

## مقاله خودآموزی

براساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۱ امتیاز بازآموزی به پزشکان عمومی تعلق می‌گیرد

### تب روماتیسمی

دکتر مصطفی بهجتی اردکانی<sup>۱\*</sup>، دکتر جمشید آیت‌اللهی<sup>۲</sup>

#### ۱- اهداف:

پس از مطالعه این مقاله باید بتوانید:

- \* پاتوژنز و پاتولوژی 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.

#### چکیده

تب روماتیسمی و عوارض مزمن آن یعنی Rheumatic Heart Disease (RHD) یک مشکل اساسی بهداشت و سلامت عمومی در کشورهای در حال توسعه است. هیچ پیشرفت قابل ملاحظه‌ای از سه دهه پیش تاکنون در درمان صورت نگرفته است.

حدود سه درصد افراد مبتلا به فارنژیت حاد استرپتوکوکی به Rheumatic Fever (RF) مبتلا می‌شوند. پاتوژنز آن دقیقاً مشخص نیست به هر حال بهترین توجیه تقلید آنتی ژنتیک بین آنتی ژن‌های انسان و باکتری است. اپیدمیولوژی آن همان

\* ۱- استادیار گروه بیماریهای کودکان، فوق تخصص قلب اطفال

تلفن: ۱۲- ۰۳۵۱ ۵۲۵۶۰۱۱ - نمایر: ۰۳۵۱ ۵۲۳۳۵۰

Email: dr\_behjati@yahoo.com

۲- استادیار، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری

۱ و ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

اپیدمیولوژی فارنژیت استرپتوکوکی است و سن شایع آن ۱۵-۵ سالگی می‌باشد.

#### تشخیص

تب روماتیسمی به طور تپیک بین ۱۰ تا ۲۱ روز پس از یک حمله فارنژیت استرپتوکوکی اتفاق می‌افتد در یک سوم موارد RF، فارنژیت استرپتوکوکی خفیف یا بدون علامت (Asymptomatic) وجود دارد. تشخیص براساس معیارهای «جونز» صورت می‌گیرد به شرط اینکه مدرکی مبنی بر عفونت استرپتوکوکی وجود داشته باشد. معیارهای اصلی جونز عبارتند از: کاردیت، پلی آرتریت مهاجر، کره سیدنهام، اریتم مارژیناتوم و ندول زیرجلدی.

#### درمان

درمان شامل سه قسمت است: ۱- درمان ضد روماتیک با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (سالیسیلات‌ها) و استروئیدی ۲- پیشگیری اولیه ۳- پیشگیری ثانویه داروی انتخابی پیشگیری اولیه و ثانویه: بنزاتین بنزیل پنی سیلین تزریقی است. تاکنون واکسنی مناسب جهت پیشگیری از عفونت استرپتوکوکی بناهمولپتیک گروه A ساخته نشده است.

## مقدمه

تب رماتیسمی و عوارض مزمن آن یعنی Rheumatic Heart Disease (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 بسادگی 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 RHD 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<sup>(۱،۲،۳)</sup>.

## اتیولوژی

یک تونسیلو فارنژیت ناشی از استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A لازمه ایجاد تب رماتیسمی است. تب رماتیسمی به دنبال زخم اتفاق نمی‌افتد<sup>(۱،۲،۳،۴،۵)</sup>. دلایل این که تونسیلو فارنژیت استرپتوکوکی لازمه ایجاد تب رماتیسمی (RF) است، عبارتند از:

- ۱- 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<sup>(۳)</sup>.
- تمام سروتیپ‌های استرپتوکوک باعث (A R. F) Acute Rheumatic Fever نمی‌شوند.

سروتیپ‌های M Type ۱، ۳، ۵، ۶، ۱۸، ۲۴ بیشتر از سروتیپ‌های دیگر در بیماران با سابقه قلبی تب رماتیسمی جدا شده‌اند، چون سروتیپ در زمان تشخیص بالینی فارنژیت استرپتوکوکی ناشناخته است، بایستی تمام استرپتوکوک‌های گروه A را پاتوژن تلقی نمود و تمام حملات فارنژیت استرپتوکوکی را قویاً درمان نمود<sup>(۵)</sup>. در ضمن تمام سروتیپ‌های روماتوژن استرپتوکوک

گروه A به طور مساوی خطرناک نیستند<sup>(۳)</sup>. گزارشات جدید نشان می‌دهد که از عوارض خطرناک عفونت با استرپتوکوک گروه C و گروه G تب رماتیسمی و سندرم Toxic shock like می‌باشد<sup>(۶)</sup>.

## پاتوژنز

چندین تئوری در مورد A.R.F بیان شده است که عبارتند از: ۱- اثرات توکسیک فراورده‌های استرپتوکوک که قادر به صدمه بافتی هستند<sup>(۳،۴،۵)</sup>. ۲- راکسیون‌های شبیه بیماری سرم با واسطه کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی ۳- پدیده اتوایمون<sup>(۳)</sup>.

اکثر نظریه‌ها روی جنبه‌های اتوایمون و یا به طور دقیق‌تر صدمه مولکولی تأکید دارند<sup>(۳،۴،۵)</sup> پدیده اتوایمون براساس تقلید آنتی ژنیک (Antigenic Mimicry) بین آنتی‌ژن‌های باکتریال و انسان استوار است<sup>(۷)</sup>. یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی 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 GAS از نظر آنتی‌ژنیک شبیه گلیکوپروتئین دریچه‌های قلب انسان و گاو است. در نتیجه آنتی‌بادی‌های ضد دیواره سلولی GAS می‌تواند باعث صدمه به دریچه‌های انسان شود در ضمن آنتی‌بادی ضد پلی ساکارید GAS در بیماران با Chronic RHD در مقایسه با افرادی که دچار عفونت و حتی گلودونفریت شده ولی عارضه قلبی نداشته‌اند، تداوم طولانی تری دارد. وقتی دریچه میترا روماتیک بوسیله دریچه مصنوعی جایگزین شود سطح آنتی‌بادی بر ضد پلی ساکارید GSA کاهش یافته، تحریک آنتی ژنیک بهبود می‌یابد. به نظر می‌رسد میوکاردیت ناشی از A.R.F مربوط به پاسخ غیرطبیعی و اتوایمون بر ضد غشا سارکولم باشد. در بیماران با کره سیدنهام آنتی‌بادی‌های مشترک علیه آنتی‌ژن‌های غشا سلولی استرپتوکوک گروه A

است و در موارد شدید پریکارڈ هم گرفتار می‌شود. سلول‌های آشوف و آشوف بادی که شامل سلول‌های بزرگ با هسته پلی‌مورف و سیتوپلاسم بازوفیلیک که اطراف یک مرکز فیبرینوئید آواسکولر انفیلتر شده می‌باشد، پاتوگنومونیک کاردیت رماتیسمال در نظر گرفته می‌شود. این یافته پاتولوژیک در بیماران با میکاردیت تحت حاد و مزمن دیده می‌شود. این یافته در بیوپسی‌های به عمل آمده تنها در ۴۰-۳۰ درصد بیماران دیده می‌شود. 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.<sup>(۱،۲)</sup> آندوکاردیت، بافتهای دریچه‌ای و دیواره‌ای را گرفتار می‌کند. شایع‌ترین دریچه گرفتار میترا (در ۷۵ درصد موارد)، آئورت (در ۲۰ درصد موارد)، تریکوسپید و پولمونر نادر و در درجات بعدی قرار دارند، گرفتاری توامان دریچه میترا و آئورت از گرفتاری ایزوله آئورت شایع‌تر است.

یکی دیگر از ضایعات مشخص کاردیت روماتیک MacCallum Patch می‌باشد که در حقیقت یک منطقه ضخیم بافتی در دهلیز چپ بالای قاعده لت خلفی دریچه میترا می‌باشد. پاتولوژی آتریت همانند پریکاردیت، یک سروریت است و کارتیلاژ گرفتار نمی‌شود. پروسه التهابی در اریتم مارژیناتوم یک واسکولیت است که می‌تواند مسئول سایر ضایعات خارج قلبی چون ضایعات ریوی و کره سیدنهام باشد. شایع‌ترین محل گرفتاری در کره سیدنهام، کانگلیون‌های قاعده‌ای و مخچه می‌باشد<sup>(۱)</sup>. نارسایی دریچه‌ای در اثر انفلاماسیون، ادم وانفیتراسیون بافت دریچه‌ای و طناب‌های گوشتی به وجود می‌آید و چنانچه انفلاماسیون تداوم یابد منجر به فیروز، کلسیفیکاسیون و سرانجام تنگی دریچه‌ای می‌شود.<sup>(۲)</sup>

### اپیدمیولوژی

به علت استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک، بهبودی استانداردهای اقتصادی، کاهش شلوغی در خانه و مدرسه از میزان RF کاسته شده است<sup>(۲)</sup>. در کشورهای در حال توسعه

بتاهمولیتیک و هسته دمی مغز یافت می‌شود.

زمینه ژنتیکی هم در پیدایش A.R.F دخیل است<sup>(۱،۴)</sup>. از نظر آماری ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین HLADR4 در سفید پوستان و HLADR2 در سیاه پوستان با A.R.F وجود دارد<sup>(۸)</sup>. احتمال دارد یک افزایش حساسیت تأخیری به آنتی ژن‌های استرپتوکوکی نقش کلیدی در اتیولوژی A.R.F داشته باشد<sup>(۹)</sup>. اشخاص مبتلا به RHD دارای لنفوسیت‌هایی هستند که راکتیویته بالایی نسبت به غشا و دیواره استرپتوکوکی دارند و این راکتیویته نسبت به غشا بارزتر است و برای چندین سال پس از حمله حاد ادامه می‌یابد. در طی کاردیت روماتیک فعال تعداد لنفوسیت‌های CD4 Helper (CD4) و نسبت CD4 / CD8 در دریچه‌های قلبی و خون محیطی افزایش یافته است<sup>(۳)</sup>. بالا بودن D 8/17 expression در ۶۰-۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به تب روماتیسمی دیده شده است و به عنوان یک مارکر مستعد به تب روماتیسمی شناخته شده است این مارکر به وسیله flow cytometry اندازه‌گیری شده است<sup>(۱۰)</sup>.

یک مارکر سطحی روی لنفوسیت‌های NonT در اکثریت بیماران با A.R.F 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 A.R.F و RHD دارای چنین لنفوسیت‌هایی هستند<sup>(۴)</sup>. افزایش قابل ملاحظه‌ای سطح سری TNFalpha IL-8 و IL-6 در فاز حاد تب روماتیسمی دیده می‌شود و سطح TNFalpha، IL-8 در بیماران با RHD و نارسایی قلب بالاتر است این سیتوکاین‌های التهابی ۱۰ روز پس از درمان تقریباً در تمام بیماران به سطح طبیعی برمی‌گردد<sup>(۱۱)</sup>. در بیماران با تب روماتیسمی ژنوتیپ DD-angiotensin-converting enzyme (ACE-DD-genotype) همراه با خطر بالای گسترش صدمه بعدی دریچه‌ای است<sup>(۱۲)</sup>.

### پاتولوژی

فاز حاد R.F با راکسیون‌های التهابی پرولیفراتیو که بافت همبند را درگیر می‌سازد مشخص می‌شود<sup>(۲)</sup>. روند التهابی در طی کاردیت حاد به طور شایع محدود به آندوکارد و میکارد

A با همولیتیک و شروع علائم بالینی A.R.F به طور متوسط ۱۹ روز<sup>(۳)</sup> و بین ۱۰ الی ۳۵ روز متغیر است<sup>(۱۶)</sup>. 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<sup>(۳)</sup>.

### تظاهرات اصلی

#### کاردیت

کاردیت به طور 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<sup>(۳)</sup>. کاردیت در A.R.F به طور 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<sup>(۵)</sup>. 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. کاردیت اختصاصی ترین تظاهر R.F است و در ۵۰ درصد بیماران یافت می‌شود و الوولیت (آندوکاردیت) دریچه‌های میترا، آئورت و گرفتاری طناب‌های گوشتی دریچه میترا شاخص ترین قسمت کاردیت روماتیک است و نارسایی دریچه میترا (MR) مشخصه بارز تب روماتیسمی است<sup>(۲)</sup>. MR در ۷۵ درصد موارد، نارسایی ایزوله آئورت در ۲۰ درصد موارد کاردیت اتفاق می‌افتد، گرفتاری توامان میترا و آئورت شایعتر از گرفتاری ایزوله آئورت است. اگر هر دو دریچه میترا و آئورت گرفتار شود احتمال این که ناشی از R.F باشد، ۹۷ درصد است<sup>(۱)</sup>. گرفتاری دریچه‌های شریان ریوی و تریکوسپید نادر است. میوکاردیت و پریکاردیت در غیاب الوولیت نادر است و بایستی علل دیگری غیر از R.F مطرح نمود<sup>(۲)</sup>. سایر تظاهرات کاردیت عبارتند از پریکاردیت، افیوژن پریکارد، آریتمی‌ها نظیر

تب روماتیسمی و سیکل آن در ۴ - ۲۵ درصد موارد پذیرش قلبی را تشکیل می‌دهد و R.F در حدود نصف موارد بیماری‌های کاردیوواسکولر را در تمام سنین تشکیل می‌دهد و یکی از علل مهم مرگ و میر را در ۵ سال اول زندگی تشکیل می‌دهد<sup>(۴)</sup>.

اپیدمیولوژی تب روماتیسمی ضرورتاً اپیدمیولوژی فارنژیت استرپتوکوکی گروه A است. فارنژیت استرپتوکوکی در فصول پائیز، زمستان و بهار شایع‌تر است. زرد زخم ناشی از GAS باعث A.R.F نمی‌شود ولی عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و زرد زخم استرپتوکوکی می‌توانند باعث گلو مرونفریت Post Streptococcal شوند. سن شایع A.R.F ۱۵-۵ سالگی است<sup>(۵)</sup>. تنها در حدود ۳ درصد موارد فارنژیت استرپتوکوکی منجر به تب روماتیسمی حاد می‌شود<sup>(۱۳)</sup>. فقر اقتصادی، شلوغی محل سکونت، پرجمعیت بودن کشور، عدم دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی و ترس پزشکان عمومی از تجویز پنی‌سیلین به علت راکسیون‌های آلرژیک از علل مهم شیوع بالای تب روماتیسمی به شمار می‌رود<sup>(۱۴)</sup>.

خطر R.F 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 A.R.F در زن و مرد برابر است<sup>(۲)</sup>. A.R. Fever به احتمال قوی پس از اشکال شدید فارنژیت استرپتوکوکی اتفاق می‌افتد. با این وجود یک سوم موارد A.R.F به دنبال عفونت استرپتوکوکی خفیف و یا بدون علامت (Asymptomatic) اتفاق می‌افتد و در این موارد فاکتور اصلی محیطی مساعد کننده، پر جمعیت بودن خانواده است<sup>(۱۵)</sup>. خطر عود R.F 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 است که تیترا چهار برابر شدن ASO داشته‌اند<sup>(۳)</sup>.

### تظاهرات بالینی

فاز نهفته بیماری بین شروع گلودرد استرپتوکوکی گروه

پریکاردیت است و ممکن است در هنگام سیستول یا دیاستول، بسته به این که در هنگام انقباض بطنی یا Relaxation ایجاد شود، شنیده می‌شود. حضور rub در بیماران با کاردیت رماتیسمال تقریباً همیشه نشان دهنده پان کاردیت است<sup>(۱)</sup>. 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 R.F، اکوکاردیوگرافی به عمل آید<sup>(۱۹)</sup>.

### پلی آرتريت

این علامت بالینی گمراه کننده‌ترین معیار اصلی است و احتمالاً منجر به تشخیص‌های اشتباه می‌شود<sup>(۵)</sup>. به طور کلی آرتريت در ۷۵ درصد حملات اول A.R.F اتفاق می‌افتد و شدت گرفتاری مفصل از آرتراژي بدون یافته ظاهري تا آرتريت شديد همراه با گرمی، تورم، قرمزی و دردناک بودن متغیر است<sup>(۳)</sup>. گاهی به قدری دردناک است که بیماران از پوشیدن کفش و لباس اِبا دارند<sup>(۵)</sup>. 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. آرتريت در A.R.F 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 می‌کند و مدت ۳-۲ و حداکثر چهار هفته بدون عارضه بهبود می‌یابد. در موارد نادری فیروز پری آرتریکولار از نوع Jaccoud به وسیله چندین پژوهشگر گزارش شده است. مایع مفصلی یافته‌های آزمایشگاهی التهاب شامل: افزایش پلی مورفونوکلترها نشان می‌دهد و هیچ یافته اختصاصی در آن وجود ندارد<sup>(۲۵)</sup>. یک نمای بارز آرتريت روماتیک پاسخ دراماتیک به سالیسیلات است و در حقیقت اگر یک بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای پس از

بلوک درجه یک یا بیشتر<sup>(۵)</sup>. پریکاردیت ایزوله نادر است به هر حال اگر وجود داشت بایستی سایر علل پریکاردیت چون آرتريت روماتوئید و SLE و ویرال را رد نمود. در ۵ درصد موارد نارسایی آشکار قلب اتفاق می‌افتد و بروز این عارضه به طور شایع در کودکان جوان است<sup>(۱)</sup>. تاکی کاردی یک علامت زودرس میوکاردیت است ولی ممکن است به خاطر تب یا نارسایی قلبی باشد. آریتمی گذرا ممکن است در بیماران با میوکاردیت اتفاق افتد<sup>(۲)</sup> بلوک هدایتی دهلیزی-بطنی (AV) به خودی خود جهت کاردیت روماتیک تشخیصی نیست<sup>(۱۷)</sup>. ۵ درصد موارد R.F 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 شایع تر است بین ۶۹-۶۶ درصد بیمارانی که با تظاهر کاردیت مراجعه می‌کنند در آینده بیماری روماتیک قلبی پیدا می‌کنند ۳۴-۲۰ درصد بیمارانی که تظاهر اولیه آنها کره است بیماری روماتیک قلبی پیدا می‌کنند و بالاخره ۴۴ درصد بیمارانی که تظاهر اولیه آنها کاردیت نیست بیماری روماتیک قلبی پیدا می‌کنند<sup>(۱۸)</sup>.

### علائم سمعی کاردیت

مشخصات سوفل‌های کاردیت روماتیک حاد عبارتند از:

- ۱- سوفل هولوسیستولیک با فرکانس بالا در نوک قلب (High pitched blowing holosystolic Apical murmur) ناشی از نارسایی دریچه میترال. این سوفل وقتی بیمار به پهلو چپ بخوابد بهتر شنیده می‌شود.
  - ۲- Low-Pitch Apical (Carrey-Combs murmur) mid-diastolic flow murmur این سوفل ناشی از عبور مقدار زیاد خون از دریچه میترال التهاب یافته در هنگام دیاستول است.
  - ۳- High pitch decrescendo diastolic murmur ناشی از نارسایی دریچه آئورت که در محل اولیه یا ثانویه آئورتی شنیده می‌شود. سوفل ناشی از MS و AS همراه با A.R.F دیده نمی‌شود و در موارد با حملات مکرر R.F و بیماری مزمن روماتیک ممکن است دیده شود<sup>(۳،۴)</sup>.
- Pericardial Friction rub علامت پاتوگونومونیک

یا هر دو دست می‌شود (Pronator Sign). انقباضات نامنظم عضلات دست، وقتی بیمار دست معاینه کننده را می‌فشارد نمایان می‌گردد (Milk maid's grip or milking sign) وقتی بیمار دستها را به طرف جلو دراز می‌کند انگشتان دچار هیپراکستانسیون می‌شود (Spoon or dishing sign). 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 حواس پرت، بی‌قرار و بی‌دقت شده است و همکاری لازم ندارد<sup>(۱)</sup>. یکی از بهترین علائم کره در کودکان مدرسه اختلال در دست نوشته هاست. کره ممکن است چهار انتها را درگیر سازد و حتی یک طرفه باشد<sup>(۵)</sup>. کره سیدنهام ممکن است همراه با سایر تظاهرات A.R.F اتفاق افتد. مثلاً موارد نادری از R.F با سه علامت اصلی پلی‌آرتریت، کاردیت و کره گزارش شده است<sup>(۳،۲۱)</sup>. ولی معمولاً به صورت ایزوله است.

بعضی از بیماران با کره خالص (Isolated or Pure Chorea) در آینده بیماری روماتیک قلبی به طور اولیه تنگی دریچه میترال پیدا می‌کنند<sup>(۳)</sup>. در یک بررسی تا ۲۰-۳۴ درصد گزارش شده است<sup>(۱۸)</sup>.

#### اریتم مارژیناتوم (Erythema Marginatum)

یک راش ویژه A.R.F 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 بیماران با کاردیت مزمن دیده می‌شود و تنها در ۵ درصد بیماران A.R.F دیده می‌شود.

۴۸ ساعت از درمان کافی سالیسیلات بهبود نیافت بایستی در تشخیص R.F شک نمود<sup>(۲)</sup>. در بعضی از بیماران آرتریت و سایر تظاهرات مولتی سیستم به دنبال فارنژیت حاد استرپتوکوکی پیدا می‌کنند که در قالب معیارهای Jones برای تشخیص A.R.F قرار نمی‌گیرند.

این سندرم به Post Streptococcal reactive arthritis معروف است. آرتریت ناشی از این سندرم به خوبی به داروهای ضدالتهابی پاسخ نمی‌دهد 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<sup>(۲،۲۰)</sup>. منوآرتریت هم تظاهر مفصلی شایع است و در یک بررسی در ۱۷ درصد موارد گزارش شده است. تظاهر اولیه RF و عود خیلی شبیه است به جز آرتریت و پلی‌آرتریت که در حمله اول شایع‌تر است ولی آرترالژی در عود نادرتر است<sup>(۱۹)</sup>.

#### کره سیدنهام (Sydenham's Chorea) یا ST.Vitus dance

در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به R.F دیده می‌شود و این گرفتاری در همه گیری‌ها ممکن است تا ۳۰ درصد برسد. روند التهابی در 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 R.F است. کره مشخص می‌شود با حرکات بی‌هدف و غیرارادی، 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 Expulsive و مکث‌دار 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

## ندول های زیر جلدی

امروز ندرتاً دیده می شود به جز در بیماران مبتلا به R.F شدید و مزمن، فرکانس آن حدود ۵ درصد است و در همه گیری ها به حدود ۱۰-۷ درصد می رسد. این ضایعات، ندول های سخت، بدون درد متحرک با اندازه نیم تا ۲ سانتی متر می باشند و معمولاً در سطوح اکستنسور مفاصل به ویژه آرنج، زانو، مچ، اکسیپوت جمجمه و روی زواید مهره ای دیده می شود<sup>(۱،۵)</sup>.

## 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 لکن جهت تایید تشخیص ضروری هستند و بالاخره آزمایش هایی چون کشت مثبت گلو، آنتی ژن استرپتوکوکی و بالا بودن آنتی بادی های ضد آنتی ژن های استرپتوکوکی و یا تیترا بالا رونده آنها از علایم حمایت کننده می باشند<sup>(۱،۲،۳،۴،۵،۱۶)</sup>.

خون ریزی از بینی و درد شکم ممکن است در A.R.F اتفاق افتد ولی جزء علایم فرعی به حساب نمی آید، در طی مرحله حاد تب وجود دارد ولی نمای مشخصی ندارد<sup>(۲)</sup>. 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<sup>(۵)</sup>. 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.

## یافته های آزمایشگاهی

ESR و CRP تقریباً همیشه در طی فاز حاد بیماری در بیماران با کاردیت و پلی آرتریت بالا هستند ولی معمولاً در بیماران با کره طبیعی هستند. ESR در پیگیری سیر بیماری خیلی مفید است و معمولاً وقتی فعالیت روماتیک فروکش می کند به طرف طبیعی برمی گردد. ESR ممکن است در بیماران با آنمی بالا و در نارسایی قلب طبیعی باشد ولی CRP تحت تأثیر آنمی و نارسایی قلب قرار نمی گیرد<sup>(۲)</sup>. این تستها ممکن است ماهها بالا

باقی بمانند<sup>(۵)</sup>. یافته ی شایع در بیماران با تب روماتیسمی حاد طولانی شدن 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 یافته های الکتروکاردیوگرام عبارتند از: تاکی کاردی سینوسی، بلوک دهلیزی - بطنی درجه یک و گاهی دو و سه و تغییرات QRS-T بیان کننده میو کاردیت.

تنها تغییر EKG که به عنوان معیار فرعی در نظر گرفته می شود طولانی شدن فاصله PR است. در RF مزمن در EKG بزرگی دهلیز چپ دیده می شود<sup>(۲،۵)</sup>. لکوسیتوز معمولاً در فاز حاد دیده می شود و آنمی خفیف یا متوسط نورموکروم نورموسیتیک (آنمی التهاب مزمن) از علایم دیگر آزمایشگاهی است.

## رادیوگرافی سینه

جهت تعیین اندازه قلب کمک کننده است. لکن اندازه طبیعی قلب، کاردیت را رد نمی کند. رادیوگرافی سینه جهت تشخیص پری کاردیت، ادم ریوی، افزایش واسکولاریته ریه، آتلکتنازی و آمبولی ریوی کمک کننده است، نمای پریکاردیال افیوژن در رادیوگرافی سینه به صورت کاردیومگالی به شکل Water Flask است. گاهی Rhumatic Pneumonia به صورت انفیلتراسیون دو طرفه ریه نمایان است<sup>(۱،۳)</sup>.

## عفونت قلبی با GAS

تمام شواهد دلالت کننده بر عفونت استرپتوکوکی چون کشت مثبت گلو، آنتی ژن استرپتوکوکی، تاریخچه مخملک، بالا بودن آنتی بادی های ضد استرپتوکوکی جزء معیارهای فرعی «جونز» نیستند و تنها به عنوان شواهد حمایت کننده در نظر گرفته می شوند<sup>(۱،۲،۳،۴،۵)</sup>. در زمان تشخیص A.R.F تنها ۱۱ درصد بیماران کشت مثبت گلو جهت GAS دارند. یک کشت یا Rapid Antigen مثبت نمی تواند بین عفونت اخیر و کلونیزاسیون فارنژیال افتراق دهد چون حضور GAS در فارنکس همیشه بیان کننده عفونت فعال نیست. مطمئن ترین مدرک جهت عفونت استرپتوکوکی اخیر تیترا بالا یا بالارونده آنتی بادی های ضد استرپتوکوکی است آنتی بادی هایی که به

کند، تشخیص های افتراقی زیادی مطرح است که عبارتند از: آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوی منتشر (SLE)، بیماری سرم، حمله آنمی داسی شکل (Sickle Cell Crisis) یا کاردیو میوپاتی ناشی از آن، آرتریت سرخجه‌ای، آرتریت سپتیک (به‌ویژه نوع گونوکوکی در جوانان) بیماری Lyme، آندوکاردیت عفونی، میوکاردیت ویرال، مراحل اولیه هنجوشون لاین پورپورا، ندرتاً بیماری نقرس، سارکونیدوز، هوجکین و لوسمی.

حرکات کره‌ای فورم ممکن است در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی منتشر، نئوپلاسم‌های کانگلیون‌های قاعده‌ای، هیپوتیروئیدسم، بیماری ویلسون و بیماری هانتینگتون دیده شود. بیماری کره گاهی در زنان دریافت کننده قرصهای ضدبارداری خوراکی و در طی بارداری (Chorea Gravidarum)<sup>(۳)</sup> و همچنین سندرم‌های آنتی فسفولیپید هم گزارش شده است<sup>(۲۲)</sup>.

مشکل ترین تشخیص افتراقی این است که: آندوکاردیت عفونی بر روی بیماری روماتیک قلبی سوار شده باشد به ویژه این که بیماران، پروفیلاکسی ثانویه جهت تب رماتیسمی دریافت می‌کنند و ممکن است کشت خون آنها منفی شود.

یکی دیگر از تشخیص های 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<sup>(۱)</sup>.

طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: آنتی استریپتوزین O (ASO) آنتی‌ریبونوکلئاز B (Anti Dnase B) و آنتی هیالورونیداز.

در ابتدا تیتراژ ASO اندازه‌گیری می‌شود اگر بالا نبود anti Dnase B اندازه‌گیری می‌شود<sup>(۲،۵)</sup>. anti Dnase B تقریباً در تمام بیماران مبتلا به RF بالاست<sup>(۱۹)</sup> اگر یک نمونه سرمی در ۲ ماه از شروع بیماری اندازه‌گیری شود در ۸ درصد بیماران مبتلا به RF یک تیتراژ ASO بالای 200 Toddunit/dl نشان می‌دهد اگر دو نوع آنتی‌بادی اندازه‌گیری شود دست کم در ۹۰ درصد موارد یکی از آنها بالاست<sup>(۳،۵)</sup>. چنانچه هر سه تست سرولوژیک جهت استریپتوکوک A بالا نبود تشخیص A.R.F 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 استریپتوکوک از بین می‌رود<sup>(۳)</sup>.

تیتراژ ASO در ۳-۴ هفته و تیتراژ Anti Dnase B ۶-۸ هفته پس از عفونت به قله (Peak) می‌رسد. در مورد Chorea گرچه Asot بالا نیست ولی می‌توان از تست های دیگر استفاده نمود ولی اصولاً تشخیص کره، بالینی است و نیاز به تست های آزمایشگاهی ندارد. آنتی‌بادی های ضد استریپتوکوک چندین هفته تا چندین ماه ممکن است بالا باشند ولی معمولاً تا دو سالگی به حد طبیعی می‌رسند<sup>(۱)</sup>.

### 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 نارسایی دریچه‌ای داشته باشند. بعضی از بیماران ممکن است پرولاپس دریچه میترال ناشی از کشیده شدن طناب‌های گوشتی داشته باشند<sup>(۴)</sup>.

### تشخیص و تشخیص های افتراقی

هیچ تست اختصاصی جهت A.R.F وجود ندارد، از آنجایی که A.R.F می‌تواند تظاهرات متنوعی چون پلی‌آرتریت حاد، نارسایی احتقانی قلب و کره سیدنهام و ترکیبی از اینها ایجاد

**Table 1: Guidelines for Diagnosis of Initial Attack of Rheumatic fever (Jones Criteria, Updated 1992) \***

Major Manifestations
Carditis
Polyarthritits
Chorea
Erythema marginatum
Subcutaneous nodules
Minor manifestations
Clinical findings
Arthralgia
Fever
Laboratory findings
Elevated acute-phase reactants

## درمان

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

## درمان ضد روماتیک

پایه و اساس درمان، داروهای سالیسیلاتی و کورتیکواستروئیدی است. هیچ مدرکی وجود ندارد که این داروها بتوانند سیر کاردیت را تغییر دهند و باعث کاهش انسیدانس (RHD) Chronic Rheumatic Heart Disease گردند. داروهای ضد التهابی تا زمانی که تصویر بالینی A.R.F تثبیت نشده است نباید شروع نمود چون می توانند تصویر بالینی تی پیک R.F را تغییر دهند و تشخیص را دچار مشکل کنند (۲،۳،۴،۵).

در موارد آرتريت و آرتراژی خفیف بدون کاردیت می توان تنها از مسکن هایی چون کدئین و پروبوکسی فن استفاده نمود (۳). در موارد آرتريت شدید و کاردیت خفیف سالیسیلات توصیه می شود (۲،۳،۵) گاهی بیماران با دوز مناسب سالیسیلات پاسخ نمی دهند ولی به کورتیکواستروئید پاسخ می دهند. در صورت عدم تحمل یا آلرژی به آسپرین می توان از سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی استفاده نمود (۲).

گزارشی وجود دارد که Naproxen به اندازه آسپرین در درمان آرتريت ناشی از تب روماتیسمی مؤثر است و استفاده از آن ساده تر و بی خطرتر است و میزان بالارفتن آنزیم های کبدی به دنبال مصرف آن کمتر از آسپرین است (۲۳). برای به دست آوردن یک اثر ضد التهابی مناسب یک سطح سرمی آسپرین 20-30mg/dl که معمولاً با دوز 90-120mg/kg/24 (به طور متوسط 80-100 mg/kg/24) به دست می آید، لازم است.

این دوز را می توان در سه یا چهار نوبت تجویز نمود (۳،۱۶). دوز سپس تا 60-70 mg/kg/24 کاهش یافته و برای ۳-۶ هفته ادامه می یابد (۱۶). کورتیکواستروئید بندرت جهت آرتريت به کار می رود، به هر حال مناسب است که کورتیکواستروئید به بیماران دچار پریکاردیت، نارسایی احتقانی قلب متوسط و شدید محدود کنیم (۲،۵).

Erythrocyte sedimentation rate  
C-reactive protein  
Prolonged PR interval  
Supporting evidence of antecedent group  
A streptococcal infection  
Positive throat culture or rapid streptococcal antigen test  
Elevated or rising streptococcal antibody titer  
Adapted from Reference 3

## تشخیص

بر اساس معیارهای Jones صورت می گیرد. بر اساس معیارهای جونز وقتی شواهدی مبنی بر عفونت فارنژیال استرپتوکوکی (مثلاً کشت مثبت گلو) همراه با دو تظاهر اصلی (کاردیت، پلی آرتريت مهاجر، کره سیدنهام، اریتم مارژیناتوم، ندول زیر جلدی) و یا یک تظاهر اصلی و دو تظاهر فرعی (تب، آرتراژی، بالا بودن راکسیون دهنده های فاز حاد یعنی ESR و PR (CRP) طولانی وجود داشته باشد احتمال تب روماتیسمی خیلی زیاد است جدول (۱). تشخیص تب روماتیسمی فوق العاده بر اساس یافته های بالینی و اندکس بالای حدس است به ویژه این که در یک سوم موارد هیچ گونه سابقه فارنژیت حاد وجود ندارد (۱،۲،۳،۴،۵،۱۶).

کره سیدنهام به وفور تنها علامت R.F است به همین علت این یافته بالینی به تنهایی برای تشخیص R.F کافی است. کره سیدنهام معمولاً در چندین هفته تا ماهها بهبود می یابد ولی ممکن است ندرتاً عود کند.

تشخیص R.F بدون مدرکی مبنی بر عفونت استرپتوکوکی نباید جدی تلقی کرد به استثنای Sydenham's Chorea و Indolent Carditis. سه دسته از بیماران که دارای A.R.F بوده و تنها یک معیار Jones جهت تشخیص کفایت می کند عبارتند از: ۱- کره سیدنهام ۲- کاردیت با شروع تأخیری ۳- عود تب روماتیسمی (۴). بیماران 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 روماتیسمی قلمداد گردد (۵).

توصیه نمی‌شود، مگر کاردیت قابل ملاحظه‌ای وجود داشته باشد. هدف از استراحت در بستر کاهش کار قلبی است. آرتريت R.F نیاز به استراحت در بستر ندارد مگر یک الی دو روز اول تشخیص که درد به وسیله آسپرین کنترل می‌شود<sup>(۴،۵)</sup>. به هر حال در موارد نارسایی احتقانی قلب (CHF) بهتر است بیماران را در بستر ننگه 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 بر دارد. گاهی استراحت، استروئید، داروهای ضد احتقان جهت کنترل کاردیت‌رما تیسمال و CHF کفایت نمی‌کند و جهت کنترل CHF، جایگزینی دریچه مبتلا و والولوپلاستی آن لازم است<sup>(۵،۱۶)</sup>.

#### درمان Chorea

بیماران مبتلا به کره نیاز به محیط آرام و بدون تنش دارند. داروهای چون دیازپام و سایر بنزودیازپین‌ها برای موارد خفیف استفاده می‌شود<sup>(۵،۱۳)</sup>. از سدیم والپروات و فنوباریتال هم می‌توان استفاده نمود<sup>(۱)</sup>.

در موارد علیل کننده و سرکش از هالوپریدول استفاده می‌شود<sup>(۵،۱۳)</sup>. هالوپریدول با دوز 1mg/day - 0.5 شروع می‌شود و می‌توان هر سه روز به میزان 1mg - 0.5 افزایش و به حدود 5mg روزانه رسانید. در موارد سرکش و مقاوم ممکن است پلاسما فریز و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) مؤثر باشد، کورتیکواستروئیدها مؤثر نیستند.

#### درمان عفونت استرپتوکوکی

##### پیشگیری اولیه :

به درمان آنتی بیوتیکی فارتزیت استرپتوکوکی برای جلوگیری از حمله اولیه R.F اطلاق می‌گردد. درمان آنتی بیوتیکی برای تمام بیماران توصیه می‌شود چه ارگانسیم از گلولی بیمار جدا شده باشد یا نشده باشد<sup>(۵)</sup>. پنی‌سیلین‌بنزاتین یک داروی انتخابی برای درمان فارتزیت استرپتوکوکی حاد و پروفلاکسی ثانویه طولانی مدت است. برای درمان فارتزیت حاد استرپتوکوکی یک دوز واحد پنی‌سیلین G بنزاتین

یک دوز توتال 1-2.5mg/kg/24h حداکثر 80 mg/daily در دو دوز منقسم توصیه می‌شود معمولاً یک مدت ۳-۲ هفته کافی است. حتی با این مدت کم هم ممکن است عوارض کورتیکواستروئید چون تغییرات گوشینگوئید و هیپرتانسیون اتفاق افتد. 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 علایم 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 میلی گرم در هفته» سالیسیلات به میزان 75mg/kg/day شروع شود. در موارد Rebound خفیف علایم معمولاً خود به خود فروکش می‌کند ولی در موارد شدید سالیسیلات لازم است<sup>(۳)</sup>.

**نکته:** در مواردی که کاردیت شدید وجود دارد و بیمار توکسیک است می‌توان از متیل پردنیزولون داخل وریدی استفاده کرد.

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 ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) در مقایسه با پلاسما مشاهده نشد و هیچ مدرکی وجود ندارد که کورتیکواستروئیدها در جلوگیری از ضایعات قلبی در طولانی مدت مؤثرند<sup>(۲۴،۲۵)</sup>. ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) سیر طبیعی تب روماتیسمی حاد را تغییر نمی‌دهد.

#### درمان نارسایی احتقانی قلب

تمام بیماران با A.R.F بایستی استراحت در بستر (Bed rest) داشته باشند (عموماً در بیمارستان) و از نزدیک برای شروع کاردیت پایش شوند وقتی علایم انفلاماسیون حاد فروکش نمود می‌توانند از بستر استراحت خارج شوند، جهت بیماران با کاردیت دست کم چهار هفته استراحت در بستر توصیه می‌شود<sup>(۱۶)</sup>. امروزه استراحت در بستر به مدت طولانی

با استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A در افرادی که قبلاً حملات تب رماتیسمی داشته‌اند اطلاق می‌گردد<sup>(۵)</sup>. خطر عود تب رماتیسمی با آنژین استرپتوکوکی حدود ۵۰ درصد (به‌طور معمول ۳ درصد) است بنابراین پروفیلاکسی مداوم توصیه می‌شود<sup>(۱)</sup>. علامت دار بودن عفونت GAS 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 R.F یا بیماری‌های دریچه‌ای رماتیسم شروع شود. پروفیلاکسی مداوم جهت افراد با سابقه قطعی R.F حتی اگر تنها تظاهر آن کره سیدنهام باشد لازم است. عفونت‌های استرپتوکوکی اعضای خانواده بیماران مبتلا به R.F را هم بایستی قویاً درمان نمود.

خطر عود بستگی به عوامل زیر دارد:

- ۱- حملات متعدد، هر چه تعداد حمله بیشتر باشد خطر عود افزایش می‌یابد.
- ۲- 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.
- ۳- بیمارانی که در حمله اولیه RF دچار کاردیت شده‌اند، با هر عود خطر کاردیت مجدد افزایش می‌یابد<sup>(۲)</sup>.

روش انتخابی و مطمئن‌ترین روش پیشگیری از تب رماتیسمی تزریق عضلانی سه هفته یا ماهیانه Benzatine benzyl penicillin به میزان 1/200/000 UNIT می‌باشد<sup>(۳،۱۶)</sup>. 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<sup>(۳)</sup>. تزریق هر ۳-۲ هفته یکبار از هر ۴ هفته یکبار در جلوگیری از عود تب رماتیسمی و درمان عفونت استرپتوکوکی گلو مؤثرتر است<sup>(۲۷)</sup>. در موارد High risk چون بیماران با Residual Rheumatic Carditis تزریق عضلانی بنزاتین پنی سیلین هر سه هفته یکبار توصیه می‌شود. اکثریت موارد عود

1/200/000 واحد برای بیماران بالای ۲۷ کیلوگرم و 600/000 واحد برای کودکان زیر ۲۷ کیلوگرم که در هوای اتاق گرم شده باشد با تزریق در توده عضلانی بزرگ، توصیه می‌شود<sup>(۱،۲،۳،۴،۵،۱۶)</sup>.

در بعضی از بیماران بنزاتین پنی سیلین تزریقی باعث بالا رفتن ESR می‌شود بعضی از متخصصین بالینی درمان خوراکی با پنی سیلین V جهت پیشگیری اولیه توصیه می‌کنند<sup>(۵)</sup>. در موارد آلرژیک به پنی سیلین، اریترومايسين به مدت ۱۰ روز داروی انتخابی است Azitromycin و سفالوسپورین‌ها نظیر سفالکسین و سفادروکسیل (Cefadroxil) می‌توان استفاده نمود<sup>(۲۶،۴)</sup>. از ازیترومايسين می‌توان به صورت روزانه 12mg/kg به مدت ۵ روز یا 20mgkg/day به مدت سه روز در بیماران آلرژیک به پنی سیلین استفاده نمود<sup>(۲۷)</sup> از داروهایی چون cefdinir, cefprozil, Amoxiciline/clavulanate ممکن است به عنوان یک آلترناتیو پنی سیلین استفاده نمود<sup>(۲۸)</sup>.

اخیراً نشان داده شده است که سفالوسپورین‌های خوراکی جهت ریشه کنی GAS در بیماران با فارنژیت استرپتوکوکی نسبت به پنی سیلین خوراکی برتری دارند، کلیندامایسین جهت فارنژیت مداوم و عود کننده مؤثر است<sup>(۱۶)</sup>. یک سیر درمانی ۱۱-۹ روز پنی سیلین خوراکی جهت درمان فارنژیت استرپتوکوکی ۹۵-۹۰ درصد مؤثر است<sup>(۲۹)</sup>. اثر ۱۰ روز پنی سیلین در درمان فارنژیت استرپتوکوکی ۸۵ درصد و Gefuroxime به مدت ۵-۴ روز ۹۰ درصد است بنابراین داروی اخیر بر پنی سیلین خوراکی برتری دارد<sup>(۳۰)</sup>.

گرچه شروع درمان مناسب ضد میکروبی ۷-۹ روز از شروع فارنژیت حاد استرپتوکوکی در جلوگیری از حملات اولیه مؤثر است، لکن درمان زودرس باعث کاهش علیلی و زمان عفونت‌زایی می‌شود<sup>(۲)</sup>.

سولفادیازین و سایر سولفامیدها، تتراسیکلین، کلرامفنیکل جهت درمان و ریشه کنی عفونت (پیشگیری اولیه) مناسب نیستند<sup>(۲،۴،۵)</sup>.

### پیشگیری ثانویه

به جلوگیری از کولونیزاسیون دستگاه فوقانی تنفس

### واکسن

هنوز واکسن مناسبی جهت استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A ساخته نشده است.<sup>(۵،۱۶)</sup>

### سیر طبیعی

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

بیماران با ضایعه شدید در بچه‌ای اغلب نیاز به جراحی کاردیوواسکولر در طی دهه سوم و چهارم دارند گرچه بعضی از بیماران دچار تنگی بدخیم میترال (Juvenile or Malignant MS) شده در انتهای دهه اول و یا ابتدای دهه دوم زندگی نیاز به عمل جراحی پیدا می‌کنند.

پیش‌آگهی جهت آرتریت ناشی از A.R.F عالی است. هیچ آرتریت باقیمانده یا دفورمیتی وجود ندارد، به ندرت یک بیمار ممکن است Jaccoud's arthritis با افزایش Ulnar deviation انگشت چهارم، پنجم و فلکسیون متاکارپو فالنژیال پیدا کند.<sup>(۴)</sup>

### References

1. Elia M . Ayoub, MD Acut Rheumatic Fever, Geoge C. Emmanouilides, Hugh D . Allen , Thomas A. Ricmensneider, Howard P. Gutgesell, moss and adams, *Heart disease in inFant, children and adolescent, Baltimore, williams and wilkins*, 2001 Volum 2, 6th ed: 1226-1241 .
2. Adnan S. Dajan, Rheumatic Fever, Braundwald, *Heart Disease, Atextbook of cardiovascular Medicine, philadelphia*, W.B.Saunders company,2001, volume 2 6th Ed: 2192-2198.

مربوط به مقید نبودن بیمار به این برنامه پیشگیری است.<sup>(۲،۵،۳۲)</sup> سولفادیازین خوراکی 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.<sup>(۳،۱۶)</sup> از سولفیسوکسازول هم می‌توان جهت پروفیلاکسی ثانویه استفاده نمود، دوز و اثر آن شبیه سولفادیازین است. حتی با وجود مقید بودن، خطر عود تب رماتیسمی در ۳-۵ سال حمله اولیه بالاست و سپس کاهش می‌یابد.<sup>(۱۶)</sup>

### 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 High risk چون معلمین مدرسه، کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، نیروهای نظامی در رابطه با سربازان و سرباز خانه‌ها بایستی مدت طولانی تری پروفیلاکسی دریافت دارند.<sup>(۴)</sup>

3. 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 .
4. Edward L. Kaplan, Acute Rheumatic Fever, R.Wayne Alexander, Robert C. Schlant. *Hurst's the heart*, USA, MC Graw-Hill, 2001,8th Ed:1451-1456 .
5. James K. Todd, Rheumatic Fever, Behrman, Kliegman, Jenson, Nelson text book of Pediatric s, Philadelphia, Pennsylvania, W.B

- Saunders Company, 19 th Ed 2000, 806-810.
6. Williams GS, Group C and G streptococci *infections: emerging challenges clin lab Sci*. 2003 fall; 16(4) : 209-213. Review.
  7. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ. *Guide lines for diagnosis of Rheumatic Fever* . Jones criteria, updatd 1992,circulation 1993.87:302-7.
  8. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krisher JP. *Association of class II human his to Campatibility leukocyte antigen with Rheumatic Fever*. Jclin Invest, 1986.77:2019-2026 .
  9. Zabriskie YB, *Tcell and Tcell Clones in Rheumatic Fever Valvulitis, Getting to thf heart of matter ?* Circulation 1995; 281-282 .
  10. 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 Am J of Psychiatry, 2001 Apr, vol. 158,605-610.
  11. Yegin-O; Coskun-M; Ertug-H, *Cytokines in acute Rheumatic Fever* Eur-J-Pediatr 1997; 156(1): 25-9.
  12. Atalar E, tokgozoglu, Alikosifoglu, *angiotemsin- converting enzyme genotype predicts valve damage in acute rheumatic fever*, J Heart valve disease. 2003 Jan; 12(1) 7-10.
  13. Thataid, Turi ZG. *Current guidelines for the treatment of patient with Rheumatic Fever* . Drugs 1999; 57(4): 545-55
  14. Padmavati S. *Rheumatic heart disease: prevalence and preventive measures in Indian sub continent Heart*, London, 2001 Aug , vol 86, pg.127.
  15. Feuer J, Spiera H. *Acute Rheumatic Fever in adult: Aresurgence in the Hasidic Jewish Community- J. Rheumatol* . 1997; 24:337-340 .
  16. *Rheumatic Fever: A preventable and treatable public Health problem* , Drug and ther Perspect 15(9): 5-8, 2000 © 2000 Adis International Limited .
  17. Reddy DV. Chun LT, Yamamoto LG, *Acute Rheumatic Fever with Advanced degree AV block*, Clin Pediatr, 1989;28:326-328 .
  18. 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
  19. 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.
  20. Arnold MH, Tyndall A. *Post Streptococcal reactive arthrits*. Ann Rheum Dis. 1989;48:686-688 .
  21. Gunal- N: Atakan-C; Kose-G; Atasay-B, *Acute Rheumatic Fever with three major criteria: Polyarthritis, Carditis and chorea*. A case report. Turk-J-Pediatr.1998 Oct-Dec;40(4): 585-8 .
  22. Figueroa F, Berrios X, Gutierrez M, *Anticardiolipin antibodies in acute Rheumatic Fever* . J Rheumatol . 1992 ; 19 :1175-1180 .
  23. Hashkes PJ, Tauber T, somekh E, BrikR, *naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rhermatic fever :* *ARandomid trial*, J.pediatre 2003 sep 143(3) 399-401
  24. Antoinette, *treating acute Rheumatic fever*, British medical Journal 2003. Sep, vol. 327, 631
  25. Cilliers AM. Manyemba J. Saloojee H. *Anti-inflammatory Treatment for carditis in acute Rheumatic fever*. cochrance Database Syst Rev. 2003 (2): Cdo03176.
  26. Stillerman M. *Comparison of oral cephalosporins with penicillin thery for group A Streptococcal Pharyngitis*. Pediatr in Fect Dis J

- 1986;5: 646-54.
27. Cohen R, *Defining the optimum regimen for Azitromycin in acute tonsillopharyngitis*. *Pediatr Infect Dis J*.2004 feb 23 (2 suppl): S129-34. Review.
28. Hulman ST, *Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine* *pediatr Drugs*. 2003, 5suppl 1:13-23.
29. Pichichero ME. *Short duration of therapy in streptococcal pharyngitis. Program and abstracts of 40 th inter science conference on Antimicrobial agent and chemotherapy*; Sep 17-20 , 2000.
30. Willson Manford Gooch; Pierre Gehanno, Anne M. Harris, *Cefuroxime Axetilin Short - Course Therapy of Tonsilopharyngitis* , *Clinical drug Invest* 19 (6): 421-430,2000. © 2000 Adis International Limited .
31. Saxena A, *Rheumatic fever and long- term sequelae in children*. *Curr treat option cardiovasc Med* 2002 Aug; 4(4) 306-319.
32. Manyemba J. *Mayosi BM Intramuscular penicillin in more effective than oral penicillin in secondary pervention of Rheumatic fever*. *S Afr Medy* 2003 mar 93 (3) 212-8

## سؤالات خودآموزی تب روماتیسمی

- ۱- کدامیک از عبارات زیر در مورد تب روماتیسمی درست است؟  
 الف : تب روماتیسمی به دنبال زرد زخم ناشی از استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A ممکن است اتفاق بیفتد.  
 ب : تقریباً تمام سوش‌های استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A می‌توانند باعث تب روماتیسمی شوند.  
 ج : در مورد پاتوژن تب روماتیسمی فرضیه‌ای که بیشتر مورد قبول است پدیده اتوایمون براساس تقلید آنتی ژنیک (Antigenic mimicry) بین آنتی‌ژن‌های باکتریال و انسان می‌باشد.  
 د : استرپتوکوک بتاهمولیتیک معمولاً با تهاجم مستقیم به قلب باعث تب روماتیسمی می‌شود.
- ۲- کدامیک از یافته‌های پاتولوژیک زیر پاتوگونومونیک تب روماتیسمی است ؟  
 الف : Maccallum Patch .  
 ب : آشوف بادی  
 ج : سلولهای ژانت در ندول‌های زیر جلدی  
 د : واسکولیت در اریتم مارژیناتوم
- ۳- بیماری ۱۵ ساله با تورم مفاصل زانو و متاکارپوفالانژیال که از ۱۴ روز پیش شروع شده است در بخش اطفال بستری شده و در آزمایشات لوکوسیتوز حدود 20/000/ml با برتری PMN و ESR حدود 70 mm/hr و تیتراژ ASO طبیعی وجود دارد و اکوکاردیوگرافی پریکاردیت همراه با افیوژن‌نشان داد ، در الکتروکاردیوگرام ST elevation وجود داشت تشخیص اول شما کدام است ؟  
 الف : تب روماتیسمی  
 ب : آرتریت سپتیک همراه با پریکاردیت باکتریال  
 ج : آرتریت روماتوئید نوع Systemic onset  
 د : بیماری سرم
- ۴- کدامیک از عبارات زیر در مورد اپیدمیولوژی تب روماتیسمی صحیح است ؟  
 الف : سن شایع R.F ۱۵-۵ سالگی است .  
 ب : حدود سه درصد افراد مبتلا به فارنژیت استرپتوکوکی به تب روماتیسمی مبتلا می‌شوند .  
 ج : یک سوم موارد تب روماتیسمی حاد بدنبال عفونت استرپتوکوکی بدون علامت (Asymptomatic) یا خفیف اتفاق می‌افتد .  
 د : همه موارد فوق .
- ۵- شایع ترین تابلوی بالینی A.R.F کدام است ؟  
 الف : پلی آرتریت مهاجر  
 ب : کاردیت حاد  
 ج : اریتم مارژیناتوم  
 د : ندول زیر جلدی
- ۶- کودک ۴ ساله ای با درد زانو مراجعه کرده است، سابقه آنژین چرکی در دو ماه اخیر ذکر می‌کند، در آزمایش خون تیتراژ ASOT بالاست، کشت گلو از نظر استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A مثبت است، در اکوکاردیوگرافی مشکلی وجود نداشت. توصیه شما چیست ؟  
 الف : ماهیانه تزریق عضلانی پنی سیلین بنزاتین به مدت ۵ سال  
 ب : یک دوز واحد پنی سیلین 6.3.3 یا ۱۰ روز پنی سیلین خوراکی  
 ج : کشت خون  
 د : اطمینان بخشیدن به والدین
- ۷- کدامیک از آزمایشات زیر مطمئن ترین مدرک جهت عفونت استرپتوکوکی اخیر است ؟  
 الف : تیتراژ بالا یا بالا رونده آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک کال  
 ب : کشت مثبت گلو  
 ج : Rapid Antigen  
 د : هر سه به یک اندازه ارزش دارند
- ۸- در کدام دسته از بیماران زیر جهت تشخیص تب روماتیسمی یک معیار اصلی و یا دو معیار فرعی کفایت می‌کند ؟  
 الف : کره سیدنهام  
 ب : کاردیت با شروع تأخیری  
 ج : عود تب روماتیسمی  
 د : همه موارد فوق
- ۹- روش انتخابی پروفیلاکسی ثانویه تب روماتیسمی کدام است ؟  
 الف : تزریق عضلانی بنزاتین پنی سیلین هر ۳ یا ۴ هفته  
 ب : پنی سیلین خوراکی دو بار در روز  
 ج : اریترومیسین دو بار در روز  
 د : سولفادیازین دو بار در روز
- ۱۰- کدامیک از عبارات زیر در مورد تب روماتیسمی و پروفیلاکسی از آن صادق است ؟  
 الف : اگر داروی مناسبی جهت تونسلیت استرپتوکوکی تا ۹ روز از شروع عفونت تجویز شود از R.F جلوگیری کند .  
 ب : علامت دار بودن عفونت استرپتوکوکی لازمه عود نیست ، حتی با وجود درمان مناسب آنژین استرپتوکوکی عود ممکن است اتفاق افتد.

ج: پنی سیلین بنزاتین ماهیانه باعث درمان کاردیت می شود.  
د: هیچ کدام از داروها نمی توانند سیر طبیعی تب رماتیسمی را به طرف RHD تغییر دهند.

۱۳- کدامیک از عبارات زیر در مورد کاردیت رماتیسمال صادق است؟  
الف: شایع ترین دریچه گرفتار میترا است.

ب: گرفتاری توامان دریچه میترا و آئورت از گرفتاری ایزوله دریچه آئورت شایع تر است.

ج: بلوک هدایتی دهلیزی - بطنی به خودی خود جهت کاردیت تشخیصی نیست.

د: همه موارد فوق.

۱۴- کدامیک از عبارات زیر در مورد کره سیدنهام غلط است؟

الف: ممکن است همراه با کاردیت و پلی آرتریت اتفاق افتد.

ب: کورتیکواستروئیدها در درمان کره مؤثرند ولی سالیسیلات ها خیر.

ج: CRP و SR در کره به وفور طبیعی هستند.

د: در موارد مقاوم و سرکش پلاسمافریز و ایمونوگلوبولین وریدی ممکن است مؤثر باشد.

ج: پروفیلاکسی ثانویه جهت تمام بیماران مبتلا به R.F لازم است حتی اگر تنها علامت آن کره سیدنهام باشد.

د: همه موارد فوق.

۱۱- کدامیک از عبارات زیر در مورد درمان حمله تب رماتیسمی غلط است؟

الف: در مورد پلی آرتریت سالیسیلات به تنهایی کافی است

ب: در موارد کاردیت خفیف کورتیکواستروئید توصیه می شود.

ج: در صورت وجود CHF می توان علاوه بر کورتیکواستروئید از دیورتیک و دیگوکسین استفاده نمود.

د: در مورد آرتریت تنها ۲-۱ روز استراحت در بستر کافی است یعنی با برطرف شدن درد و التهاب میتواند از بستر خارج شود.

۱۲- کدامیک از عبارات زیر در مورد سیر طبیعی تب رماتیسمی صادق است؟

الف: آسپرین باعث کاهش عوارض دراز مدت یعنی RHD می شود.

ب: کورتیکواستروئید مانع از پیشرفت کاردیت به طرف RHD می شوند.

### پاسخنامه

الف	ب	ج	د	الف	ب	ج	د
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### شرایط دریافت گواهی شرکت در برنامه خودآموزی

۱- پاسخ صحیح به حداقل ۷۰ درصد از سؤالات مربوطه

۲- تکمیل فرم ثبت نام به طور کامل و خوانا

۳- به ازای هر ۲ امتیاز خودآموزی مبلغ ۱۰۰۰۰ ریال برای

پزشکان عمومی و ۲۰۰۰۰ ریال برای متخصصین در نظر گرفته

شده است که پاسخ دهندگان می بایست مبلغ فوق را به

حساب جاری ۹۰۰۹۲ بانک ملی شعبه بلوار شهید صدوقی یزد

واریز نموده و فیش آنرا به همراه پاسخنامه و فرم ثبت نام به

دفتر آموزش مداوم ارسال نمایند.

ضمناً خواهشمند است پاسخنامه را به همراه فرم ثبت نام

حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۴/۹/۳۰ به آدرس یزد: میدان شهید

باهنر - ساختمان شماره ۲ دانشگاه - معاونت آموزشی - دفتر

آموزش مداوم ارسال فرمایید.

### محل مهر نظام پزشکی متقاضی



