيارهاي فرعي جونز جهت تشخيص تب رماتيسمي حاد مي‌باشند؟
الف) بالابودن ESR
ب) تيتر بالا رونده ASO
ج) كشت گلوي مثبت استرپتوكوك- بتاهمولتيك گروه A
د) block AV Complete

۱۷- بهترين تست جهت غربالگري RHD كدام است؟
الف) تيتر ASO ب) تيتر آنتي هيالورونيداز
ج) تيتر B Dnase anti د) اكوكارديوگرافي

۱۸- كداميك از عبارات زير در مورد كره سيدنهام درست است؟
الف) زمان نهفته از شروع عفونت استرپتوكوكي تا تظاهرات باليني كره به طور شايع بين ۶-۳ ماه است.
ب) بيماران دچار كره سيدنهام در آينده ريسك پيدايش RHD ندارند.
ج) پروفيلاكسي ثانويه جهت بيماران مبتلا به كره توصيه نمي‌شود.
د) ابتلا همزمان كارديت و آرتريت با كره گزارش نشده است.