

İnfektif endokarditin klinik sonuçları üzerine hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin etkisi

Effect of the hematological and biochemical parameters on outcomes of the patients with infective endocarditis

Yahya İslamoğlu¹, Eyüp Büyükkaya², Zekeriya Kaya³, Enbiya Aksakal⁴, Kamuran Kalkan⁴,
Necdet Özaydoğdu³, Sümen Sümbül², Serdar Soydu¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ş.Urfa, Türkiye

⁴Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.09.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 29.09.2011

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda İnfektif endokarditli (İE) hastalarda hematolojik parametrelerdeki değişiklikleri ve bu değişikliklerin komplikasyon ve mortalite oranları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültelerinin kardiyoloji bölümlerinde İE tanısı ile Haziran 2007 den Haziran 2011 tarihleri arasında yatırılan 44 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İE tanısında Duke kriterleri esas alındı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler kaydedildi.

Bulgular: Yaşayan hastalar ile karşılaştırıldığında, İE bağlı ölen hastalarda ortalama yaş, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, ortalama trombosit hacmi ve komplikasyon oranı daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p < 0.004$, $p < 0.05$, $p < 0.03$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.004$). Ancak trombosit sayısı daha düşüktü ($p < 0.05$). Bununla birlikte komplikasyon gelişen hastalar ile komplikasyon gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında laboratuvar bulguları açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: İnfektif endokarditte yaş, ortalama trombosit hacmi ve komplikasyon varlığı mortalite için risk faktörleri olarak kullanılabilir. Ayrıca kan kültüründe *S.aureus* üremesi yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: İnfektif endokardit, hematolojik değişiklikler, *S.aureus*, mortalite.

ABSTRACT

Objectives: This study was designed to examine haematological changes in infective endocarditis (IE) and the association between laboratory findings and mortality or complications including events in IE.

Materials and methods: Forty-four patients who were hospitalized with a diagnosis of IE at the Department of Cardiology, Dicle University, Atatürk University and Harran University, from June 2007 to June 2011, were retrospectively evaluated. The diagnosis of IE was made clinically and was confirmed with Duke's criteria. The haematological and biochemical parameters were recorded.

Results: Age, white blood cell count, neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio, mean platelet volume and complication rate ($p < 0.004$, $p < 0.05$, $p < 0.03$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.004$, respectively) were elevated in patients who died due to infective endocarditis compared with patients who survived. However, platelet count were lower in patients died ($p < 0.05$). Additionally, patients who developed complications were no difference laboratory findings compared with patients without complications.

Conclusion: Age, MPV and presence of complications can be used as risk factors for mortality in IE. In addition, *S.aureus* is associated with complications.

Key words: Infective endocarditis, mortality, haematological changes, *S.aureus*

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Yahya İslamoğlu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 21280 Diyarbakır, Türkiye Email: dryahya78@gmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

İnfektif endokardit (İE) tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilen endovasküler bir enfeksiyondur.¹ Hastalığın başlangıcında ve sonraki dönemlerinde tam kan değerlerinde önemli değişiklikler gözlenmektedir. Beyaz küre sayısında artma yada azalma görülebilirken, eritrosit ve trombosit sayısında azalma, ortalama trombosit hacminde (OTH) ise artış görülmektedir.^{2,3} OTH'deki artışın İE bağlı gelişen komplikasyonları ve prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir.^{4,5} İE bağlı kan değerlerindeki değişiklikler tam kan sayımının yanısıra biyokimyasal parametrelerde de olabilmektedir.⁶ Çalışmamızda Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgesindeki İE'li hastalarda hematolojik ve biyokimyasal değişikliklerin mortalite ve komplikasyon oranlarına etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniklerine Haziran 2007-Haziran 2011 tarihleri arasında İE tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Kırkdört hastanın İE tanısı modifiye Duke Kriterleri gözönüne alınarak konuldu.^{7,8}

Hastaların kapak yapısı, kültür sonuçları, başvurudaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, gelişen komplikasyonları ve mortalite verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastalar mortal seyreden ve mortal seyretmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve kapak yapısı, kültür sonuçları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, sedimantasyon hızı, CRP düzeyi ve gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldı. Hastalar ayrıca İE bağlı komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve kapak yapısı, kültür sonuçları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, sedimantasyon hızı, CRP düzeyi ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Hastalarda gelişen komplikasyonlar; embolik olaylar, akciğer yada splenil apse, serebrovasküler olay, akut renal yetersizlik, konjestif kalp yetersizliği, akut gelişen kapak problemleri, akut koroner sendromlar olarak tespit edilmiştir.

Her bir hastadan en az bir saat arayla, uygun antiseptiklerle temizlenen bölgeden iki set olacak şe-

kilde üç ayrı kan kültürü alındı ve kültürler aerob ve anaerob ortamlara ekilerek 21 güne kadar inküasyon sağlandı. Predispozan faktörleri olan ve klinik olarak şüphelenilen olgularda ise özel besiyerlerine ekimler yapıldı. Periferik venöz kan örneklerinde Aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz, direkt ve indirekt bilirubin, Gama glutamil transferaz, Laktat dehidrogenaz, total protein, albümin, Kreatin kinaz, Kreatin kinaz-MB, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, eritrosit sayısı, sedimantasyon hızı, CRP düzeyi ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde SPSS istatistik programının 13.0 versiyonu kullanıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra nonparametrik testler, normal dağılım gösterenlere parametrik testler uygulandı. Çalışma grupları arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t testi; niteliksel değişkenler yönünden fark incelemesinde ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm bulgular için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı ve p<0.05 olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 hastanın yaş ortalaması 44±19 yıl olup hastaların 21'i (%47.7) erkek 23'ü (%52.3) bayandı. Hastaların mortalitelerine göre demografik özelliklerinin, biyokimya ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

İnfektif endokardite bağlı ölümle sonuçlanan hastaların yaş ortalaması 64±9 yıl olup ölümle sonuçlanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (p= 0.04). Ölümle sonuçlanan hastalarda beyaz küre sayısı daha yüksek iken (p= 0.05) nötrofil/lenfosit oranı anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla 23.8±10'a 5.4±4, p= 0.05). Ayrıca ortalama trombosit hacmi ölümle sonuçlanan hastalarda daha yüksek iken (p= 0.01) trombosit sayısı anlamlı derecede daha düşüktü (p= 0.05). Ölümle sonuçlanan hastalarda komplikasyon gelişme oranı sağkalım grubuna göre anlamlı oran da yüksekti (p= 0.004).

Hastaların komplikasyon gelişme durumlarına göre demografik özelliklerinin, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 2’de verilmiştir. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı İE bağlı komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı düzeyde artmıştı ($p= 0.008$). Ölüm görülme

sıklığı komplikasyon gelişen grupta daha fazla idi ($p= 0.004$). Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu.

Tablo 1. Ölüm ve sağkalım gruplarının demografik özellikleri, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Ölüm (n=6)	Sağkalım (n=38)	P
Yaş (yıl)	64±9	41±10	0.004
Cinsiyet (E/K)	3/3	18/20	AD
Nativ (n)/Protez kapak(n)	3/3	29/9	AD
Beyaz küre sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	14.2±3	11.4±4.6	0.05
Nötrofil sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	11.9±3.9	8.6±4.5	0.03
Lenfosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	1.2±0.7	2.3±2	AD
Nötrofil/Lenfosit	23.8±10	5.4±4	0.05
Monosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	0.9±0.5	0.6±0.4	AD
Eozinofil sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	0.06	0.14	AD
Bazofil sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	0.17	0.1	AD
Eritrosit sayısı ($10^6/\text{mm}^3$)	3.7±0.3	3.9±0.8	AD
Hemoglobin (g/dl)	9.9±1.1	10.6±1.9	AD
Hematokrit (%)	30.6±2.7	32±6	AD
Ortalama eritrosit hacmi (μm^3)	81.8±8.4	82.7±7.9	AD
Ortalama eritrosit hemoglobin (pg)	26.7±3.7	27.7±3.2	AD
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dl)	32.5±2.2	33.3±1.4	AD
Kırmızı küre dağılım genişliği (%)	20±4	17.5±4.1	AD
Trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	182±100	284±130	0.05
Ortalama trombosit hacmi (fl)	10.84±2.7	8.5±1.7	0.01
C reaktif protein (mg/L)	9.3±6	11.6±7	AD
Sedimantasyon hızı (mm/h)	63±37	56±34	AD
Aspartat aminotransferaz (U/L)	55±27	40±30	AD
Alanin aminotrasferaz (U/L)	58±18	50±22	AD
Total bilirubin (mg/dl)	0.6±1	0.7±0.5	AD
İndirekt bilirubin (mg/dl)	0.4±0.1	0.3±0.2	AD
Gama glutamil transferaz (U/L)	71±62	55±50	AD
Laktat dehidrogenaz (U/L)	554±210	448±306	AD
Total protein (g/dl)	6.2±2	6.8±0.8	AD
Albumin (g/dl)	2.6±0.5	3.1±0.6	AD
Kreatin kinaz (U/L)	154±140	133±100	AD
Kreatin kinaz-MB (U/L)	15±10	11±9	AD
Komplikasyon (n)	6	13	0.004

AD: Anlamlı değil

Tablo 2. Hastaların komplikasyon gelişme durumlarına göre grupların demografik özellikleri, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon gelişen grup (n=19)	Komplikasyon gelişmeyen grup (n=25)	P
Yaş (yıl)	49±21	40±16	AD
Cinsiyet (E/K)	3/3	15/10	AD
Nativ (n)/Protez kapak(n)	16/3	16/9	AD
Beyaz küre sayısı (10 ³ /mm ³)	13.9±4.2	10.3±4.1	0.008
Nötrofil sayısı (10 ³ /mm ³)	10.5±4.5	8±4.3	0.08
Lenfosit sayısı (10 ³ /mm ³)	2.6±1.7	1.7±0.8	AD
Nötrofil/Lenfosit	9.1	8.6	AD
Monosit sayısı (10 ³ /mm ³)	0.8±0.5	0.6±0.3	AD
Eozinofil sayısı (10 ³ /mm ³)	0.09	0.1	AD
Bazofil sayısı (10 ³ /mm ³)	0.13	0.1	AD
Eritrosit sayısı (10 ⁶ /mm ³)	3.7±0.5	3.9±0.8	AD
Hemoglobin (g/dl)	10.5±1.5	10.6±2.1	AD
Hematokrit (%)	31.6±4.3	32±6	AD
Ortalama eritrosit hacmi (µm ³)	84.1±7.4	81.4±8	AD
Ortalama eritrosit hemoglobin (pg)	28.4±3.2	27±3.2	AD
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dl)	33.1±1.3	33.3±1.6	AD
Kırmızı küre dağılım genişliği (%)	17.8±4	17.9±4.1	AD
Trombosit sayısı (10 ³ /mm ³)	271±127	270±110	AD
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.63±2.3	8.68±1.5	AD
C reaktif protein (mg/L)	14.2±10	11.6±7	AD
Sedimantasyon hızı (mm/h)	57±33	56±40	AD
Aspartat aminotransferaz (U/L)	58±22	42±30	AD
Alanin aminotransferaz (U/L)	45±18	50±22	AD
Total bilirubin (mg/dl)	1.1±0.8	0.7±0.5	AD
İndirekt bilirubin (mg/dl)	0.5±0.3	0.3±0.2	AD
Gama glutamil transferaz (U/L)	60±27	55±50	AD
Laktat dehidrogenaz (U/L)	511±288	448±306	AD
Total protein (g/dl)	6.5±1.1	6.9±0.9	AD
Albumin (g/dl)	2.9±0.6	3±0.6	AD
Kreatin kinaz (U/L)	145±136	133±100	AD
Kreatin kinaz-MB (U/L)	41±20	18±10	AD
Sağkalım/ Ölüm	13/6	25/0	0.004

AD: Anlamlı değil

TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri yaş, düşük trombosit sayısı, yüksek OTH, ve komplikasyon varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek lökosit sayısı komplikasyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, İE'ye bağlı ölümlerle sonuçlanan hastaların yaş ortalaması ölümlerle sonuçlanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.^{3,9} Çalışmamızda ölümlerle sonuçlanan hastaların yaş ortalaması 64±9 olup daha önce yapılan çalışmalarla paraleldi. Ayrıca çalışmamızda hastaların genel yaş ortalaması 44±19 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda İE'li hastaların ortalama yaşı Leblebicioğlu ve ark.¹⁰ tarafından 45, Yavuz ve ark.¹¹ tarafından 44.6 olarak bildirilmiştir. Bu veriler ülkemizde hala İE'in daha çok orta ve genç yaşlardaki bireylerde görüldüğünü ortaya koymaktadır.

İE'in değerlendirilmesinde tam kan sayımı en sık kullanılan laboratuvar testidir. Hemogramda en sık görülen bulgular anemi, lökositoz ve trombositopenidir. Yapılan çalışmalarda bu bulguların hastaların %50 ila 70'inde görüldüğünü ortaya koymaktadır.^{12,13} Çalışmamızda aneminin, lökositozun ve trombositopeninin ölümlerle sonuçlanan grupta daha şiddetli olduğunu tespit ettik. Ancak mortal olmayan grupta ortalama trombosit sayısı 230±130 ×10⁹/l olarak bulundu ve bu hastalarda trombositopeni yoktu. İE'li hastaların yaklaşık tamamında CRP ve sedimantasyon yüksekliği görülmektedir. Ayrıca bir çok çalışmada CRP yüksekliği ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{14,15} Çalışmamızda da bizlerde CRP düzeyi ve sedimantasyon hızında artış mevcuttu ancak mortalite ve sağkalım gruplarında bu bakımdan anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde Wallace ve ark.³ CRP yüksekliğinin prognostik bir öneminin olmadığını, hastane içi dönem ve 6 aylık takipte mortaliteyi öngörmede etkili olmadığını tespit etmişlerdi.

Tam kan sayımı parametrelerinden olan OTH trombosit aktivasyonunun önemli bir belirteçidir. Günebakmaz ve ark.⁴ yapmış oldukları bir çalışmada 40 İE hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerlerine bakmış ve komplikasyon gelişen, embolik olay gelişen ve ölüm gelişen hastalarda OTH değerlerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Buna paralel olarak çalışmamızda da OTH değeri mortalite grubunda daha yüksek bulunmuş-

tur. Ancak komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmamızda komplikasyon oranı mortalite grubunda daha yüksekti ve etken mikroorganizmalar açısından mortalite ve sağkalım grupları arasında anlamlı bir fark bulamadık. Komplikasyon grubunda mortalite oranı daha fazla bulundu. Bu grupta kültürde daha fazla olarak üreyen mikroorganizma *S.aureus*'tu. Yapılan çalışmalar *S.aureus*'un İE de mortalite için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{16,17} Başka bir çalışmada ise¹⁸ *S.aureus*'un İE de yalnızca mortalite için değil aynı zamanda komplikasyon gelişimi için de bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bunlara paralel olarak çalışmamızda İE de gelişen komplikasyonlarla etken patojenlerden *S.aureus* arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik ancak mortalite ile bir ilişki tespit edemedik.

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yalnızca beyaz küre ve nötrofil sayılarında gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. Bakılan diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması, ulaşılabilen hasta verilerinin kısıtlı sayıda olması ve hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel analizde logistic regresyon analizinin kullanılmamasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, doğu ve güneydoğu Anadolu bölgesinde İE hastalarında yaş, OTH artışı ve komplikasyon varlığının mortalite için bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur. Bu konuda daha büyük hasta guruplarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25(3):267-6.
2. Hellgren U, Julander I. Are white blood cell count, platelet count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein useful in the diagnosis of septicemia and endocarditis? Scand J Infect Dis 1986 ;18(5):487-8.
3. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. Heart 2002;88(1):53-60.

4. Gunebakmaz O, Kaya MG, Kaya EG et al. Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e982-5.
5. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983 ;36(6):693-6.
6. Wangsomboonsiri W, Luksananun T, Saksornchai S, Ketwong K, Sungkanuparph S. Streptococcus suis infection and risk factors for mortality. *J Infect*. 2008;57(5):392-6.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111(23):e394-434. 8. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):633-8.
9. İnanç T, Kaya MG, Kaya EG ve ark. İnfektif endokardit: retrospektif olarak 27 hastanın değerlendirilmesi. *TAD* 2007;5(3):91-9.
10. Leblebicioglu H, Yilmaz H, Tasova Y et al. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol* 2006;21(1):25-31.
11. Yavuz SS, Eren M, Yavuz A ve ark. İnfektif Endokardit: 58 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2003;16(2):55-62.
12. Whitby M, Fenech A. Infective endocarditis in adults in Glasgow, 1976-81. *Int J Cardiol* 1985;7(4):391-403.
13. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994 ;96(3):200-9.
14. Heiro M, Helenius H, Sundell J et al. Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2005 ;26(18):1873-81.
15. Hogeveik H, Olaison L, Andersson R, Alestig K. C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis. *Infection* 1997 ;25(2):82-5.
16. Lancellotti P, Galiuto L, Albert A, Soyeur D, Pierard LA. Relative value of clinical and transesophageal echocardiographic variables for risk stratification in patients with infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1998 ;21(8): 572-8.
17. Ako J, Ikari Y, Hatori M, Hara K, Ouchi Y. Changing spectrum of infective endocarditis: review of 194 episodes over 20 years. *Circ J* 2003 ;67(1): 3-7.
18. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109(14): 1745-9.