

## تحقیقی

### مقایسه مقادیر سرمی Rheumatoid Factor و Circulatory Immune Complex ، C-reactive protein

#### قبل و بعد از درمان بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بستری شده در بیمارستان رازی اهواز

دکتر سیدمحمد علوی\*<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه احمدی<sup>۲</sup>، دکتر روح انگیز نشیبی<sup>۳</sup>

۱- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشیار گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری جندی شاپور اهواز. ۲- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، استادیار گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز. ۳- دستیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری بیمارستان رازی اهواز.

### چکیده

زمینه و هدف: مطالعات در مورد اثرات درمان آندوکاردیت بر متغیرهای ایمنولوژیک سرمی بیماران بحث برانگیز می‌باشند. این مطالعه به منظور مقایسه مقادیر سرمی CRP (C-reactive protein)، CIC (circulatory immune complex) و RF (rheumatoid factor) قبل و بعد از درمان بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بستری شده در بیمارستان رازی اهواز انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی از ۳۰ بیمار مبتلا به اندوکاردیت عفونی در بیمارستان رازی اهواز طی خرداد ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۶، دو نمونه خون (۵ میلی‌لیتر) قبل از شروع درمان و در خاتمه درمان گرفته شد. ۲/۵ میلی‌لیتر تا انجام آزمایش CIC در منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد منجمد شد و ۲/۵ میلی‌لیتر دیگر برای آزمایش CRP و RF استفاده گردید. RF با کیت Binding Site انگلستان به روش نفولمتری و آزمایش CIC با کیت بهارافشان SRID ایران به روش ایمون دیفیوژن انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-12 و آزمون T-Student تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از ۳۰ بیمار، ۲۶ نفر مرد (۸۶/۷ درصد) و ۴ نفر زن (۱۳/۳ درصد) با میانگین سنی ۲۸/۱۰±۲۹/۵۳ بودند. میانگین RF، CIC و CRP در ابتدای درمان به ترتیب ۰/۸۴۷ و ۶۰/۴۵ و ۷۲/۳۸ و در خاتمه درمان به ترتیب ۰/۸۰ و ۴۱/۲ و ۴۴/۱ بود. در مورد RF و CRP این تفاوت معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مقادیر سرمی CRP و RF با درمان اندوکاردیت کاهش می‌یابند و چون اکثر بیماران این مطالعه معنادار تزریقی بودند؛ برای پیگیری پاسخ به درمان اندوکاردیت عفونی سنجش CRP و RF در افراد معنادار تزریقی می‌تواند مفید باشد.

کلید واژه‌ها: اندوکاردیت عفونی، CRP، RF، CIC

\* نویسنده مسؤول: دکتر سیدمحمد علوی، پست الکترونیکی: [alavi1329dr@yahoo.com](mailto:alavi1329dr@yahoo.com)

نشانی: اهواز، خیابان فلسطین، بیمارستان رازی، تلفن: ۳۳۸۷۲۴ (۰۶۱۱)، نمابر: ۳۳۳۳۰۵۰

وصول مقاله: ۸۷/۷/۱۴، اصلاح نهایی: ۸۸/۹/۸، پذیرش مقاله: ۸۸/۹/۱۰

## مقدمه

اندوکاردیت پرولیفراسیون میکروارگانیزم‌ها در لایه اندوکارد قلب است که با وجود وژتاسیون در اکوکاردیوگرافی و جداسدن میکروارگانیزم در کشت خون مشخص می‌شود (۱). میزان بروز اندوکاردیت در دنیا به میزان قابل توجهی افزایش یافته است که هم به دلیل افزایش امید به زندگی و هم افزایش شیوع اعتیاد در دنیا و به ویژه اعتیاد تزریقی است (۲ و ۳). بیماران با شک به اندوکاردیت عفونی در بیمارستان بستری و پس از مسجل شدن تشخیص بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن متخصصین قلب آمریکا (کرایتریاهای دوک) تحت رژیم درمانی مناسب امپریکال برای کشت منفی و یا درمان اختصاصی براساس میکروارگانیزم جداشده از کشت خون قرار می‌گیرند (۴). پیگیری بیماران مبتلا به اندوکاردیت از نظر پاسخ به درمان با قطع تب، بررسی باکتریولوژی و ESR (میزان سرعت رسوب گلول‌های قرمز) می‌باشد (۱) که این نوع پیگیری به دلیل نداشتن تب از همان ابتدا در بعضی بیماران، منفی بودن کشت خون به دلیل دریافت آنتی‌بیوتیک قبلی یا ارگانیزم‌های مطرح در اندوکاردیت کشت منفی قابل اعتماد نیست. ESR گرچه در اکثریت بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بالاست؛ ولی به علت حساسیت پائین برای پایش پاسخ به درمان غیرمفید بوده و با مشکل روبرو است (۳-۱ و ۵ و ۶). علل ناکارآمدی ESR متعدد است و مهم‌ترین آنها شامل تاثیرپذیری از شرایط و عوامل گوناگون نظیر آنمی (که اکثراً در بیماران اندوکاردیت تحت حاد وجود دارد)، هموگلوبینوپاتی‌ها، رقت خون، غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول خون و مصرف داروهای انعقادی (۱ و ۲ و ۴) می‌باشد. لذا یافتن جایگزین‌های دیگری در پیگیری پاسخ به درمان بیماران اندوکاردیتی از موضوعات مورد توجه متخصصین عفونی می‌باشد. در مواجهه با پدیده‌های عفونی یا التهابی تب‌دار در بدن پاسخ فاز حاد ایجاد می‌شود که با تغییرات پلاسمائی پروتئین‌های مترشحه از هپاتوسیت‌ها از قبیل CRP (C-reactive protein) همراه است. در جریان عفونت مقدار CRP افزایش می‌یابد و با برطرف شدن یا درمان عفونت مقدار آن کاهش می‌یابد (۴). در مطالعه Koegelenberg، میزان CRP و RF (rheumatoid arthritis) همراه است.

سرم افرادی که به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ مناسب داده بودند؛ کاهش یافت (۷). در مطالعه Hryniewiecki غلظت CRP در بیماران با IE بالاتر از گروه کنترل بود؛ ولی سطح CRP در طی درمان به سرعت کاهش نمی‌یابد و لذا نمی‌توان برای مانیتورینگ بهتر و سریع‌تر از آن استفاده کرد (۸). در بررسی Roberts-Thomson اندازه‌گیری CRP سریال به تنهایی برای مانیتورینگ بیماران کافی بود و اندازه‌گیری CIC (circulatory immune complex) و RF اطلاعات بیشتری در اختیار نگذاشت (۵). با توجه به متفاوت بودن این نتایج در مناطق مختلف دنیا و از آنجایی که در استان خوزستان تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است؛ این مطالعه به منظور مقایسه مقادیر سرمی CRP، CIC (ایمیون کمپلکس‌های در گردش) و RF قبل و بعد از درمان بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بستری شده در بیمارستان رازی اهواز انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی از بین تمامی بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی که از خرداد ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۶ در بخش عفونی بیمارستان رازی اهواز بستری شده بودند؛ ۳۰ بیماری که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند؛ انتخاب شدند. بیماران براساس معیارهای تشخیصی انجمن متخصصین قلب آمریکا (کرایتریاهای دوک) مبتلا به اندوکاردیت بودند و تحت رژیم درمانی مناسب امپریکال برای اندوکاردیت کشت منفی و یا درمان اختصاصی براساس میکروارگانیزم جداشده از کشت خون قرار گرفته بودند. پس از تأیید شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه و کسب رضایت کتبی از بیماران دو نوبت نمونه خون گرفته شد. یک‌بار در ابتدای مطالعه یعنی هنگام تشخیص و قبل از شروع درمان و نمونه دوم چهار هفته پس از شروع درمان اخذ شد. نمونه‌ها بلافاصله به آزمایشگاه ارسال گردید. RF و CRP به روش کمی اندازه‌گیری شد. سپس بقیه نمونه برای انجام آزمایش CIC در ۲۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و در فرصت مناسب به تهران ارسال گردید و جواب آزمایش‌ها از طریق پست دریافت شد. ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه و مواد مورد استفاده در آزمایش CRP و RF، کیت‌های

درمان در بیماران مبتلا به اندوکاردیت معنی دار بود ( $P < 0/05$ ). تفاوت میانگین RF در قبل از درمان و در خاتمه درمان در بیماران مبتلا به اندوکاردیت نیز معنی دار بود ( $P < 0/05$ ).

جدول ۱: میانگین مقادیر سرمی CRP، RF و CIC در بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بهبود یافته قبل و بعد از درمان

OR با فاصله اطمینان ۹۵ درصد	ارزش P	۴ هفته بعد از درمان	قبل از درمان
۲/۴ (۱/۲-۴/۴)	۰/۰۰۴	۴۴/۱۶±۳۰/۶۴	۷۲/۳۸±۴۲/۵۹
۱/۷ (۱/۲-۲/۱)	۰/۰۴۵	۴۱/۲۵±۴۹/۳۷	۶۰/۴۵±۷۱/۴۲
۱/۰۲ (۰/۵-۱/۱)	۰/۲۷	۰/۸۰±۰/۱۹	۰/۸۴۷±۰/۱۶

CRP: سی راکتیو پروتئین (میلی گرم در لیتر)  
RF: روماتوئید فاکتور (واحد بین المللی در میلی لیتر)  
CIC: سرکولاتوری ایمیون کمپلکس (میلی گرم در میلی لیتر)  
OR: نسبت شانس

## بحث

این مطالعه نشان داد که سطح سرمی CIC با درمان استاندارد اندوکاردیت عفونی کاهش معنی داری پیدا نمی کند. این یافته در توافق با مطالعه Agarwal در هند (۶) و مطالعه Roberts-Thomson در استرالیا (۵) می باشد. Agarwal (۶) در مطالعه ای روی ۲۸ بیمار اندوکاردیت تحت حاد نتیجه گرفت که سطح CIC قبل از درمان پیش بینی کننده Outcome بیماری و درمان نیست و به نظر نمی رسد که هیچ ارزیابی در پیش آگهی داشته باشد. هیچ تفاوت آماری معنی داری در سطح CIC قبل و پس از درمان وجود نداشت. Roberts-Thomson (۵) در بررسی که روی ۳۹ بیمار اندوکاردیتی با سیر حاد و تحت حاد انجام داد؛ نتیجه گرفت که گرچه مقادیر ایمیون کمپلکس در بیماران تحت حاد بیشتر از حاد است؛ ولی اندازه گیری CIC اطلاعات اضافه تری در اختیار نمی گذارد. پاسخ موفقیت آمیز به درمان با کاهش کمتر در CIC همراه است. شکست های درمانی همراه با غلظت بالای CIC است. نتایج به دست آمده در مطالعه ما با نتایج مطالعه Messias-Reason در برزیل (۹) و مطالعه Schned (۱۰) هم خوانی ندارد. Messias-Reason در مطالعه ای روی ۲۰ بیمار مبتلا به اندوکاردیت با سیر عمدتاً حاد نتیجه گرفتند که فعالیت کمپلمان بیشتر از حد لازم که خود نتیجه افزایش

Binding Site محصول انگلستان و در مورد آزمایش CIC، کیت های اندازه گیری کمپلمان بهارافشان SRID محصول ایران بود. اندازه گیری CRP به روش نفلومتری (واحد IU/ml)، RF به روش نفلومتری (واحد mg/l) و CIC به روش ایمیون دیفیوژن (گرچه روش بهتر الیزا است؛ ولی به علت محدودیت از روش موجود استفاده شد). و در مقایسه با سرم طبیعی و استاندارد (واحد mg/ml) انجام گرفت. مقادیر طبیعی برای CIC، RF و CRP به ترتیب صفر تا ۱/۴، صفر تا ۳۰ و صفر تا ۴ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل قطع تب قبل از روز چهارم درمان و وجود بیماری زمینه ای تحت درمان با داروهای ضدالتهاب بود. بیمارانی که در پایان درمان تب نداشتند و از نظر باکتریولوژیکی و اکوکاردیوگرافی منفی و از نظر ESR طبیعی بودند؛ بهبود یافته تلقی شدند (۱). داده ها در با استفاده از نرم افزار SPSS-12 و آزمون تی و نسبت شانس (odds ratio) تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۶ نفر مرد (۸۶/۷ درصد) و ۴ نفر زن (۱۳/۳ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران  $10/28 \pm 29/53$  (حداکثر ۷۰ و حداقل ۲۰ سال)، میانگین سنی زنان  $22/92 \pm 38/25$  و میانگین سنی مردان  $29/19 \pm 6/75$  بود. ۱۸ نفر (۶۰ درصد) از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی داشتند که طبق شواهد موجود زمان مطالعه حتی در بیمارستان به اعتیاد خود ادامه می دادند. ۲۲ نفر از بیماران اندوکاردیت تحت حاد و ۸ نفر اندوکاردیت حاد داشتند. ۱۰ نفر از بیماران معتاد در فاز تحت حاد و بقیه آنها در فاز حاد بیماری (سمت راست قلب) بودند. ۲۸ بیمار به درمان پاسخ داده و بهبود یافتند؛ ولی یک بیمار فوت کرد و یک بیمار نیز به علت عارضه نیاز به جراحی پیدا کرد. هیچ کدام از بیماران مورد مطالعه به جز اندوکاردیت کانون عفونی دیگری از قبیل پنومونی، پیلونفریت، آبسه، آرتریت یا آلودگی به ویروس نقص ایمنی نداشتند. میانگین مقادیر متغیرهای ایمونولوژیک قبل از درمان و بعد از درمان در بیماران بهبود یافته در جدول یک آمده است. تفاوت میانگین CIC در قبل و بعد از درمان بیماران مبتلا به اندوکاردیت معنی دار نبود. تفاوت میانگین CRP قبل از درمان و در خاتمه

CIC است؛ می‌تواند بیانگر افزایش شدت بیماری و احتمالاً ضایعات خارج قلبی باشد (۹). Schned در بررسی روی ۳۳ بیمار اندوکاردیتی حاد و تحت حاد نتیجه گرفتند که CIC در اندوکاردیت عفونی پاتوژنیک است و ممکن است به آرتريت یا گلوپروپولونفریت مربوط باشد. سطح CIC در بیمارانی که فوت کردند یا عارضه‌دار شدند؛ پس از پایان درمان نیز بالا باقی ماند (۱۰). سنجش ایمون کمپلکس‌ها ممکن است؛ تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار گیرد. هیپو کمپلیمانمی، مواد ضدانعقادی، اندوتوکسین رها شده از لیز میکروارگانیسم‌ها، DNA آزاد، توده‌های ایمنو گلوبولینی که در نمونه برداری ایجاد می‌شوند و تحریکات مکرر ناشی از ورود آنتی‌ژن‌های مختلفی که در افراد معتاد تزریقی وارد خون می‌شود؛ نظیر ویروس هپاتیت C و ویروس نقص ایمنی HIV همگی می‌توانند در غلظت سرمی ایمون کمپلکس اثرگذار باشند (۱۱ و ۱۲). این اختلاف در نتایج مطالعه ما شاید به این دلیل باشد که بیماران انتخابی ما اکثراً اعتیاد داشتند و استفاده از مواد مخدر می‌تواند CIC را بالا برد. ایمون کمپلکس در اندوکاردیت تحت حاد و درگیری قلب راست بیشتر دیده می‌شود (۴) که در بیماران ما با این شرایط نیز صادق بود؛ ولی هدف از بیان اختلافات عدم کاهش آنها بعد از درمان است که ممکن است ناشی از ادامه تزریقات در بیماران معتاد تحت مطالعه ما باشد. همچنین ممکن است CIC به صورت طبیعی در افراد جامعه بالا باشد. در مطالعه ما یک بیمار دچار عارضه شد و یک بیمار فوت نمود و در بقیه که به درمان پاسخ دادند؛ نیز تفاوت معنی‌داری در مقدار CIC مشاهده نگردید. شاید علت دیگر اختلاف این باشد که CIC در مطالعه بالا به روش الیزا اندازه‌گیری شده و در بیماران ما به روش ایمون دیفیوژن و همین باعث بروز اختلاف شده است.

در مطالعه ما مشخص شد که سطح CRP با درمان کاهش می‌یابد که با نتایج مطالعات Roberts-Thomson (۵) و Koegelenberg (۷) و Wallace (۱۳) مشابهت داشت.

Roberts-Thomson گزارش کرد که اندازه‌گیری سریال CRP برای مانیتورینگ بیماران بسیار کمک کننده است و پاسخ موفقیت آمیز به درمان با کاهش سریع در CRP مشخص می‌شود. شکست‌های درمانی همراه با غلظت‌های بالای CRP

است (۵). همچنین نتایج مطالعه ما با مطالعه Hryniewiecki (۸) در ژاپن مشابهت ندارد. Hryniewiecki در بررسی روی ۴۰ بیمار که عمدتاً بیماری درجه‌ای داشتند؛ نشان داد که CRP در طی درمان کاهش نمی‌یابد و نمی‌توان از CRP برای مانیتورینگ استفاده کرد. شاید علت این اختلاف آن باشد که بیماران مورد مطالعه در طرح فوق و نیز گروه کنترل دچار بیماری درجه‌ای قلبی بودند و علت عدم کاهش CRP وجود بیماری درجه‌ای قلبی باشد. CRP در مطالعه فوق نیز به روش الیزا اندازه‌گیری شده بود و در مطالعه ما به روش نفلومتری و علت این اختلاف شاید به علت تفاوت در روش اندازه‌گیری باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که می‌توان از RF برای بررسی پاسخ به درمان استفاده کرد که این یافته با نتایج مطالعه Koegelenberg (۷) مطابقت دارد؛ اما با نتایج مطالعه Roberts-Thomson (۵) مشابهت ندارد. مطالعه Roberts-Thomson نشان داد که RF اطلاعات اضافه‌تری در اختیار نمی‌گذارد و پاسخ مناسب به درمان با کاهش کمتر RF همراه است (۵ و ۷). علت این اختلاف شاید مربوط به سیر حاد یا تحت حاد بیماران باشد (۴) که در سیر تحت حاد سطوح RF بالاتر است و با درمان کاهش می‌یابد و بیماران ما اکثراً سیر تحت حادی داشتند.

در این مطالعه نظر به این که بیماران کانون عفونی دیگری جز اندوکاردیت نداشتند؛ نتایج به دست آمده تحت تاثیر عوامل مداخله‌گر قرار نداشتند و چون اکثر بیماران معتاد تزریقی بودند؛ لذا می‌توان این نتایج را به معتادان تزریقی مبتلا به اندوکاردیت که با توجه به شرایط فعلی منطقه مطالعه اکثریت بیماران اندوکاردیتی را تشکیل می‌دهند (۱۴) تعمیم داد.

گرچه امروزه با وجود امکانات تشخیصی بهتر در کشورهای پیشرفته از این متغیرها برای مانیتورینگ درمان اندوکاردیت کمتر استفاده می‌شود؛ لذا مطالعات در این زمینه در سال‌های اخیر در این کشورها کمتر انجام شده و دسترسی به مطالعات جدیدتر در این زمینه مشکل می‌باشد. ولی در کشورهای در حال توسعه نظیر ایران و به خصوص در مناطق محروم نظیر خوزستان این متغیرها هنوز می‌توانند مورد استفاده

معتاد تزریقی بودند؛ برای پیگیری پاسخ به درمان اندوکاردیت عفونی سنجش CRP و RF در افراد معتاد تزریقی می‌تواند مفید باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری کارکنان بخش بیماری‌های عفونی بیمارستان رازی اهواز، کارکنان آزمایشگاه پاستور و آقای محمدرضائی (انتقال نمونه‌ها به تهران از طریق ماشین مجهز به سردخانه)، تشکر می‌نمایند. همچنین از شورای پژوهشی دانشکده پزشکی اهواز به خاطر تصویب طرح (شماره پایان‌نامه دستیاری ۴۵/د/پ) و تأییدیه کمیته اخلاق پزشکی سپاسگزاریم.

### References

1. Karchmer AW. Infective Endocarditis. In: Kasper AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup>. New York: Mcgraw-Hill Companies. 2005; pp: 731-740.
2. Anderson JL. Infective Endocarditis. In: Hurst JW, Logue BL. Hurst's the Heart. 11<sup>th</sup>. New York: Mcgraw-Hill Companies. 2004; pp: 764-800.
3. Karchmer AW. Infective Endocarditis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease. 7<sup>th</sup>. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005; pp: 1631-1698.
4. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup>. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; pp: 975-1022.
5. Roberts-Thomson PJ, Koh LY, Kennedy A, Smith MD, Neoh S, Turnidge J. Serological investigations in the diagnosis and management of infective endocarditis. Aust N Z J Med. 1986 Dec;16(6):761-765.
6. Agarwal R, Bahl VK, Malaviya AN, Krishnan S, Chopra P. Immunologic parameters in infective endocarditis: a prospective study. Indian Heart J. 1991 May-Jun;43(3):179-183.
7. Koegelenberg CF, Doubell AF, Orth H, Reuter H. Infective endocarditis: improving the diagnostic yield. Cardiovasc J S Afr. 2004 Jan-Feb;15(1):14-20.
8. Hryniewiecki T, Rawczyńska-Englert I, Sitkiewicz D, Jabłoński D [Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein serum

قرار گیرند.

چون در اکثر مطالعات انجام شده CIC به روش الیزا انجام شده است؛ پیشنهاد می‌شود برای مقایسه بهتر و تعیین دقیق‌تر اثر این متغیر در مونیتورینگ درمان اندوکاردیت مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه بیشتر انجام گردد.

از محدودیت‌های این مطالعه استفاده از روش‌های آزمایشگاهی که در حال حاضر کمتر از آن استفاده می‌شود؛ بود. لذا توصیه می‌شود که در مطالعات آتی از روش‌های آزمایشگاهی جدید استفاده گردد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که مقادیر سرمی CRP و RF با درمان اندوکاردیت کاهش می‌یابند و چون اکثر بیماران این مطالعه

concentrations assessment in diagnosis of infective endocarditis] Pol Arch Med Wewn. 2002 Oct;108(4):947-52. [Article in Polish]

9. Messias-Reason IJ, Hayashi SY, Nishihara RM, Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis Clin Exp Immunol. 2002 Feb;127(2):310-315.

10. Schned ES, Inman RD, Parris TM, Kimberly RP, Redecha PB, Christian CL. Serial circulating immune complexes and mononuclear phagocyte system function in infective endocarditis. J Lab Clin Med. 1983 Dec;102(6):947-959.

11. Haynes BF, Fauci AS. Introduction to the Immune System. In: Kasper AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup>. New York: Mcgraw-Hill Companies. 2005;pp:1905-1930.

12. Levin DP, Brown PD. Infection in Injection Drug Users. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup>. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; 3462-3475.

13. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. Heart. 2002 Jul;88(1):53-60.

14. Alavi SM. [Relative frequency of infections among hospitalized injecting drug user- HIV positive patients in Razi hospital, Ahvaz, SW Iran (2001-2003)] Jundishapur Journal of Microbiology. 2008;1(1): 6-9. [Article in Persian]