

## Kan Kültüründeki Difteroidler *Streptococcus mutans* Olabilir: 16 Ayda Tanınan Bir İnfektif Endokardit Olgusu

*Diphtheroids in Blood Cultures Could Be Streptococcus mutans: A Case of Infective Endocarditis Diagnosed After 16 Months*

Serap Şimşek-Yavuz<sup>1</sup>, Seniha Başaran<sup>1</sup>, Vasif Aliyev<sup>1</sup>, Kenan Midilli<sup>2</sup>, Atahan Çağatay<sup>1</sup>, Halit Özsüt<sup>1</sup>, Haluk Eraksoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Halsizlik, subfebril ateş, el ve ayaklarda ağrılı şişlikler ve intrakraniyal hemorajiyile seyreden; tanınması 16 ay süren bir infektif endokardit (İE) olgusu sunulmuştur. Daha önce bilinen başka hastalığı olmayan 35 yaşındaki kadın hasta, çeşitli dallardan hekimlerce incelenmiş, ekokardiyografide altta yatan bir kapak hastalığı saptanmasına karşın, vejetasyon görülmediği ve romatoid faktör, perinükleer ve sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar gibi otoantikörleri pozitif olarak belirlendiği için vaskülit olabileceği düşünülmüştür. İE tanısı merkezi sinir sisteminde mikotik anevrizmaların görülmesiyle akla gelmiş; kan kültüründe üreyen difteroid çomaklar, biyokimyasal testlerle önce *Listeria* sp. olarak tanımlanmış; ancak 16S rRNA analiziyle etkenin *Streptococcus mutans* olduğu anlaşılmıştır. Bu olgunun da öğrettiği gibi İE olgularında otoantikörler dahil çok çeşitli antikörlerin pozitifleşebileceği, ekokardiyografide vejetasyon görülmebileceği ve Gram boyamasında *S. mutans*'in difteroid çomak morfolojisi gösterebileceği akılda tutulmalıdır. *Klinik Dergisi* 2015; 28(3): 122-5.

**Anahtar Sözcükler:** Endokardit, *Streptococcus mutans*, difteroid çomak.

### Abstract

A case of infective endocarditis (IE) presented with fatigue, low-grade fever, painful nodular lesions and intracranial haemorrhage and diagnosed after 16 months is reported. A 35-year-old woman without any previous disease was investigated at different medical departments during these 16 months. Despite the detection of an underlying valvular heart disease by echocardiography, the patient was thought to have vasculitis because of absence of vegetations and presence of autoantibodies including rheumatoid factor, perinuclear and cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies. IE was suspected because of multiple cerebral mycotic aneurysms revealed in magnetic resonance imaging, and subsequent blood cultures yielded Gram-positive diphtheroid rods after three days of incubation. Although the organism was identified as *Listeria* sp. by biochemical identification tests, 16S rRNA analysis revealed that it was *Streptococcus mutans*. It is concluded that several autoantibodies could be positive in IE cases and vegetation could not be seen by echocardiography and *S. mutans* could be seen as diphtheroids in blood cultures. *Klinik Dergisi* 2015; 28(3): 122-5.

**Key Words:** Endocarditis, *Streptococcus mutans*, diphtheroids.

### Giriş

İnfektif endokardit (İE), septik emboliler ve immünojik mekanizmalarla birden fazla organ sistemini etkileyebilen ve bu nedenle birçok hastalıkla karışabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Özellikle viridans streptokokların neden olduğu subakut seyirli İE olguları, embolinin ve immünojik reaksiyonların türüne göre dahiliye, nöroloji, nöroşirürji, nefroloji ve romatoloji gibi farklı bölümlere başvurabilmekte; bu da ateşin çok yüksek olmadığı durumlarda daha fazla olmak üzere, tanının gecikmesine neden olabilmektedir. İE'de tanının gecikmesi ise komplikasyonların ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. Bu yazıda, tanısı ilk yakınmalarının başlangıcından 16 ay sonra konulabilen, subakut seyirli bir viridans streptokok İE'si olgusu sunulmuş, tanının gecikmesine neden olan durumlar, ilgili literatür eşliğinde irdelenmiştir.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Serap Şimşek-Yavuz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: serapsimsekyavuz@gmail.com

(Geliş / Received: 11 Haziran / June 2015; Kabul / Accepted: 13 Ağustos / August 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.25



## Olgu

Otuz beş yaşındaki kadın hasta, 16 ay önce başlayan iş-tahsızlık, halsizlik, hafif ateş, gece terlemeleri, el ve ayaklarda 1-2 gün içinde kaybolan ağrılı kızarıklık, şişlik ve yanma hissiyle başvurdu. Yakınmalarının ikinci ayında başvurduğu bir İç Hastalıkları Uzmanınca C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksek bulunarak başlanan oral sefuroksim aksetil 2x500 mg/gün tedavisiyle yakınmaları geçen hasta; 10-15 gün sonra aynı yakınmalar yineleyince yine aynı antibiyotiği kullanmıştı. Yakınmalarının dördüncü ayında gece terlemeleri, sağ ayak tabanında şişlik ve ağrıyla yeniden başvuran hastanın, fizik muayenesinde kalpte üfürüm duyulması üzerine yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE), vejetasyon görülmesinin orta-ileri derecede mitral yetersizliği belirlenmiş ve geçirilmiş akut romatizmal ateş sekeli olarak değerlendirilmişti. Aynı anda ayağındaki şişlik için yapılan ultrasonografi incelemesinde ayak bileğinde yumuşak dokularda ödem ve inflamasyon belirlenmiş ve ayda bir benzatin penisilin G injeksiyonu önerilen hastanın yakınmaları bu tedaviyle kaybolmuş; ancak üçüncü haftadan itibaren tekrar ortaya çıkmıştı. Bu sırada yapılan transözofageal ekokardiyografi (TEE) incelemesinde de vejetasyon görülmemişti. Yakınmalarının 10. ayında baş ağrısı, bulantı ve kusmayla Nöroloji Kliniğine başvuran hastada subaraknoid kanama (SAK) ve intrakraniyal anevrizma belirlenmiş ve anevrizmaya sarmal ("coil") embolizasyonu uygulanmıştı. Nöroloji Kliniğinde intrakraniyal anevrizma için yapılan etyolojik inceleme sırasında ELISA ve "Western blot" yöntemiyle anti-*Borrelia* IgM (+) pozitif, anti-*Borrelia* IgG (-) negatif olarak saptanması üzerine danışılan İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, semptomların 1-2 aydan daha uzun süredir devam etmesi nedeniyle tek başına IgM pozitifliğinin mümkün olmayıp birlikte IgG'nin de pozitifleşmiş olması gerektiğinden hareketle test sonuçlarını "yalancı pozitif" olarak yorumlamıştı. Nöroloji Kliniğinde yine anevrizma etyolojisinin araştırılması sırasında sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (cANCA) sınırda (+) pozitif ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) (+) pozitif olarak bulununca, hasta yakınmalarının 14. ayında incelenmek üzere hastanemizin Romatoloji Bilim Dalı'na vaskülit ön tanısıyla yatırılmıştı. Fizik muayenede mitral odakta işitilen 3/6 pansistolik üfürüm dışında bir bulgusu olmayan hastanın laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.3 gr/dl, ESR 79 mm/saat, CRP 38 mg/dl, romatoid faktör (RF) 54 İÜ/ml olmakla birlikte hematüri ve pyüri de saptanmıştı. Vaskülit açısından araştırılan hastada kontrol için bakılan cANCA ve pANCA negatif, karın bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde dalakta infarkt, böbreklerde hipodens alanlar, karaciğerde 4-5 mm hipodens alanlar görülmüştü. Genç bir kadındaki ateş, anevrizma ve multipl infarktlara dayanarak polyarteritis nodosa düşünülmüşse de konvansiyonel mezenter ve renal arter anjiyografisinde mikroanevrizma belirlenmemesi üzerine bu tanıdan uzaklaşmıştı. Tromboz eğilimi yaratacak durumları araştırmak amacıyla yapılan lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor ve gen mutasyonu gibi incelemeler de negatif sonuçlanmıştı. Kraniyal MR görüntülemesinde sol oksipital bölgede, arteria cerebri posterior sulama alanında geçirilmiş kanama bulguları ve multipl anevrizmalar belirlenmiş; Nöroloji Klini-

ğince bu anevrizmaların konjenital değil, mikotik anevrizma olabileceği bildirilmişti. Bu nedenle İE olabileceği düşünülen hastadan İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyonu istenmişti.

Hasta, İE tanısıyla İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na yatırılarak üç takım kan kültürü alındıktan sonra ampirik olarak İV ampisilin-sulbaktam 6x2 gr/gün ve gentamisin 3x50 mg/gün başlandı. Yinelene TTE'de romatizmal kapak hastalığı ve ciddi mitral yetersizliği belirlendi. Kan kültürlerinde inkübasyonun üçüncü gününde kokobasil ve difteroid morfolojisi gösteren Gram-pozitif bakteriler üredi; bakterinin koyun kanlı agarda zayıf bir β-hemoliz yaptığı fark edildi. Üreyen suş, API® Coryne (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kitiyle *Listeria* spp. olarak tanımlandı. Tedavi, İV ampisilin 6x2 gr/gün ve gentamisin 3x50 mg/gün olarak değiştirildi. Ancak üreyen suş, antibiyogramı *Listeria* spp. ile uyumlu olmadığı ve soğukta üremediği için doğrulama amacıyla 16S rRNA analizine alındı ve *Streptococcus mutans* olarak tanımlandı. Suş, API® 20 Strep (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kitiyle de *S. mutans* olarak tanımlandı. Modifiye Duke ölçütlerine göre bir majör (kan kültüründe İE için tipik mikroorganizma üretmesi) ve üç minör ölçüt (predispozisyon, immünolojik fenomen ve embolik fenomen) kesin İE tanısı konulan hastaya Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na elektif ameliyat önerildi. Antibiyotik tedavisi altı haftaya tamamlanan hasta, elektif mitral kapak replasmanı yapılmak üzere taburcu edildi.

## İrdeleme

Bu olguda İE tanısının 16 ayda konulmasının en önemli nedenleri, hastanın öncelikli yakınmasının ateş değil, el ve ayaklarda ağrılı döküntüler ve halsizlik olması; hastalığın subakut ve uzun seyirli olması; nörolojik komplikasyonun SAK ve anevrizma olması; anti-*Borrelia* IgM pozitifliği ve pANCA pozitifliği; ekokardiyografide vejetasyon görülmemesi; kan kültürlerinin geç alınması ve üreyen suşun Gram boyamasındaki atipik görünümüdür.

Hastamızda özellikle el ve ayaklarda ortaya çıkan, kısa süre içinde kaybolan ağrılı döküntüler Osler nodülü olarak değerlendirilmiştir. İE olgularında el ve ayaklarda Osler nodülü adı verilen ağrılı döküntüler, ilk kez Osler tarafından 1909 yılında şu şekilde tanımlanmıştır: "Hastalığın en ilginç ve en az dikkat edilen özelliklerinden biri, özellikle el ve ayaklarda görülen kısa süreli ağrılı, nodüler eritematöz beneklerdir. Benekler belli aralıklarla, küçük, ağrılı bölgeler olarak ortaya çıkar, bazıları bezelye kadarken, bazıları santimetreye ulaşır, çapın yarısı kadar kısmı deriden kabarık ve kırmızı olur. Kimisi saatler içinde kaybolurken, kimisi günlerce sürebilir. En sık görüldüğü bölgeler parmak uçlarıdır" (2). İE'li hastalarda çok çeşitli deri lezyonu görülebilir; özellikle el ve ayaklardaki ağrılı nodüler lezyonların, Osler nodülü olabileceği akla gelmelidir.

İE'ye yol açacak bakteriyemiden sonra, İE gelişmesine kadar geçen inkübasyon süresinin genellikle iki haftadan az olduğu bildirilmektedir (3). Ancak semptomların ortaya çıkmasından sonra tanı konulma süresi subakut İE'de ortalama beş haftayı bulmaktadır (1). Toplam 635 İE olgusunu içeren bir çalışmada, semptomların başlamasından, tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 49.6 ± 64.5 gün (sınırlar 1-731

gün arasında) olarak belirlenmiş, olguların %25'inde tanı ilk 10 günde konulurken, 5 hastada >1 yılda konulabilmektedir. Bir yıldan uzun sürede tanı konulabilen bu 5 olgunun 3'ünde etken viridans streptokoklardır (4). Hastamızda da subakut seyirli bir viridans streptokok endokarditi söz konusudur ve tanı, yakınmalarının başlamasından 16 ay sonra konulabilmektedir. Hastamızda aralıklı olarak bazı antibiyotiklerin kullanılmış olması da klinik seyri etkilemiş ve tanının geç konulmasında rol oynamıştır. Bir çalışmada İE olgularının %27-38'inde tanının, otopsiye kadar konulamadığı, bu oranın yıllar içinde değişmediği (1970-1985 arası %35, 1986-2008 arası %42.8), özellikle yoğun bakım birimi ve transplantasyon hastalarında İE'nin gözden kaçtığı bildirilmiştir (5).

İE seyrinde nörolojik komplikasyonlar sıklıkla ve olguların %20-40'ında ortaya çıkmaktadır (6). Görülebilen nörolojik komplikasyonlar çok çeşitlidir. Bunlar arasında sessiz serebral emboliler, iskemik veya hemorajik inme, geçici iskemik atak, anevrizma, SAK, beyin apsesi, menenjit, nöbetler ve toksik ensefalopati sayılabilir (6). Sunduğumuz olguda, İE nedeniyle önce SAK gelişmiş, ardından birden fazla intrakraniyal mikotik anevrizma olduğu saptanmıştır. SAK veya intrakraniyal mikotik anevrizma olduğu hastalarda, özellikle altta yatan kapak hastalığı varlığında mikotik anevrizma ve İE akla gelmelidir.

Olgumuzda tanının geç konulmuş olmasının bir diğer nedeni, belirlenmiş bazı antikör pozitifliklerinin (pANCA, RF, anti-*Borrelia* IgM gibi) alternatif tanıları düşündürmesidir. Oysa İE'li hastalarda sürekli antijenik uyarıyla kanda çok çeşitli antikörlerin (opsonin, aglütinin, otoantikörler vb.) ve immün komplekslerin ortaya çıktığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu kompleksler, glomerülonefrit ve Osler nodülünün patogeneğinde önemlidir; kantitatif ölçümleriyle tedaviye yanıt değerlendirilebilir (1). İE'li hastaların serumlarında belirlenebilen antikörlerden biri olan RF, IgG'nin Fc bölümüne karşı antikörler olup, İE'li hastalarda yakınmalar >6 hafta ise %50 oranında pozitif olmakta ve titreleri uygun tedaviyle azalmaktadır. Bunun dışında antinökleer antikör (ANA) pozitifliği de belirlenebilir ve bu durumda kas-iskelet sistemi bulguları, subfebril ateş ve plevral ağrı olabilir (1). İE'si olan 109 hastada yapılmış bir çalışmada otoantikörlerin pozitiflik oranları, cANCA ve/veya pANCA için %18, proteinaz 3 anti-nötrofil sitoplazmik antikörler (PR3-ANCA) veya myeloperoksidaz anti-nötrofil sitoplazmik antikörler (MPO-ANCA) için %8, RF için %35, ANA için %16 ve aCL için %23 şeklinde belirlenmiştir (7,8). Bizim olgumuzda olduğu gibi İE seyrinde *Borrelia* antikörlerinin yalancı pozitifliği de sık karşılaşılan bir durumdur. Bir çalışmada ELISA ile *Borrelia* antikörleri 30 İE'li hastanın 13 (%43)'ünde pozitif bulunmuştur (9).

Olgumuzda tanının gecikmesinde etkili olan önemli konulardan biri yinelenen TTE ve TEE incelemelerinde vejetasyon görülmemiş olmasıdır. İE'de vejetasyonların belirlenmesinde TTE ve TEE'nin duyarlılığı farklı çalışmalarda sırasıyla %40-63 ve %87-100 arasında saptanmıştır (10). Ekokardiyografide vejetasyonların yalancı negatifliği olabilir. Bu durumun en önemli nedenleri vejetasyonun çok küçük olması, vejetasyonun henüz oluşmamış olması, vejetasyonun koparak emboliye neden olması ve küçük veya erken dönemde

bir apse olmasıdır (6,11). Ayrıca vejetasyon olmayan İE de olabilir (6). Bu nedenle ekokardiyografide vejetasyon görülmemesi durumunda İE tanısı dışlanmamalıdır. Ayrıca ekokardiyografide İE düşündürülen bulgular (majör Duke ölçütü) yalnız vejetasyon değil, aynı zamanda apse, yapay kapağın yeni ayrılması veya yeni gelişen kapak yetersizliğidir (6,11). Olgumuzda yinelenen ekokardiyografik incelemelerde mitral kapak yetersizliğinde artış olduğu belirlenmiş, bu da İE lehine değerlendirilmiştir. Hastamızda tanının geç konulmasında, İE tanısında ilk akla gelen incelemenin ekokardiyografi olması da etkili olmuştur. Oysa İE tanısında ekokardiyografi kadar, yeterli sayıda kan kültürünün alınması da önemlidir (6,12). Viridans streptokokların etken olduğu iki olguda, İE tanısı ancak kan kültürü pozitif olduktan sonra konulmuş; olgulardan birinde ekokardiyografide vejetasyon görülmemiştir (13).

Hastamızda İE etkeni olarak tanımlanan *S. mutans*, en tipik İE etkenlerinden biri olup, yapılan bir çalışmada kan kültüründe üretilen *S. mutans* suşlarından İE etkeni olanların olmayanlara oranı 14/1 olarak belirlenmiştir. Bu oran *S. sanguinis* için 3/1, *Enterococcus faecalis* için 1/1.2'dir (1). Bu olguda üretilen suşun Gram-pozitif difteroid çomak olarak görülmesi, ilk aşamada yanlış tanımlanmasına yol açmıştır. *S. mutans*'ın asidik ortamlarda çomak şeklinde görülebileceği ve kan kültüründe ürediğinde kontaminan difteroidler olarak yorumlanabileceği daha önce de bildirilmiştir (1,14,15). İE etkeni olan suşların, güvenilir yöntemlerle, tür düzeyinde tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Özellikle tipik İE etkeni olmayan nadir etkenlerin, ya da zor üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasında moleküler yöntemlerin kullanılması gerekebilir (6,16).

Sonuç olarak, İE'de klinik tablonun, özellikle subakut olgularda aylarca sürebileceği, bu olgularda otoantikörler dahil çok çeşitli antikörlerin pozitifleşebileceği, vejetasyonların ekokardiyografide görülmeyebileceği, İE etkeni olarak izole edilmiş *S. mutans* suşlarının Gram boyamasında difteroid olarak görülebileceği ve kan kültürlerinde üretilmiş nadir İE etkenlerinin veya zor üreyen suşların tiplendirilmesinde moleküler yöntemlerle doğrulama yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Fowler VG Jr., Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 990-1028.
2. Osler W. Chronic infectious endocarditis. *Q J Med*. 1909; 2(2): 219-30.
3. Starkebaum V, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med*. 1977; 50(1): 49-58.
4. Issa VS, Fabri J Jr, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Pereira-Barreto AC, Mansur AJ. Duration of symptoms in patients with infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2003; 89(1): 63-70. [CrossRef]
5. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic

- manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(3): 152-64. [\[CrossRef\]](#)
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009; 30(19): 2369-413. [\[CrossRef\]](#)
  7. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(6): 1672-7. [\[CrossRef\]](#)
  8. Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(4): 590-5. [\[CrossRef\]](#)
  9. Kael AT, Redecha PR, Elkon KB, et al. Occurrence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with nonspirochetal subacute bacterial endocarditis. *Ann Intern Med*. 1993; 119(11): 1079-83. [\[CrossRef\]](#)
  10. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004; 90(6): 614-7. [\[CrossRef\]](#)
  11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(23): e521-643. [\[CrossRef\]](#)
  12. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1425-33. [\[CrossRef\]](#)
  13. Eraksoy H, Özsüt H, Dilmener M, Çalangu S. İnfektif endokardit tanısındaki güçlükler: pozitif kan kültürünün anlamı *Klimik Derg*. 1989; 2(3): 177-8.
  14. Emmerson AM. Eykyn S. *Streptococcus mutans* endocarditis - a trap for the unwary [Letter]. *Br Med J*. 1977; 1(6065): 905. [\[CrossRef\]](#)
  15. Schelenz S, Page AJ, Emmerson AM. *Streptococcus mutans* endocarditis: beware of the 'diphtheroid'. *J R Soc Med*. 2005; 98(9): 420-1. [\[CrossRef\]](#)
  16. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819): 965-75. [\[CrossRef\]](#)