

ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در بیماران مبتلا به آندوکاردیت باکتریال بر اساس یافته های بالینی و پاراکلینیکی

دکتر ژینوس بیات ماکو: استادیار بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Zhinous_b@yahoo.com

روشنک بیات ماکو: مربی بیوشیمی دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

دکتر نسیم جباری اصل: پزشک عمومی

دکتر سیروس جعفری: استادیار بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۸۶/۲/۹، پذیرش: ۸۶/۷/۱۶

چکیده

زمینه و اهداف: امروزه شیوع و زمینه های ایجاد آندوکاردیت عفونی در حال افزایش است. تشخیص و درمان آندوکاردیت باید به طور سریع و موثر صورت گیرد. هدف این مطالعه بدست آوردن یکسری معیارهای بالینی و آزمایشگاهی جهت پایش پاسخ به درمان در مبتلایان به آندوکاردیت عفونی است.
روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی، توصیفی-تحلیلی، ۲۷ بیمار بستری با تشخیص آندوکاردیت عفونی بر اساس کرایتریای دوک مورد مطالعه قرار گرفتند. همه بیماران درمان آنتی بیوتیک وریدی دریافت کرده و در طی بستری از لحاظ چگونگی پاسخ به درمان دارویی بر اساس معیارهای بالینی، تغییرات آزمایشگاهی و اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصله در فرم پرسشنامه تنظیم شده، وارد و نتایج حاصله مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته ها: از ۲۷ بیمار مورد مطالعه در ابتدای درمان ۷۷/۸٪ تب، ۳۷٪ (P=۰/۱۲۵) لکوسیتوزیس، ۱۰۰٪ (P=۰/۰۰۳) پروتئین راکتیو C (CRP) مثبت، اکوکاردیوگرافی غیر طبیعی و علائم عمومی غیر طبیعی داشتند که همگی در پایان درمان به سطح نرمال رسید. در ابتدای درمان میانگین و انحراف معیار سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) ۹۰/۶۷±۱۴/۶۲ میلی متر در ساعت بود که در پایان درمان به ۸۰/۸۱±۱۷/۲۱ کاهش یافت (P< ۰/۰۰۱). میانگین و انحراف معیار فاکتور روماتوئید (RF) مثبت داشتند که در پایان درمان به ۱۱/۱٪ کاهش یافت (P< ۰/۰۰۱). در ابتدای درمان میانگین و انحراف معیار ایمونوکمپلکس های موجود در گردش خون (CIC) ۱۷۱/۱۷۴±۲۷/۲۵ میکروگرم در میلی لیتر بود که در پایان درمان به ۹۸/۱۹±۳۴/۹۶ کاهش پیدا کرد (P< ۰/۰۰۱). ۷۴٪ بیماران آنالیز ادراری غیر طبیعی داشتند که در پایان درمان به ۷/۴٪ (P=۰/۰۰۲) کاهش یافت. تمامی بیماران در ابتدای درمان کشت خون منفی داشتند و فلذا امکان ارزیابی میسر نشد (P=۰/۰۰۸).

نتیجه گیری: تغییرات مقادیر ایمونوکمپلکس های موجود در گردش خون، فاکتور روماتوئید، پروتئین راکتیو C، تب و علائم عمومی قبل و حین درمان جهت ارزیابی پاسخ به درمان و شناسایی پیدایش عوارض احتمالی کمک کننده می باشد.

کلید واژه ها: آندوکاردیت عفونی، ارزیابی پاسخ به درمان، معیارهای بالینی، تغییرات آزمایشگاهی

مقدمه

اساس تظاهرات بالینی و مدت بیماری و تستهای آزمایشگاهی تشخیص داده می شود (۱-۳).

آندوکاردیت عفونی یکی از علل مهم مرگ و میر و بیماریزایی بوده و از بیماریهای مهمی است که به صورت حاد یا تحت حاد بر

روش بررسی شدند. بعد از تکمیل پرسشنامه ها تجزیه و تحلیل بر اساس برنامه آماری SPSS انجام و آنالیز اطلاعات بر اساس آزمونهای آماری Chi Square صورت گرفته و $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۲۷ بیمار مورد مطالعه: ۲۴ مورد مرد و ۳ مورد زن بوده و از این تعداد ۵ نفر (۱۸/۵۱٪) تشخیص آندوکاردیت حاد و ۲۲ نفر بیمار (۸۱/۸۴٪) تشخیص آندوکاردیت تحت حاد داشتند. ۱۹ مورد (۷۰/۴٪) اعتیاد تزریقی داشته و همه آنها مرد بودند.

در این بین ۳۷٪ زیر ۳۰ سال، ۴۸/۱٪ بین ۳۰-۵۰ سال و ۱۴/۸٪ بیشتر یا مساوی ۵۰ سال داشتند. ۷۷/۸٪ بیماران در بدو ورود تبادار بودند. افت تب در ۵۷/۱٪ بیماران در روز چهارم، ۸۷/۹٪ در هفته سوم، ۱۰۰٪ بیماران در پایان هفته چهارم درمان رخ داد و ۱۰۰٪ بیماران در بدو ورود واجد علائم عمومی بوده و ۴۸/۹٪ در روز چهارم، ۹۲/۶٪ در هفته دوم و ۱۰۰٪ بیماران در پایان هفته چهارم درمان، فاقد علائم عمومی شدند ($P=0/03$). از نظر آزمایشات:

۳۷٪ بیماران لکوسیتوزیس ($WBC > 12000$) داشتند که ۴۰٪ در روز چهارم، ۱۰۰٪ در پایان هفته دوم شمارش نرمال یافتند ($P=0/125$). میانگین و انحراف معیار سرعت رسوب گلوبولهای قرمز قبل از شروع درمان میلی متر در ساعت $14/67 \pm 9/0$ بود که در دو و چهار هفته بعد درمان این میانگین به ترتیب به $15/87 \pm 85/52$ و $17/21 \pm 80/81$ رسید ($P < 0/001$). ۱۰۰٪ بیماران پروتئین راکتیو C مثبت داشتند و در دو و چهار هفته بعد درمان عیار آنها کاهش قابل توجهی یافت ($P=0/003$). از کل بیماران ۲۹/۶٪ فاکتور روماتوئید مثبت داشتند که در چهار هفته بعد درمان به ۱۱/۱٪ کاهش یافت. میانگین و انحراف معیار ایمونوکمپلکس های موجود در گردش خون قبل شروع درمان $27/25 \pm 17/74$ بود که دو و چهار هفته بعد شروع درمان، این میانگین به ترتیب به $27/20 \pm 137/41$ و $34/96 \pm 98/19$ رسید ($P < 0/001$).

۷۴٪ در بدو ورود آنالیز اداری غیرطبیعی داشتند ($P < 0/001$). که در چهار هفته بعد درمان به ۷/۴٪ کاهش یافت ($P=0/002$). ۱۰۰٪ بیماران کشت خون منفی داشتند. ۱۰۰٪ بیماران در اکوکاردیوگرافی Vegetations دریچه های قلبی داشته (نمودار ۱)، که در یک، دو و سه ماه بعد شروع درمان به ترتیب ۵۹/۳٪، ۸۵/۲٪ و ۱۰۰٪ فاقد Vegetations گشتند ($P=0/008$).

طیف متنوعی از میکروارگانیزمها عامل ایجادکننده آن بوده و کاملترین طبقه بندی آن بر اساس عوامل اتیولوژیک می باشد. شیوع و زمینه های ایجاد کننده آندوکاردیت عفونی روز به روز در حال افزایش است. با توجه به اینکه یکی از مهمترین عفونتها در معتادین تزریق وریدی بوده و با توجه به تنوع عوامل اتیولوژیکی ایجاد کننده و بیماریهای زمینه ای که هر کدام تظاهرات بالینی را متحول می سازد، تشخیص و درمان آندوکاردیت عفونی بسیار مهم است. در صورت شروع به موقع درمان آنتی بیوتیکی مناسب و پایش پاسخ به درمان می توان از بهبودی بیمار اطمینان حاصل کرد. در عین حال احتمال بروز عوارض و شکست درمان در حین درمان وجود دارد که می توان با بروز مجدد تب و یا عدم افت تب و ادامه شکایات عمومی و بالا رفتن سطح آزمایشات خاص پی به وجود آن برد (۱-۴).

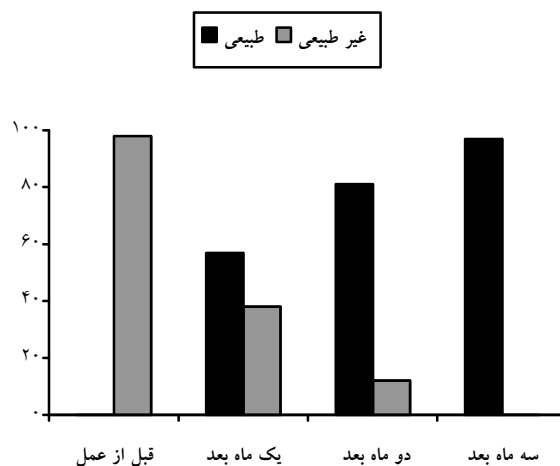
این مطالعه جهت به دست آوردن یکسری معیارهای بالینی (تب و علائم عمومی) و آزمایشگاهی (آنالیز اداری، شمارش سلولهای خونی، فاکتور روماتوئید، ایمونوکمپلکس های موجود در گردش خون، سرعت رسوب گلوبولهای قرمز، پروتئین راکتیو C، کشت خون، اکوکاردیوگرافی) جهت پایش پاسخ به درمان در بیماران مبتلا انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مقطعی، تحلیلی بر روی ۲۷ بیمار مبتلا به آندوکاردیت عفونی که بر اساس معیارهای دوک در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی تهران (از اسفند ۸۲ لغایت شهریور ۸۴) بستری و تحت درمان قرار گرفته اند، انجام شد.

طی بستری، بیماران از لحاظ چگونگی پاسخ به درمان دارویی بر اساس معیارهای بالینی: تب و علائم عمومی (لرز، علائم موسکولواسکلتال، بی اشتها، تهوع، استفراغ، کاهش وزن، ...) و آزمایشگاهی، اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک مورد ارزیابی قرار گرفته اند. همه ۲۷ بیمار تحت درمان آنتی بیوتیکی وریدی قرار گرفته و همه آنها در تمام طول مدت درمان در بخش بستری و نوع درمان آنتی بیوتیکی و مدت آن با نظر پزشک معالج تعیین شد. قبل از شروع درمان آنتی بیوتیکی یا حداکثر ۷۲ ساعت اول پس از شروع آن مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در پرسشنامه وارد و نمونه خون بیماران برای انجام آزمایشات ذکر شده به آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام خمینی تهران ارسال شده و نیز بیماران تحت اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک قرار گرفتند.

بیماران هر دو هفته ویزیت شده و تغییرات مشاهده شده در یافته هایی بالینی و تب و علائم عمومی ثبت شد. در طی درمان هر دو هفته خونگیری مجدد جهت انجام آزمایشات صورت گرفت. همه بیماران در بدو ورود دو بار جهت حصول اطمینان بیشتر تحت اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک قرار گرفته و در پی گیرهای بعدی یک و دو و سه ماه بعد شروع درمان، نیز با این



نمودار ۱: دیاگرام ستونی تغییرات اکوکاردیوگرافی در بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی در طول درمان برحسب درصد

بحث

ولی در حالت تحت حاد کمتر مشاهده می شود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه Wallace و همکاران غیر طبیعی بودن طیف شمارش سلولهای سفید (WBC) با مرگ و میر بالائی گزارش شده است. به نظر می رسد که تغییرات لکوسیتوز به عنوان یک متغیر کمک کننده جهت ارزیابی پاسخ به درمان بوده ولی به تنهایی نمی تواند ملاک قطعی و قابل اعتماد باشد.

میانگین و انحراف معیار سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) در بدو ورود بیماران $14/62 \pm 9/67$ میلی متر در ساعت بوده و به دنبال درمان و پیدایش پاسخ بالینی میانگین به طور نسبی کاهش پیدا کرد. در مطالعه Olaisan و همکاران، ESR در طول درمان بدون تغییر مانده و در نتیجه بین موارد عارضه دار و بدون عارضه تعیین کننده نبود. با شروع پاسخ به درمان ESR سیر نزولی یافته ولی با سرعت آهسته و جزئی و افت قابل ملاحظه ESR مدتها بعد از پایان درمان مشاهده می شود لذا علیرغم اینکه اکثر بیماران مبتلا به آندوکاردیت در بدو ورود ESR بالائی دارند و این متغیر می تواند به عنوان یکی از پارامترهای تشخیصی کمک کننده به کار رود ولی به علت تغییرات جزئی آن به دنبال شروع درمان، فاکتور قابل اعتمادی جهت ارزیابی پاسخ به درمان نمی تواند باشد (۱). در مطالعه Wallace و همکاران، ارزش ESR در تشخیص آندوکاردیت عفونی کمتر از پروتئین راکتیو C بوده و مرگ و میر در بیمارانی که ESR طبیعی داشته اند بیشتر از بیماران با ESR غیر طبیعی بود.

۱۰۰٪ بیماران پروتئین راکتیو C (CRP) مثبت داشتند که همگی بعد درمان دچار افت CRP شدند. در مطالعه Olaisan و همکاران ذکر شده است که می توان از CRP برای تعیین پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی استفاده کرد. مطالعات دیگر مشخص کرده که اندازه گیری سریال CRP غیر اختصاصی، ولی با ارزش بوده می تواند معیار قابل قبول و اعتمادی جهت ارزیابی پاسخ به درمان باشد

از ۲۷ بیمار مورد مطالعه ۸۵٪ سن زیر ۵۰ سال داشته و نسبت مذکر به مونث هشت به یک بود. در مطالعات مشابه که بر روی معتادین تزریق وریدی انجام گرفته نسبت مذکر به مونث چهار تا شش به یک گزارش شده است (۱). با توجه به اینکه اکثر بیماران مورد مطالعه، معتادان تزریق وریدی بوده نتایج مشابهی ملاحظه می شود. ۷۷/۸٪ بیماران دارای تب بوده که نهایتاً ۱۰۰٪ بعد هفته چهارم درمان افت تب داشتند.

در مطالعات مشابه ۱۰-۵۰٪ بیماران فاقد تب بوده که واجد شرایطی نظیر نارسایی کلیه، نارسایی احتقانی قلب، مراحل انتهایی بیماریها، سن بالا، درمان قبلی آنتی بیوتیکی بودند (۱) که تفاوت درصد بروز تب در مطالعه ما نیز به علت مصرف آنتی بیوتیک های مختلف در موارد بدون تب بوده است.

در مطالعه Ledderman و همکاران، الگوی تغییرات تب به دنبال پاسخ به درمان، ۵۰٪ افت تب در روز سوم، ۷۵٪ تا هفته اول و ۹۰٪ تا هفته دوم می باشد که مشابه مطالعه ماست. بنابراین بررسی الگوی تب در اکثر بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی یک یافته مهم بالینی بوده و تغییرات آن ملاک مطمئن و قابل اعتمادی جهت ارزیابی پاسخ به درمان می باشد.

۱۰۰٪ بیماران واجد علائم عمومی بودند که تا دو هفته بعد از شروع درمان در همه بیماران برطرف شده بود. بر اساس مطالعات Pevetier و همکاران تظاهرات غیر اختصاصی نظیر: بی اشتها، کاهش وزن، ضعف و تعریق شبانه در آندوکاردیت تحت حاد بسیار شایع می باشد که با مطالعه ما مطابقت دارد. به نظر می رسد بر اساس ارزیابی علائم بالینی و شکایات بیمار در خصوص سیر بیماری می توان تصمیم گیری نمود.

اکثر بیماران فاقد لکوسیتوز بوده و در آنها نیکه لکوسیتوز داشتند در طی دو هفته اول کاهش در تعداد آنها تا حد نرمال مشاهده شد. در مطالعات مشابه (۱) لکوسیتوز در ۲۰-۳۰٪ بیماران وجود داشته

منفی بودن کشت ها بیانگر مشکلات تکنیک روش های کشت خون و دریافت آنتی بیوتیک های قبلی گزارش شده بود. نیز با توجه به اینکه اغلب بیماران مورد مطالعه ما معتاد و غالباً تشخیص آندوکاردیت تحت حاد طرف راست و مصرف متنوع آنتی بیوتیک ها را داشته اند به نظر می رسد منفی بودن کشتهای خون علاوه اشکالات تکنیکی در ارتباط با فاکتورهای ذکر شده هم باشد.

در مطالعات مشابه از علل مهم آندوکاردیت با کشت منفی خون آندوکاردیت تحت حاد طرف راست (Sub acute right sided IE) قلب و دریافت قبلی آنتی بیوتیکی اشاره شده که با مطالعه ما همخوانی دارد. در معنادان تزریقی (Intera venous users) مهمترین اندیکاتور تشخیصی آندوکاردیت دیدن Vegetations با اکو و حضور پدیده های آمبولیک است (۱) که از نظر تشخیصی با مطالعه ما هم خوانی دارد. ۱۰٪ بیماران اکوی ترانس توراسیک داشته و سه ماه بعد فاقد وژتاسیون بودند. در مطالعات دیگر حساسیت این روش بیش از ۵۰ تا کمتر از ۹۰٪ گزارش شده و بیشتر در تشخیص Vegetations درجه تریکوسپید و پلومونر که به قفسه سینه نزدیک است ارزش دارد (۴-۱). با توجه به اینکه اکثریت بیماران معتادین تزریق وریدی بوده و یکی از مهمترین معیارهای تشخیص، دیدن Vegetations می باشد، درصد بالا در مطالعه ما، مرتبط به آن می باشد. در عین حال وجود اکوترانس توراسیک طبیعی نمی تواند آندوکاردیت عفونی را رد نماید. اکوکاردیوگرافی سریال غالباً حضور Vegetations بعد درمان مناسب و موفق را نشان می دهد ولی این مطالعات در زمان مداخله جراحی کمک کننده است. تغییرات کوتاه مدت در ساین، حین درمان با پی آمد بالینی ارتباط درستی ندارد (۴-۱). در مطالعه Wallace و همکاران وجود Vegetations در اکوکاردیوگرافی با مرگ و میر بالائی همراه بوده است.

نتیجه گیری

تغییرات مقادیر ایمنوکمپلکس های موجود در گردش خون، تیترو پروتئین راکتیو C، فاکتور روماتوئید، تب و علائم عمومی در ابتدا و حین درمان ارزیابی پاسخ به درمان و شناسایی پیدایش عوارض احتمالی کمک کننده می باشد. ولی تغییرات لکوسیتوز، سرعت رسوب گلبولهای قرمز، آنالیز ادراری، اکو اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک نمی تواند به طور دقیق جهت ارزیابی مورد استفاده قرار گیرد.

(۶-۱). در مطالعات اخیر در رابطه با تشخیص آندوکاردیت عفونی بر اساس CRP و پره کلسی تونین، حساسیت پره کلسی تونین نسبت به CRP کمتر ولی اختصاصیت بالاتری داشته و در پاسخ به درمان هر دو حائز اهمیت بوده اند (۷).

۲۹/۶٪ در بدو ورود فاکتور روماتوئید (RF) مثبت داشتند که طی درمان کاهش یافت. در مطالعه Williams و همکاران ۵۰-۴۰٪ بیماران شش هفته بعد از شروع بیماری RF مثبت داشته که از این بین ۷۵٪ ظرف شش هفته با درمان موفق کاهش در میزان RF یافتند. در مطالعه Sheagren و همکاران، نیز نتایج مشابهی اعلام شده که این نتایج با مطالعه ما هم خوانی دارد. بنابراین گرچه RF در تمام بیماران مبتلا به آندوکاردیت مثبت نمی شود ولی به نظر می رسد تغییرات آن به موازات درمان، معیار مطمئنی جهت ارزیابی پاسخ به درمان باشد (۵-۸).

میانگین و انحراف معیار ایمنوکمپلکس های موجود در گردش خون (CIC) در بدو ورود بیماران $171/74 \pm 27/25$ میکروگرم در میلی لیتر بوده و طی درمان کاهش یافت. در مطالعه Williams و همکاران روند تغییرات ایمنوکمپلکس های موجود در گردش خون در ۳۲٪ بیماران مبتلا به سپتی سمی، ۱۰٪ افراد نرمال و ۴۰٪ افراد معتاد تزریقی غیر بیمار نیز مشاهده می شود. ولی مقادیر بالای ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر آن مختص آندوکاردیت عفونی است. در مطالعات دیگر نیز اغلب بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی تیترو مثبت CIC داشته که با درمان موفق در همه موارد تیترو آنها کاهش یافت که نتایج مشابه مطالعه ما می باشد. بنابراین به نظر می رسد بررسی تغییرات CIC و افت آن با درمان یک معیار مهم پاسخ به درمان باشد (۹ و ۱۳-۱۴).

۷۴/۱٪ بیماران آنالیز ادراری غیر طبیعی داشته و در پایان درمان به ۷/۴٪ رسید. در مطالعات دیگر اکثر بیماران دارای آنالیز ادراری غیر طبیعی (پروتئین اوری در ۶۵-۵۰٪ و همآچوری میکروسکوپی در ۶۰-۳٪) داشته که با درمان بهبود می یابند (۱). بنابراین آنالیز ادراری غیر طبیعی یک فاکتور کمک کننده ولی وجود آنالیز ادراری غیر طبیعی به تنهایی و بدون در نظر گرفتن سایر فاکتورهای پاسخ به درمان یک معیار گول زننده است.

۱۰٪ بیماران کشت خون منفی داشتند. در مطالعه نقیلی و همکاران، در بررسی چهار ساله فقط ۱۵ مورد کشت خون مثبت استافیلوکوکی در بیماران آندوکاردیت باکتریال جدا شد و نیز در مطالعه پرویزی و همکاران از بین ۲۰ بیمار با تشخیص آندوکاردیت عفونی فقط ۴ مورد کشت خون مثبت داشتند که دلیل

References

1. Bayer Arnold S, Scheld W. Micheal. Endocarditis and Intravascular infections. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R ed. *Principles and practice of infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone, 2005; PP: 975-1009.
2. Karchmer Adolf W. Infctive endocarditis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrisons principles of Internal medicine*. 16th ed, New York; megraw- Hill, 2005; PP: 731-740.
3. Korzeniowshi O, Kaye D. Infective endocarditis. In: Gorbach S.L Bartlett JG, Blacklow NR, *Infectious Diseses*. 3th ed. Philadelphia; Lippinott Williams & Wilkins, 2004; PP: 569-579.

4. Chambers H.F. Infective endocarditis. In: Goldman L, Bennett JC. *Cecil Text book of medicine* 22th ed. Philadelphia; WB. Saunders Company, 2004; PP: 1794-1803.
 5. Wallace SM, Wallton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of out come. *Heart* 2002; **88**(1): 53-60
 6. Olaison L, Hogevis H, Alesting K. Fever, C - reactive protein and other acute phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1997; **157**(8): 885-892.
 7. Kocazeybek B, Kucukolu S, Oner Y A. Procalcitonin and CRP in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; **49** (1-2): 76-84.
 8. Sheagren JN, Tuazon CU, Griffin C, Padmore N. Rheumatoid factor in actue bacterial endocarditis. *Arthritis Rheum* 1976; **19**(5): 886-89.
 9. Bayer AS, Theoflopulos AN. Eisenberg R, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes infective endocarditis. *N Engl J Med* 1976; **295**(27): 1500-1505.
 10. Cabane J, Godeau P, Herreman G, Acar J, Digeon M, Bach JF. Fate of circulating immune complexes in infective endocartitis. *Am J Med* 1979; **66**(2): 282.
 11. Burton JK, Capper M, Mowbray JF. Nature of circulating immune complex in infective endocarditis. *J Clin pathol*, 1980; **33**(7): 653-659.
 12. Kaaffmann RH, Thompson J, Valentiyn RM, Daha MR, Vancs LA. The clinical implication and pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med* 1981; **71**(1): 17-25.
 13. Schned ES, Inman RD, Parris TM, Kimberly RP, Redecha PB, Christian CL. Serial Circulating immune complex and mononuclear phagocyte system function in infective endocarditis. *J Lab clin med*, 1981; **102**(6): 947-959.
۱۴. نقیلی بهروز، پورحسن ابوالفضل، اصلان آبادی ناصر. بررسی آینده نگر آندوکاردیت استافیلوکوکی در بیمارستان شهید مدنی تبریز از سال ۷۹-۱۳۷۵.
۱۵. پرویزی رضایت، نقیلی بهروز، بررسی آندوکاردیت دریچه طبیعی در بیمارستان شهید مدنی تبریز طی سالهای ۷۸-۱۳۷۴.