



## نامه به سردبیر

# تب روماتیسمی حاد یک بیماری حاد مفصلی و یا یک بیماری سیستمیک مزمن؟ واقعیت‌های فراموش شده در تشخیص، دیدگاه‌های جدید در پروفیلاکسی

دکتر محمد باقر اولیاء\*

-روماتولوژیست، دانشیار گروه داخلی، فوق تخصصی روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

### مقدمه

تب روماتیسمی حاد (ARF) بنا به تعریف عبارت است از واکنش ایمنولوژیک سیستمیک به دنبال عفونت استرپتوکوک گروه A که با تظاهرات تب، آرتریت، کاردیت، اریتم مارژیناتوم و کره مشخص می‌شود. عمده‌ترین تظاهر بالینی تب و آرتریت می‌باشد و تظاهرات پوستی و کره شیوع کمتری دارند. تب و آرتریت تشخیص افتراقی‌های متعددی دارند که علل عفونی و روماتولوژیک در صدر این تشخیص‌های افتراقی قرار دارند. نگرانی اصلی در این مورد درگیری قلب است. سن کلاسیک ابتلا به بیماری ۱۵-۵ سالگی است هر چند موارد متعددی از بیماری در سن زیر ۵ سال و بالای ۱۵ سال مشاهده شده است (۱-۳).

هر چه سن ابتلا به ARF بیشتر باشد شانس درگیری قلب در این بیماری کمتر می‌شود که در این موارد عموماً اصطلاح Post-Streptococcal Reactive Arthritis (PSRA) بکار می‌رود که بنظر می‌رسد در کشورهای پیشرفته در حال جانشینی ARF باشد (۴). بیشترین مطالعات اپیدمیولوژیک از هند و اقیانوسیه (افراد بومی استرالیا و نیوزیلاند) می‌باشد و انسیدانس آن در اروپای شرقی، آسیا و خاور میانه بالا گزارش شده است (۵).

### واقعیت موجود در کشور ما

آنچه در عملکرد رایج عمده پزشکان در کشور ما مشاهده می‌شود هرگاه سابقه گلودرد اخیر به همراه آرتریت در یک نوجوان وجود داشته باشد یا در شواهد آزمایشگاهی معمول دال بر عفونت استرپتوکوک (ASO)، افزایش تیتری دیده شود، بدون توجه به سایر شاخص‌های ممیزه بالینی و آزمایشگاهی و در نظر گرفتن تشخیص‌های افتراقی، مارک ARF به بیمار زده می‌شود و اسپرین روزانه و پنی سیلین بنزاتین ماهیانه برای بیماران تجویز می‌گردد، ظاهراً تمایل به تشخیص بیش از حد بیماری مختص به کشور ما نیست (۶).

\*نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۱، پست الکترونیکی: bagherowlia@gmail.com

آنچه پیچیدگی و احتمالاً اشتباه تشخیصی را زیاد می‌کند عدم انجام معاینه دقیق بیماران در بدو بروز علائم بالینی (گلودرد، تب) و بخصوص عدم ثبت دقیق مشاهدات پزشک در پرونده بیمار است. کم‌نمی‌بینیم بیمارانی که به علت گلودرد به پزشک مراجعه نموده‌اند و بعنوان گلودرد چرکی پنی‌سیلین دریافت می‌دارند در حالی که کمترین شواهد التهاب حلق یا لوزه‌ها را ندارند. حال اگر بیمار تظاهرات مفصلی را نیز به دنبال خود داشته باشد دیگر کمتر پزشکی است که در عملکرد روزانه خود ARF را بعنوان مهمترین و محتمل‌ترین تشخیص در نظر نگیرد یا با برچسب بیماری ARF، بیمار سال‌ها از دریافت پنی‌سیلین ماهیانه محروم نماند! و کمتر پزشک بعدی پیدا می‌شود که بتواند برای این تشخیص درست یا نادرست حکم قطعی صادر کند. کمتر پزشکی می‌بینیم که فرصت اخذ تاریخچه و شرح حال از کلیه وقایعی که برای بیمار رخ داده است را داشته باشد، یا مستندات بیماری را مکتوب نماید و البته کمتر پزشکی است که بتواند بر اساس اطلاعات بر باد رفته بیمار در هفته‌ها و سال‌ها قبل، تصمیم‌گیری مطمئنی داشته باشد و اما مروری بر نکات کلیدی در تشخیص:

#### • گلودرد

اکثریت پزشکان اطلاع دارند شایع‌ترین علت گلودرد اگر باعث ایجاد فارنژیت شده باشد عفونت‌های ویروسی هستند. البته به یاد داشته باشیم که معمولاً در عفونت‌های ویروسی نیز کمترین شواهد التهاب حلق به صورت اریتم، 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 عفونت‌های باکتریال، قارچی، دردهای ارجاعی یا نروپاتیک هستند.

آنچه در بیماران ما طی قریب به ۱۰ سال کار پزشکی در زمینه روماتولوژی در کشور ایران مشاهده شده است، در بیماران با تظاهرات مفصلی که از گلودرد شاکی هستند یا گلودرد اخیر داشته‌اند، عموماً و نه بصورت مطلق کمترین شواهد التهاب بالینی در حلق وجود ندارد و از طرفی این مشکل بیش از ۱۰-۷ روز طول کشیده است. درصد عمده بیمارانی که با گلودرد طول کشیده، درد مفصل و تب به ما مراجعه می‌کنند در بررسی‌های دقیق در شرح حال، معاینه بالینی و آزمایشگاهی، سایر یافته‌های مطابق با بیماری‌ها مزمن روماتیسمی مانند استیل بزرگسالان (AOSD) و بعضاً تیروئیدیت را دارند.

از طرفی فارنژیت‌های استرپتوکوکی (عامل تب روماتیسمی حاد) در اکثریت موارد با تب بالا، گلودرد شدید و اختلال در بلع همراه می‌باشد و بسیار بعید است در معاینه بالینی اولیه حلق حداقل التهاب واضح یا در مواردی آگزودای قابل رویت، دیده نشود. این بیماری ممکن است با بزرگ شدن غدد لنفاوی ناحیه زیر فک یا سرویکال همراه باشد. در ضمن کمتر اتفاق می‌افتد بیمار دچار فارنژیت حاد استرپتوکوکی بوده باشد و بعلافت علائم به پزشک مراجعه ننماید. همینجا اشاره می‌کنیم احتمال بروز ARF با شدت علائم بالینی اولیه (بجز شدت آرتریت) ارتباط مستقیم دارد (۷).

آنچه به عنوان گلو درد در طی سالیان اخیر در کلینیک‌های تخصصی روماتولوژی مشاهده نموده‌ایم، گلو دردی است که در معاینه مستقیم حلق در زمان علامت‌داری کمترین یافته بالینی التهاب وجود ندارد، بیمار از ادامه یافتن گلودرد برای بیش از ۲-۱ هفته شاکی است و حتی در حالی که شکایت اصلی بیمار گلودرد است ممکن است تب به همراه نداشته باشد. گفته می‌شود مکانیسم این گلودرد آرتریت مفصل کریکوآرتینوئید (همانند درگیری سایر مفاصل) در روند یک بیماری روماتیسمی مزمن می‌باشد (۸). کفایت همراهی سایر علائم پوستی و مفصلی را از بیمار جویا شویم.

#### • بثورات جلدی

به رغم توصیف تابلوی کلاسیک اریتم مارژیناتوم (Erythema Marginatum, EM) مؤلف مقاله تاکنون حتی یک مورد EM را طی تجربه کاری بیش از ۱۰ سال خود ثبت نکرده‌اند 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 پلی‌سیکلیک داشته و حداقل علایم مانند خارش را دارد و بیشتر روی تنه و احياناً اندام‌های فوقانی بروز می‌نماید و در کمتر از ۵ درصد از بیماران یافت می‌شود(۹).

بثورات همراه با سایر بیماری‌های مزمن رماتیسمی مانند AOSD یا لوپوس به خوبی با بثورات هیپرسنسیتیویته دارویی(پنی سیلین) اشتباه می‌شوند.

#### • آرتريت

آرتريت در حدود ۷۵ درصد موارد دیده می‌شود. آرتريت در ARF علیرغم اینکه غیر اختصاصی‌ترین علامت بیماری است، مشخصاً دارای ویژگی‌هایی است که به افتراق ARF از سایر تشخیص‌های افتراقی کمک می‌کند(۹) بر اساس منابع مختلف مفاصل عموماً دارای گرمی، تورم و قرمزی و شدیداً دردناک در لمس هستند(۱۰). درگیری هر مفصل بدون درمان کمتر از یک هفته و جمع کل مفاصل درگیر در یک حمله حاد رماتیسمی ARF معمولاً نباید بیشتر از یک ماه طول بکشد و ادامه تورم مفصل بیش از ۵ روز بعد از درمان با دوز کافی سالیسیلات و یا فقدان اریتم قویاً رد کننده یک تب رماتیسمی حاد می‌باشد(۹).

درگیری مفاصل اندام تحتانی شایع‌تر بوده و درگیری هیپ، مفاصل کوچک دست و پا و گردن بسیار نادر است(۹). اگر هم برخی ازمان بیشتر از ۳ ماه را گزارش موردی کرده‌اند قطعاً خلط مبحث با بیماری‌ها رماتیسمی مزمن می‌باشد. این آرتريت غیر مخرب می‌باشد.

بیش از ۹۵٪ مراجعات طی ۱۰ سال اخیر در کلینیک‌های روماتولوژی همکاران، آرتريت‌های label شده به عنوان ARF ازمان بیش از ۳ ماه و در موارد قابل ذکری همراه با تخریب مفصلی بوده‌اند. قابل توجه اینکه حالت مهاجر بودن هرچند به طور کلاسیک تداعی کننده ARF می‌باشد لیکن اختصاصی ARF نیست. فلسفه عدم تخریب مفصل، آرتريت‌های گذرای غیر مزمن و مهاجر می‌باشد.

#### • کاردیت

التهاب قلب را در نیمی از بیماران ARF گزارش شده است. نکته مهم اینکه اگر کاردیت همراه با آرتريت نباشد، معمولاً بیش از یک هفته از بروز آرتريت آشکار نمی‌شود. پریکاردیت در ARF علامتی از پان کاردیت و نشانه شومی است(۹). سوفل قلبی در هر بیمار با درگیری مفصلی مترادف با ARF نیست و امروزه درگیری قلبی-عروقی یکی از مهمترین کانونهای آسیب در بیماری‌ها مزمن مانند لوپوس و آرتريت روماتوئید تلقی می‌شود. کمتر یافته قلبی اختصاصی مستدل برای ARF وجود دارد. هر چند همراهی تنگی و گشادی همزمان در یک دریچه قلبی(میترال) یا درگیری همزمان چند دریچه، ممکن است عملاً مترادف با ARF تلقی گردد لیکن به نظر می‌رسد هرگاه شدت التهاب سیستمیک به هر علت، (ARF یا غیر از ARF) در سطح دریچه و نسوج همبندی زیر حلقه دریچه زیاد باشد امکان وقوع این وضعیت وجود دارد. یافته‌های پاتولوژیک میوکارد در ARF آنقدر جنبه تاریخی دارند که معلوم نیست آن یافته‌های مشاهده شده حدود یک قرن پیش چقدر با طیف جدیداً شناخته شده‌تر بیماری رماتیسمی مزمن قابل افتراق باشد. اساساً زمانی اولین و تنها بیماری‌ها رماتیسمی شناخته شده ARF و نفرس بودند و بسیاری از تئوری‌های کلاسیک روماتولوژی(مانند پاتوگنومونیک بودن ندول‌های آشوف برای ARF) به این دو بیماری نسبت داده می‌شد.

با شناخت گسترده‌ای که از انواع درگیری قلبی در بیماری رماتیسمی مزمن مانند SLE، سندرم آنتی‌فسفولیپید، سندرم‌های غیردیفرانسیه بافت همبند طی چند ده سال اخیر بخصوص با کشف اتوآنتی‌بادی‌های جدید و تست‌های اختصاصی‌تر بوجود آمده است پذیرش دیدگاه‌های سنتی برای یافته‌های به اصطلاح پاتوگنومونیک در پاتولوژی قلب را تامل بر انگیز خواهد کرد.

همینجا تاکید می‌نماییم مفهوم Rheumatic Heart Diseases الزاماً مترادف با مشکلات قلبی به دنبال عفونت استرپتوکوک نیست بلکه طیف گسترده بیماری‌های متنوع روماتیسمی را نیز شامل می‌گردد و این ترمینولوژی زمانی که هنوز سایر بیماری‌ها روماتیسمی طبقه‌بندی نشده بودند، برای ARF بکار رفت و همچنان نا خودآگاه در لیتراتور پزشکی تداعی کننده ARF بوده، مترادف آن بکار می‌رود.

درگیری سبستم عصبی مرکزی: کره (chorea) از اختصاصی‌ترین یافته‌های بالینی در ARF محسوب می‌شود. این یک اختلال حرکتی غیر ارادی است که اثبات اختصاصی بودن آن داستانی مشابه درگیری قلب در ARF دارد...

هر چند مواردی از chorea را طی بیش از ۱۰ سال اخیر هر از چند گاه می‌بینیم ولی ارتباط دادن این سمپتوم به عنوان یک یافته اختصاصی برای ARF بدون همراهی آن با سایر یافته‌های کلاسیک و غیر کلاسیک ARF استدلال علمی خاص خود را طلب می‌کند.

فرضیات ما با آنچه در بالا آمد می‌تواند گمانه زنی‌های زیر را مطرح نماید:

فراوانی بیماری ARF به رغم کم نشدن فارنژیت‌های استرپتوکوکی به طور جدی طی ۱۰ سال اخیر کاهش یافته است به طوری که کشف موارد جدید این بیماری که روزگاری شایع‌ترین و تنها روماتیسم شناخته شده بوده است امروزه دشوار شده است. این موضوع، فرضیه تشخیصی بیش از واقعیت و حتی غیراختصاصی بودن احتمالی معیاهای جونز را مطرح می‌سازد.

همانگونه که روزگاری همه واسکولیت‌ها از نوع پلی‌آرتریت ندوزا (PAN) تلقی می‌شدند و بعدها با کشف انواع متعدد واسکولیت امروزه جز تنه لاغری از PAN باقی نمانده است، ولی بنظر می‌رسد متاسفانه این تصفیه و پالایش برای ARF صورت نگرفته است و کماکان معجونی از یافته‌های بالینی انواع بیماری‌ها مزمن روماتیسمی (که شانس کشف همزمان با ARF را نداشتند) همگی و آنهم با ضرایب ویژگی بالا به ARF نسبت داده شده‌اند.

برای آشنایی با حس مولف مقاله بد نیست خوانندگان محترم مفروض دارند که اگر این بیماری (با اتیولوژی اولیه عفونی و پاسخ ایمنولوژیک ثانوی) جدیداً کشف شده باشد، آیا اجماع نظر امروزی متخصصین روماتولوژی، عفونی، کاردیولوژی و ایمونولوژی در نحوه برخورد با این بیماری، در باب درمان و پیشگیری همان خواهد بود که بیش از ۵۰ سال قبل طراحی شده است؟ آیا با تاکید معقول بر پزشکی مبتنی بر شواهد، شواهد پیشینیان ما برای نهادینه کردن تزریق پنی‌سیلین ماهیانه برای سال‌های متمادی در بیمار مبتلا به ARF چه بوده است؟ اگر چنین استراتژی برای پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی منطقی باشد، قطعاً وضعیت مشابه برای اندوکاردیت عفونی و سایر رماتیسم‌های راکتیو و گلومرولونفریت به دنبال عفونت استرپتوکوک هم وجود خواهد داشت، چراکه بسیاری از تظاهرات سیستمیک آندوکاردیت عفونی هم دقیقاً راکتیو و ناشی از فعال شدن سیستم ایمنی است. آیا نگرش مدرن در برخورد به آندوکاردیت مزمن (نه روماتیسم حاد) می‌تواند تجویز ماهیانه و طولانی یک یا چند آنتی‌بیوتیک برای سرکوب یک دشمن فرضی عفونی باشد؟ (۱۲-۱۱).

از طرفی، آنچه داستان را پیچیده‌تر می‌کند، پاسخ قابل توجه بیماران غیرعفونی روماتیسمی و آرتریتیک به تجویز پنی‌سیلین تزریقی است. مکانیسم‌های پشت پرده پنی‌سیلین در کاهش حملات و شدت آرتریت‌های راجعه یا مزمن، یک موضوع بسیار حیاتی و کمتر آشنایی است. بد نیست بدانیم مشتقات سولفونی پنی‌سیلین یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های الاستاز یعنی یکی از مهمترین آنزیم‌های دخیل در روند التهاب و پیشرو التهاب است و امروزه پنی‌سیلین به عنوان یک داروی ضد التهاب و ضد دژنراسیون مطرح است (۱۸-۱۳). با این اوصاف احتمال می‌رود پاسخ بالینی خوب بیماران آرتریتی (از جمله ARF) نه بخاطر اثرات آنتی‌بیوتیکی بلکه اثرات ویژه آن در بهبود غیراختصاصی التهاب باشد.

در تایید احساس لزوم تجدید نظر در درمان ARF، بر اساس مطالعات مبتنی بر شواهد، Baltimore نشان داد تجویز ۳-۶ روزه

آنتی‌بیوتیک خوراکی (ترجیحاً پنی‌سیلین) و حتی یک بار در روز آموکسی‌سیلین در جوامع با نرخ پایین ARF موثر و مطمئن است (۱۹۰۴).

### • پاراکلینیک

به جز راکتانت‌های فاز حاد (APR) که منطقاً بصورت گذرا در مرحله حاد APR حادث می‌شوند، کمترین مارکر یک التهاب "مزمین" مفصلی بر اساس تعریف با ماهیت ARF سازگار نیست. مشاهدات بیش از ۱۵ سال ما نشات داد، عمده بیماران Label شده به عنوان ARF در طی ده سال گذشته، آرتریت مزمین با یا بدون افزایش پایدار راکتانت‌های فاز حاد مانند ESR و CRP داشته‌اند که در این میان اثبات آنتی‌بیماری مزمین دلیل قانع‌کننده دیگری برای تقویت این مسئله است. اساساً آنتی‌بیماری مزمین در یک بیماری اپی‌زودیک و حاد، قویاً تشخیص ARF را زیر سوال خواهد برد. سایر یافته‌ها مانند افزایش طول قطعه PR در ECG هیچ ویژگی برای ARF القاء نخواهد کرد و هر بیماری سیستمیک التهابی پر سر و صدا قادر به ایجاد اختلالات ذکر شده در سیستم هدایتی قلب خواهد بود.

آنچه گمراه‌کننده‌تر می‌باشد توسل بی‌مورد به تست غیر اختصاصی ASO در بیماران است. محققینی که مطالعه گسترده روی یافته‌های آزمایشگاهی در پروسه‌های التهابی غیراختصاصی دارند می‌دانند ویژگی این تست برای اثبات عفونت استرپتوکوک نسبتاً پایین و در بسیاری از موارد به عنوان یک راکتانت فاز حاد عمل می‌کند. پدیده‌ای که با توجه به ماهیت اپی‌زودیک ARF پذیرش ASO بعنوان یک ابزار تشخیصی اختصاصی در ARF را دشوار می‌سازد. این در شرایطی است که سایر تست‌های اختصاصی مرتبط با عفونت اخیر استرپتوکوک (مانند آنتی‌استرپتوکیناز، آنتی‌دی‌ان‌آز و آنتی‌هیالورونیداز) کمتر برای طبابت رایج در دسترس هستند. مثبت شدن تست‌های نسبتاً اختصاصی‌تر مانند ANA, DsDNA, ANCA anti CCP در زمینه آرتریت مزمین به ضرر تشخیص ARF می‌باشد (۲۰).

### نتیجه‌گیری

عنایت داشته باشیم تابلوی بالینی ARF و سیر کرونولوژیک وقایع بعنوان اصل و معیارهای جونز بعنوان چهارچوب مناسب می‌تواند اساس تشخیص و بهترین Gold Standard برای جلوگیری از Over diagnosis و Over estimation در ARF باشد. هر چند معیارهای جونز نیز خود وحی منزل "etched in stone" نیستند (۲۱). ممکن است درمان پروفیلاکسی ماهیانه پنی‌سیلین (تداعی‌کننده و مشابه با پالس ماهیانه کورتیکواستروئید در روماتسم‌های کلاسیک) در آینده، روش برتر در کنترل حملات بعدی ARF نباشد (۲۲)، بلکه درمان موردی عفونت و درمان طولانی مشابه سایر درمان‌های مزمین روماتیسمی جایگزین درمان آنتی‌بیوتیکی گردد. با عنایت به ویژگی‌های خاص ذکر شده برای علائم بالینی ARF، همواره مشورت با متخصصین مرتبط بخصوص روماتولوژیست‌های نواندیش (ترجیحاً اطفال) می‌تواند در تشخیص دقیق‌تر به همکاران کمک‌کننده باشد.

### سپاسگزاری

از اساتید گرامی استاد فرقانی زاده، استاد محمود صدر، دکتر مسعود رحیمیان و همکاران دکتر حسین سلیمانی، دکتر مسعود میرزایی، دکتر فرهی فرد، دکتر علی دهقان، دکتر محمد دلیلی و دکتر مهناز مومنی (دانشگاه جورج تاون آمریکا) که در تکامل و پردازش این ایده وقت زیاد، تحمل و محبت مکفی مصروف داشتند، کمال تشکر را دارم. لازم بذکر است خلاصه این ایده در کتابچه چند کنگره بین‌المللی (لندن، بریزبین استرالیا، هاگ هلند و قلب کودکان تهران) بچاپ رسیده است.

## 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- Canter B, Olgunturk R, Tunaoglu FS. *Rheumatic fever in children under 5 years old*. Pediatrics 2004; 114(1): 329-30.
- 4- van der Helm-van Mil AH. *Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered*. Curr Opin Rheumatol; 22(4): 437-42.
- 5- 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.
- 6- Lopez-Benitez JM, Miller LC, Schaller JG, Moreno LM, de Canata ME. *Erroneous diagnoses in children referred with acute rheumatic fever*. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(2): 181-2.
- 7- Cassidy YT, Petty RE. *Text book of pediatrics*. 19 th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
- 8- Berend K, Nossent H. *Sore throat in rheumatoid arthritis; 2 patients with crico-arytenoid arthritis*. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141(48): 2363.
- 9- James T Cassidy REP, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
- 10- Mataika R, Carapetis JR, Kado J, Steer AC. *Acute rheumatic fever: an important differential diagnosis of septic arthritis*. J Trop Pediatr 2008; 54(3): 205-7.
- 11- 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.
- 12- *Rheumatic fever and rheumatic heart disease*. World Health Organ Tech Rep Ser 2004; 923: 1-122.
- 13- Chukichev EM. *Combined action of penicillin, levomycetin and some water-soluble vitamins on aseptic inflammation and phagocytosis*. Antibiotiki 1966; 11(5):442-6.
- 14- Nyiri I. *Local penicillin treatment of uterine inflammation*. Magy Noorv Lapja 1952; 15(9): 274-8.
- 15- Kashiwado T, Tajika N, Tanaka Y. *Improvement of the prognosis of acute middle-ear inflammation due to penicillin*. Yokohama Med Bull 1952; 3(3): 113-6.
- 16- Litwin F. *Case of subacute inflammation of the thyroid successfully treated with penicillin and methylthiouracil*. Pol Tyg Lek (Wars) 1952; 7(3-4): 84-6.
- 17- Fraser IC, Scott AA. *Penicillin treatment of ocular inflammation*. Br J Ophthalmol 1946; 30: 168-76.
- 18- Thompson KR, Fine PE, Shah SK, Ashe BM, Dahlgren ME, Dellea PS. *Inhibition of human leukocyte*

- elastase. inhibition by 6-substituted penicillin amides.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993; 3(11): 2289-94.
- 19- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. *Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children.* Cochrane Database Syst Rev 2009; 21(1): CD004872.
- 20- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. *Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update.* Semin Arthritis Rheum 2010; 40(1): 53-72.
- 21- Gibofsky A, Zabriskie JB. *Kelley's textbook of rheumatology.* Philadelphia: WB. Saunders; 2008.
- 22- Demonty J. *Is prophylaxis for acute rheumatic fever part of current practice?* Rev Med Liege 2002; 57(5): 340-2.