

تب روماتیسمی و تظاهرات کلینیکی آن

پوهنیار دوکتور پرویز قربانی

استاد دیپارتمنت اطفال

چکیده

بروز تب روماتیسمی در کشورهای غربی کاهش چشمگیری یافته ولی در کشورهای در حال توسعه هنوز درصد قابل توجهی از معلولیت قلبی در اطفال را تشکیل می‌دهد. در بعضی از کشورهای پیشرفته مانند استرالیا، تب روماتیسمی در جمعیت بومیان اولیه آن سرزمین شایع است. چنین به نظر می‌رسد تصویر کلینیکی مریضی و خصوصیات حمله اول و حملات بعدی مریضی در نقاط مختلف دنیا یکسان هستند. حدود سه فیصد افراد مبتلا به فارنژیت حاد استرپتوکوکی به **Rheumatic Fever** مبتلا می‌شوند. پاتوجینیزس آن دقیقاً مشخص نیست به‌رحال بهترین توجیه تقلید انتی‌جینیک بین انتی‌جین انسان و باکتری است. اپیدمیولوژی آن همان اپیدمیولوژی فارنژیت استرپتوکوکی است و سن شایع آن ۵-۱۵ سالگی می‌باشد. کلید واژه: تب روماتیسمی، واکسین، انتی‌جینیک، باکتری، اپیدمیولوژی

مقدمه

تب رماتیسم و عوارض مزمن آن یعنی Rheumatic Heart Disease یک مشکل اصلی صحت و سلامت در کشورهای در حال رشد به شمار می‌رود. این مشکل باعث تأسف است که در اثر یک فارنزیت انتانی قیحی قابل وقایه و به‌سادگی قابل تداوی به وجود می‌آید (۸). در سه دهه گذشته هیچ پیشرفت جدید و قابل‌ملاحظه‌ای در تداوی تب رماتیسم صورت نگرفته است. تداوی‌های معمول باعث تغییر سیر طبیعی مریضی نمی‌شود و از RHD جلوگیری نمی‌کند (۱۰). تب رماتیسم عموماً به‌عنوان یک مریضی نسج منضم یا کلاجن واسکولر در نظر گرفته می‌شود که ارگان‌های مختلفی مانند قلب، مفاصل، جلد و سیستم عصبی را درگیر می‌سازد.

تشخیص

تب رماتیسمی به‌طور تیپیک بین ۱۰ تا ۲۱ روز پس از یک حمله فارنزیت استرپتوکوکی اتفاق می‌افتد در یک سوم موارد RF، فارنزیت استرپتوکوکی خفیف یا بدون علامت (Asymptomatic) وجود دارد. تشخیص بر اساس معیارهای «جونز» صورت می‌گیرد به‌شرط اینکه مدرکی مبنی بر عفونت استرپتوکوکی وجود داشته باشد (۱). معیارهای اصلی جونز عبارت‌اند از: کاردیت، پلی‌آرتریت مهاجرتی، کره سیدنهام، اریتم مارژیناتوم و ندول زیرجلدی.

تداوی:

تداوی شامل سه قسمت است: ۱- تداوی ضد روماتیک با دواهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (سالیسیلاتها) و استروئیدی ۲- وقایه اولیه ۳- وقایه ثانویه دواهای انتخابی وقایه اولیه و ثانویه: بنزاتین بنزیل پنیسیلین زرقی است. تاکنون واکسینی مناسب جهت وقایه از عفونت استرپتوکوکی بتاهمولیتیک گروه A ساخته نشده است (۳).

آنچه پیچیدگی و احتمالاً اشتباه تشخیصی را زیاد می‌کند عدم انجام معاینه دقیق بیماران در بدو بروز علائم کلینیکی (گلودرد، تب) و بخصوص عدم ثبت دقیق مشاهدات داکتر در دوسیه مریض است. کم‌نمی‌بینیم مریضانی که به علت گلودرد به داکتر مراجعه نموده‌اند و به‌عنوان گلودرد قیحی پنیسیلین دریافت می‌دارند درحالی‌که کمترین شواهد التهاب گلو یا تانسل‌ها را ندارند (۲). حال اگر مریض تظاهرات مفصلی را نیز به دنبال خود داشته باشد دیگر کمتر داکتری است که در عملکرد روزانه خود ARF را به‌عنوان مهمترین و محتمل‌ترین تشخیص در نظر نگیرد یا با برچسب مریضی ARF، مریض سال‌ها از دریافت پنیسیلین محروم نماند! و کمتر داکتری بعدی پیدا می‌شود که بتواند برای این تشخیص درست یا نادرست حکم قطعی صادر کند (۱۲). کمتر داکتری را می‌بینیم که فرصت اخذ تاریخچه و شرح حال از تمام وقایعی که برای مریض رخ داده است را داشته باشد، یا مستندات مریضی را مکتوب نماید و البته کمتر داکتری است که بتواند بر اساس اطلاعات برادرفته مریض در هفته‌ها و سال‌ها قبل، تصمیم‌گیری مطمئنی داشته باشد و اما مروری بر نکات کلیدی در تشخیص:

گلودرد:

اکثریت داکتران اطلاع دارند شایع‌ترین علت گلودرد اگر باعث ایجاد فارنزیت شده باشد عفونت‌های ویروسی هستند. البته به یاد داشته باشیم که معمولاً در انتانات ویروسی نیز کمترین شواهد التهاب حلق به صورت سرخی، التهاب یا خشکی مخاط مشاهده می‌شود و عموماً طول دوره بیماری به ۱۰-۵ روز محدود می‌شود. سایر عللی که می‌توانند باعث گلودرد گردند شامل انتانات باکتریال، فنگسی، دردهای ارجاعی یا نروپاتییک هستند. این امراض ممکن است با بزرگ شدن غده لنفاوی ناحیه زیر فک یا رقبی همراه باشد. در ضمن کمتر اتفاق می‌افتد مریض دچار فارنزیت حاد استرپتوکوکی بوده باشد و به علت قلت علائم به داکتر مراجعه ننماید. همین‌جا اشاره می‌کنیم احتمال بروز ARF با شدت علائم بالینی اولیه (به‌جز شدت آرتریت) ارتباط مستقیم دارد (۷).

آنچه به‌عنوان گلودرد در طی سالیان اخیر در کلینیک‌های تخصصی روماتولوژی مشاهده نموده‌ایم، گلودردی است که در معاینه مستقیم حلق در زمان علامتداری کمترین یافته کلینیکی التهاب وجود ندارد، مریض از ادامه یافتن گلودرد برای بیش از ۲-۱ هفته شاکی است و حتی درحالی‌که شکایت اصلی مریض گلودرد است ممکن است تب به همراه نداشته باشد. گفته می‌شود

مکانیسم این گلودرد آرتریت مفصل کریکوآرتینوئید(همانند درگیری سایر مفاصل) در روند یک مریضی روماتیسمی مزمن می‌باشد(۹). کفایت همراهی سایر علائم پوستی و مفصلی را از مریض جویا شویم.

بثورات جلدی

به‌رغم توصیف تابلوی کلاسیک اریتم مارژیناتوم (Erythema Marginatum) مؤلف مقاله تاکنون حتی یک مورد EM را طی تجربه کاری بیش از ۱۰ سال خود ثبت نکرده اند این در حالیست که توجه به کشف آن همواره موردنظر بوده است. علت نادر بودن یا اساساً فقدان این علامت در طبابت رایج ممکن است به تبعیت از نادرتر شدن احتمالی ARF باشد. این بثورات حالت پلی سیکلیک داشته و حداقل علائم مانند خارش را دارد و بیشتر روی تنه و احياناً اعضای فوقانی بروز می‌نماید و در کمتر از ۵٪ از مریضان یافت می‌شود(۱۱).

آرتریت:

آرتریت در حدود ۷۵ فیصد موارد دیده می‌شود. آرتریت در ARF علیرغم اینکه غیراختصاصی‌ترین علامت مریضی است، مشخصاً دارای ویژگی‌هایی است که به افتراق ARF از سایر تشخیص‌های افتراقی کمک می‌کند. بر اساس منابع مختلف مفاصل عموماً دارای تورم شدیداً دردناک در لمس هستند. درگیری هر مفصل بدون تداوی کمتر از یک هفته و جمع کل مفاصل درگیر در یک حمله حاد روماتیسمی ARF معمولاً نباید بیشتر از یک ماه طول بکشد و ادامه تورم مفصل بیش از ۵ روز بعد از تداوی با دوز کافی سالیسیلات و یا فقدان اریتم قویاً رد کننده یک تب روماتیسمی حاد می‌باشد(۹).

درگیری مفاصل اندام تحتانی شایع‌تر بوده و درگیری هانش، مفاصل کوچک دست‌وپا و گردن بسیار نادر است(۶). اگر هم برخی ازما بیشتر از ۳ ماه را گزارش موردی کرده‌اند قطعاً خلط مبحث با مریضی‌ها روماتیسمی مزمن می‌باشد. این آرتریت غیر مخرب می‌باشد. بیش از ۹۵٪ مراجعات طی ۱۰ سال اخیر در کلینیک‌های روماتولوژی همکاران، آرتریت‌های label شده به عنوان ARF ازمان بیش از ۳ ماه و در موارد قابل ذکری همراه با تخریب مفصلی بوده اند. قابل توجه اینکه حالت مهاجر بودن هرچند به‌طور کلاسیک تداعی کننده ARF می‌باشد؛ لیکن اختصاصی ARF نیست. فلسفه عدم تخریب مفصل، آرتریت‌های گذرای غیر مزمن و مهاجر می‌باشد(۵).

کاردیت:

کاردیت به‌طور شایع در کودکان جوان اتفاق می‌افتد و با افزایش سن کاهش می‌یابد، کاردیت تنها تظاهر A.R.F است که می‌تواند منجر به ناتوانی و مرگ شود، کاردیت تقریباً همیشه در سه هفته اول حمله R.F اتفاق می‌افتد. کاردیت در A.R.F به‌طور شایع یک پان کاردیت شامل: آندوکاردیت، پریکاردیت، اپی کاردیت و میوکاردیت است. کاردیت تنها تظاهر A.R.F است که منجر به تغییرات مزمن می‌شود. شدت کاردیت مختلف است گاهی بسیار شدید بوده و می‌تواند منجر به مرگ شود ولی در اکثر موارد خفیف است و اثر باقیمانده عمده آن پیدایش اسکار دریچه‌ای قلبی در آینده است(۴). در مورد خفیف ممکن است با سمع تشخیص داده نشود و از آن غفلت گردد. کاردیت اختصاصی‌ترین تظاهر R.F است و در ۵۰٪ مریضان یافت می‌شود و اولویت آندوکاردیت دریچه‌های میترال، آئورت و گرفتاری طناب‌های گوشتی دریچه میترال شاخص‌ترین قسمت کاردیت روماتیک است و مشکلات دریچه میترال (MR) مشخصه بارز تب روماتیسمی است. با شناخت گسترده‌ای که از انواع مشکلات قلبی در مریضی روماتیسمی مزمن مانند SLE، سندرم انتی‌فسفولیپید، سندرم‌های غیر قابل تفریق نسج منضم طی چند ده سال اخیر بخصوص با کشف اتو انتی‌بادی‌های جدید و تست‌های اختصاصی‌تر به وجود آمده است پذیرش دیدگاه‌های سنتی برای یافته‌های به‌اصطلاح پاتوگنومونیک در پاتولوژی قلب را تأمل برانگیز خواهد کرد. همین‌جا تأکید می‌نماییم مفهوم Rheumatic Heart Diseases الزاماً مترادف با مشکلات قلبی به دنبال انتان استرپتوکوکس نیست، بلکه طیف گسترده مریضی‌های متنوع روماتیسمی را نیز شامل می‌گردد و این ترمینولوژی زمانی که هنوز سایر مریضی‌ها روماتیسمی طبقه‌بندی نشده بودند، برای ARF بکار میرفت و همچنان ناخودآگاه در لیتراتور طبی تداعی کننده ARF بوده، مترادف آن بکار می‌رود.

علامه اصغایی کاردیت:

مشخصات سوفل های کاردیت روماتیک حاد عبارتند از:

- ۱- سوفل هولوسیستولیک با فرکانس بالا در ذروه قلب (High pitched blowing holosystolic Apical murmur) ناشی از مشکلات دسام میترال. این سوفل وقتی مریض به پهلو چپ بخوابد بهتر شنیده می شود.
 - ۲- Low-Pitch Apical middiastolic flow murmur این سوفل ناشی از عبور مقدار زیاد خون از دسام میترال التهاب یافته در هنگام دیاستول است.
 - ۳- High pitch decrescendo diastolic murmur ناشی از مشکلات دسام ابهر که در محل اولیه یا ثانویه ابهر شنیده می شود. سوفل ناشی از MS و AS همراه با A.R.F و مریضی مزمن روماتیک ممکن است دیده شود.
- Pericardial Friction rub علامه پاتوگنومونیک پریکاردیت است و ممکن است در هنگام سیستول یا دیاستول، بسته به این که در هنگام انقباض بطینی یا Relaxation ایجاد شود، شنیده می شود. حضور rub در مریضان با کاردیت رماتیسمال تقریباً همیشه نشان دهنده پان کاردیت است. کاردیت ممکن است در ابتدای حمله RF وجود نداشته باشد و یا subtle باشد؛ لذا توصیه می شود (حتی در مریضان با کره سیدنهام) حدود ۶ ماه پس از حمله اولیه R.F، اکو کاردیوگرافی به عمل آید.

پاراکلینیک:

به جز راکتانت های فاز حاد (APR) که منطقیاً به صورت گذرا در مرحله حاد APR حادث می شوند، کمترین مارکر یک التهاب "مزم" مفصلی بر اساس تعریف با ماهیت ARF سازگار نیست. مشاهدات بیش از ۱۵ سال ما نشان داد، عمده مریضان Label شده به عنوان ARF در طی ۴ سال گذشته، آرتریت مزم با یا بدون افزایش پایدار راکتانت های فاز حاد مانند ESR و CRP داشته اند که در این میان اثبات آنمی بیماری مزم دلیل قانع کننده دیگری برای تقویت این مسئله است (۷). اساساً کم خونی مریضی های مزم در یک مریضی اپیزودیک و حاد، قویاً تشخیص ARF را زیر سوال خواهد برد. سایر یافته ها مانند افزایش طول قطعه PR در ECG هیچ ویژگی برای ARF القاء نخواهد کرد و هر مریضی سیستمیک التهابی پر سروصدا قادر به ایجاد اختلالات ذکر شده در سیستم هدایتی قلب خواهد بود. آنچه گمراه کننده تر می باشد توسل بیمورد به تست غیر اختصاصی ASO در مریضان است (۴). محققینی که مطالعه گسترده روی یافته های لابراتواری در پروسه های التهابی غیراختصاصی دارند می دانند ویژگی این تست برای اثبات عفونت استرپتوکوک نسبتاً پایین و در بسیاری از موارد به عنوان یک راکتانت فاز حاد عمل می کند (۵). پدیده های که با توجه به ماهیت اپیزودیک ARF پذیرش ASO به عنوان یک ابزار تشخیصی اختصاصی در ARF را دشوار می سازد. این در شرایطی است که سایر تست های اختصاصی مرتبط با عفونت اخیر استرپتوکوک (مانند آنتی استرپتوکیناز، آنتیپاناز و آنتیپالورونیداز) کمتر برای طبابت رایج در دسترس هستند. مثبت شدن تست های نسبتاً اختصاصی تر مانند CCP, anti ANCA, DsDNA, ANA در زمینه آرتریت مزم به ضرر تشخیص ARF می باشد (۸).

اتیولوژی:

یک فارنزیت ناحیه تانسل ناشی از استرپتوکوکس بتاهمولیتیک گروه (Streptococcus Hemolytic Beta A Group) لازمه ایجاد تب رماتیسمی است. تب رماتیسمی به دنبال زرد زخم اتفاق نمی افتد. دلایل اینکه فارنزیت تانسل استرپتوکوکسی لازمه ایجاد تب رماتیسمی است، عبارتند از: ۱- رابطه نزدیک بین اپیدمیهای گلورد استرپتوکوکس و مخملک و اپیدمی های تب رماتیسمی حاد ۲- سابقه فارنزیت در اکثریت مریضان ۳- وجود آنتی بادی های ضد استرپتوکوکس در سرم مریضان ۴- مؤثر بودن پروفیلاکسی آنتی میکروبیال مداوم در جلوگیری از انتان استرپتوکوکس و عود تب رماتیسمی.

تمام سرو تیپ های استرپتوکوک باعث Fever Rheumatic Acute نمی شوند. سرو تیپ های Type M بیشتر از سرو تیپ های دیگر در مریضان با سابقه قبلی تب رماتیسمی جدا شده اند، چون سرو تیپ در زمان تشخیص کلینیکی فارنزیت استرپتوکوکسی ناشناخته است، بایستی تمام استرپتوکوک های گروه A را پاتوژن تلقی نمود و تمام حملات فارنزیت استرپتوکوکسی را قویاً درمان نمود. در ضمن تمام سرو تیپ های روماتوژن استرپتوکوک گروه A به طور مساوی خطرناک نیستند.

گزارشات جدید نشان میدهد که از عوارض خطرناک انتان با استرپتوکوک گروه C و گروه G تب روماتیسمی و سندرم Like Shock Toxic میباشد. بعضی از تئوریها وجود دارد که ویروسها در ایجاد ARF نقش دارند.

پاتوجنیزس

تب روماتیسمی یک عارضه غیر قیحی گلودرد استرپتوکوکی پیوژن، یا استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A می باشد. تب روماتیسمی در اثر تداخل عمل پیچیده بین استرپتوکوک گروه A، میزان مستعد و محیط اتفاق می افتد یک پاسخ معافیتی غیرطبیعی به انتان با GABHS منجر به امراض التهابی حاد می شود که به طور شایع مفاصل، قلب، مغز و جلد را متأثر می کند. تب روماتیسمی شایع ترین مریضی اکتسابی در اطفال و بالغین جوان در کشورهای در حال رشد است. چندین تئوری در مورد F.R.A بیان شده است که عبارتند از: ۱- اثرات توکسیک فرآورده های استرپتوکوک که قادر به صدمه نسجی هستند. اکثریت نظریه ها روی جنبه های اتوایمون و یا به طور دقیق تر صدمه مولکولی تأکید دارند. پدیده اتوایمون بر اساس تقلید انتی ژنیک (Antigenic Mimicry) بین انتی ژن های باکتریال و انسان استوار است. یک پاسخ معافیتی غیرطبیعی به وسیله میزبان (انسان) بر ضد قسمت های ناشناخته ای از استرپتوکوک گروه A ایجاد می شود. انتی بادی های تولید شده ممکن است باعث صدمه ایمنولوژیک شده و تظاهر کلینیکی تب روماتیسمی را به وجود می آورند. یک دوره نهفته معمولاً ۱-۳ هفته بین انتان اولیه گلو و شروع تب روماتیسمی توجیه گر مکانیسم ایمنولوژیک صدمه نسجی است. پلی ساکارید دیوار حجروی GABHS از نظر انتی ژنتیک مانند گلیکوپروتئین دسامات قلب انسان و گاو است. در نتیجه انتی بادی های ضد دیوار حجروی GABHS می تواند باعث صدمه به دسامات انسان شود در ضمن انتی بادی ضد پلی ساکارید GABHS در مریضان با RHD Chronic در مقایسه با افرادی که دچار انتان و حتی گلمرونگرفیتس شده ولی عارضه قلبی نداشته اند، تداوم طولانی تری دارد. وقتی دسام میترا روماتیک به وسیله دسام مصنوعی جایگزین شود، سطح انتی بادی بر ضد پلی ساکارید GABHS کاهش یافته، تحریک انتی ژنتیک بهبود می یابد. به نظر می رسد میوکاردیت ناشی از ARF مربوط به پاسخ غیرطبیعی و اتوایمون بر ضد غشا سار کولم باشد. در مریضان با کره سیدنهام انتی بادی های مشترک علیه انتی ژن های غشا استرپتوکوک گروه A بتاهمولیتیک و هسته دمی مغز یافت می شود.

پاتولوژی:

فاز حاد RF با راکسیون های التهابی پرولیفراتیو که نسج یکدیگرند را درگیر می سازد، مشخص می شود. روند التهابی در طی کاردیت حاد به طور شایع محدود به آندوکارد و میوکارد است و در موارد شدید پریکارد هم گرفتار می شود. حجرات آشوف و آشوف بادی، پاتوگونومونیک کاردیت روماتیسمال در نظر گرفته می شود. این یافته پاتولوژیک در مریضان با میوکاردیت تحت حاد و مزمن دیده می شود. این یافته در بیوپسی های به عمل آمده تنها در ۴۰-۳۰ درصد مریضان دیده می شود. آشوف بادی در مناطق غیر از قلب یعنی مغز و مفاصل دیده نمی شود. آشوف بادی ممکن است برای بسیاری از سالها بدون فعالیت التهابی ادامه یابد و به طور شایع در حجاب بین البطینی، دیوار بطین چپ و اوریکولای اذین چپ دیده می شود. اندوکاردیت، انساج دسامی و دیواره ای را گرفتار می کند. شایع ترین دسام گرفتار میترا (در ۷۵٪ موارد)، ابهر (در ۲۰٪ موارد)، تریکوسپید و پولمونر نادر و در درجات بعدی قرار دارند، گرفتاری توام دسام میترا و ابهر از مصابیت تنهائی ابهر شایع تر است.

تظاهرات فرعی تب روماتیسمی (R.F)

این تظاهرات شامل: تب، آرترالژی، بالا بودن واکنش دهنده های فاز حاد (چون ESR و CRP)، طولانی بودن فاصله PR در ECG. این تظاهرات گرچه اختصاصی نیستند لیکن جهت تایید تشخیص ضروری هستند و بالاخره آزمایش هایی چون کشت مثبت گلو، انتی ژن استرپتوکوکی و بالا بودن انتی بادی های ضد انتی ژن های استرپتوکوکی و یا تیترا بالا رونده آن ها از علایم حمایت کننده می باشند.

خون ریزی از بینی و درد شکم ممکن است در A.R.F اتفاق افتد ولی جزء علائم فرعی به حساب نمی آید، در طی مرحله حاد تب وجود دارد؛ ولی نمای مشخصی ندارد. تب معمولاً بالاتر از ۱۰۱-۱۰۲ درجه فارنهایت نیست، تب های بالاتر از ۱۰۳-

۱۰۴ درجه فارنهایت نیاز به ارزیابی دقیق مجدد و در نظر گرفتن تشخیص دیگری دارد. آرتراژی یعنی درد یک یا چند مفصل بدون یافته آشکار در معاینه، آرتراژی در حضور آرتريت نباید به عنوان تظاهر فرعی در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری:

عنایت داشته باشیم تابلوی کلینیکی و سیر کرونولوژیک وقایع به عنوان اصل و معیارهای جونز به عنوان چهارچوب مناسب می تواند اساس تشخیص و بهترین Standard Gold برای جلوگیری از diagnosis Over و estimation Over در ARF باشد. هر چند معیارهای جونز نیز خود وحی منزل "stone in etched" نیستند. ممکن است درمان پروفیلاکسی ماهانه پنسیلین (تداعی کننده و مشابه با پالس ماهانه کورتیکواستروئید در روماتسمهای کلاسیک) در آینده، روش برتر در کنترل حملات بعدی ARF نباشد (بلکه تداوی موردی انتان و تداوی طولانی مشابه سایر تداوی های مزمن روماتیسمی جایگزین درمان آنتیبیوتیکی گردد. با عنایت به ویژگی های خاص ذکر شده برای علایم کلینیکی، همواره مشورت با متخصصین مرتبط بخصوص روماتولوژیستهای نواندیش (ترجیحا اطفال) می تواند در تشخیص دقیق تر به همکاران کمک کننده باشد.

منابع:

1. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. Ann N Y Acad Sci 2007; 1107: 426-33.
2. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic Fever in children under 5 years. Pediatrics 2004; 114(3): 906.
3. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart 2008; 94(12): 1534-40.
4. Cassidy YT, Petty RE. Text book of pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
5. Seckeler MD, Hoke TR, Gurka MJ, Barton LL. No demonstrable effect of benzathine penicillin on recurrence of rheumatic Fever in pacific island population. Pediatr Cardiol; 2010; 31(6): 849-52.
6. Chukichev EM. Combined action of penicillin, levomycetin and some water-soluble vitamins on aseptic inflammation and phagocytosis. Antibiotiki 1966; 11(5):442-6
7. Fraser IC, Scott AA. Penicillin treatment of ocular inflammation. Br J Ophthalmol 1946; 30: 168-76.
8. Elia M . Ayoub, MD Acute Rheumatic Fever, Geoge C. Emmanouilides, Hugh D . Allen , Thomas A. Rimenschneider, Howard P. Gutgesell, moss and adams, Heart disease in inFant, children and adolescent, Baltimore, williams and wilkins, 2001 Volum 2, 6th ed: 1226-1241 .
9. Alanl. Bisno, Rheumatic Fever, G. Mandell, J.Bennett, R. Dolin, Principles and practice of infectious disease, USA, Churchill livingstone, 2000, Vol 2 5th ed: 2117-2123 .
10. Carapetis JR , Jcurrie B, Rheumatic fevere in a high Incidence population: The importance of monoarthritis and lowgrade fever, Archives of Disease in childhood, 2001 set, vol 85 pg223- 227.
11. Hulman ST, Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine pediatr Drugs. 2003, 5suppl 1:13-23.
12. Saxena A, Rheumatic fever and long- term sequelae in children. Curr treat option cardiovasc Med 2002 Aug; 4(4) 306-319.