

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดในโรคลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ

A Case Report of Embolic Stroke in Infective Endocarditis

ดวงรัตน์ ชลศฤงคาร พ.บ.

Doungkrat Chonsaringcarn M.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม

Division of Internal medicine

โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จ.กาญจนบุรี

Phaholpolphayuhasena Hospital, Kanchanaburi Province.

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 15 ปี มาโรงพยาบาลเนื่องจากแขนขาขวาค่อนแรง พูดไม่ได้ ตรวจร่างกายพบเสียงหัวใจผิดปกติ CT scan of brain พบ Hypodensity spots at left basal ganglia and left parietal lobe ตรวจ Echocardiography พบ Vegetation at mitral valve size 6.3 mm. with moderate mitral regurgitation ผลเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือด 3 ขวด พบ Alpha-hemolytic Streptococcus และไวต่อยากลุ่มเพนิซิลิน ได้ให้การรักษาด้วยเพนิซิลินและเจนตามัยซินฉีดเข้าเส้นเลือดดำนาน 6 สัปดาห์ และ 2 สัปดาห์ ตามลำดับ ติดตามผู้ป่วยหลังจากรักษาครบแล้วพบว่าผู้ป่วยสามารถเดินเองได้ และตรวจ Echocardiography ไม่พบ Vegetation

ABSTRACT

A 15 year-old girl presented with right sided weakness, aphasia, and heart murmur. CT scan of brain showed hypodensity spots at left basal ganglia and left parietal lobe. Echocardiographic evaluation found vegetation at mitral valve size 6.3 mm. with moderate mitral regurgitation. The three blood cultures were positive for penicilin-sensitive alpha-hemolytic streptococcus. She was treated with parenteral penicillin G and gentamicin 6 weeks and 2 weeks respectively. After complete treatment she could walk by herself and vegetation was not found by echocardiography.

บทนำ

ภาวะ Embolic stroke เป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่พบได้ในผู้ป่วย Infective endocarditis (IE) เกิดขึ้นได้สูงสุดถึง ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย^{1,2} การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคที่พบคือ cerebral infarction, arteri-

tis mycotic aneurysm, เลือดออกที่สมองชั้น subarachnoid, cerebritis และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวพบได้บ่อยที่สุดใน IE จาก staphylococci และ streptococci ความถี่ของ stroke ที่พบใน IE ของลิ้นหัวใจธรรมชาติ และลิ้นหัวใจเทียมไม่แตกต่างกัน^{1,3,4}

ความถี่ของ stroke ที่พบในผู้ป่วย IE ของลิ้น mitral สูงกว่าใน IE ของลิ้น aortic อุบัติการณ์ของ IE ประมาณ 2-6 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ในต่างประเทศพบ IE ได้ประมาณ 1 รายต่อ 1,000 admission³ ปัจจุบันมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย IE มีอายุมากกว่า 50 ปี พบในชายบ่อยกว่าในหญิงโดยเฉลี่ย 1.7:1 อัตราตายของผู้ป่วยยังสูงคือร้อยละ 20-30 ทั้ง ๆ ที่มีการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างเต็มที่ โดยอาจร่วมกับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ⁴ ปัจจัยเสี่ยง⁵ ของ IE ได้แก่ โรคหัวใจรูมาติก โรคหัวใจแต่กำเนิด mitral valve prolapse (MVP) และลิ้นหัวใจที่เสื่อม เชื้อก่อโรคของ IE ที่พบบ่อยที่สุดคือเชื้อที่มีความสามารถสูงที่สุดในการเกาะติด และสร้างนิคมที่ลิ้นหัวใจที่ชำรุด⁷ ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. และ *enterococci* เป็นสาเหตุมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย IE ทั้งหมด เกณฑ์การวินิจฉัย IE โดยใช้ Duke criteria⁸ ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางจุลชีววิทยาและการตรวจพบ vegetation ที่ลิ้นหัวใจด้วย echocardiography⁹ การรักษา IE ที่ได้ผลขึ้นกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นหลักสำคัญ¹⁰⁻¹² การรักษาพร้อมกันด้วยยาและการผ่าตัดมีความจำเป็นในหนึ่งในสามของผู้ป่วย การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะต้องใช้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อและอาจต้องใช้ยามากกว่า 1 ตัว การเลือกสูตรการรักษาที่ดีที่สุดขึ้นอยู่กับผลการตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ต้องหา MIC (minimal inhibitory concentration) ของยาหลักสำหรับเชื้อก่อโรคนั้น โดยทั่วไปมักไม่จำเป็นต้องใช้การตรวจที่ยุ่งยาก เช่น minimal bactericidal concentration (MBC) หรือ serum bactericidal concentration (SBT) ระหว่างการรักษาด้วยยา ยกเว้นในรายที่การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี¹³ ซึ่งต้องพิจารณาหาสาเหตุของการรักษาไม่ได้ผลด้วยเช่น การให้ยาปฏิชีวนะไม่เพียงพอ เชื้อดื้อยา หรือตำแหน่งการติดเชื้อที่ต้องผ่าตัดร่วมด้วย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยใส่อายุ 15 ปี ภูมิลำเนาอำเภอ

ศรีสวัสดิ์ จังหวัดกาญจนบุรี อาชีพนักเรียนมาโรงพยาบาลด้วยอาการแขนขาขวาอ่อนแรง พูดไม่ได้ 1 วัน สามารถทำตามคำสั่งได้ รู้สึกตัวดี ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีปวดศีรษะ เคยทราบว่าเป็นโรคหัวใจที่โรงพยาบาลศรีสวัสดิ์ แต่ไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง ไม่มีการใช้ยาประจำ ไม่มีประวัติกินยาคุมกำเนิด ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่ ไม่มีประวัติการใช้สารเสพติดใดใด ไม่เคยรับการผ่าตัดใด ๆ มาก่อน ปฏิเสธประวัติผื่นแพ้แสง ปวดข้อ แผลในปาก

ตรวจร่างกายแรกพบ อุณหภูมิ 36.7 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 130/80 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 80 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 26 ครั้งต่อนาที รู้สึกตัวดี ไม่ซีด ไม่เหลือง ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ ตรวจร่างกายระบบหัวใจและหลอดเลือดพบเสียงพู่ (murmur) ระดับ 3 ใน 6 ที่ apex ระบบการหายใจและลักษณะของผิวหนังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจร่างกายทางระบบประสาทพบปากเบี้ยวไปทางขวา หลับตาได้สนิท ยกคิ้วได้ แขนและขาด้านขวาไม่สามารถเคลื่อนไหวได้

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกพบ CBC ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง ร้อยละ 28.3 เม็ดเลือดขาว 8,700, นิวโตรฟิล 75% ลิมโฟไซต์ 14% เกร็ดเลือด 238,000 ESR 82 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง ผลตรวจปัสสาวะ ไม่พบไข่ขาวและน้ำตาล และไม่พบเม็ดเลือดขาว พบเม็ดเลือดแดง 20-30 เซลล์ ค่าของเสียยูเรียในเลือด (BUN) 11. มิลลิกรัม/เดซิลิตร ค่าการทำงานของไต 0.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผลเลือดตรวจการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ เอกซเรย์หัวใจ และทรวงอกพบหัวใจโตเล็กน้อย

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) พบเป็น sinus rhythms, normal QRS axis, no ST- T change

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiography) พบ vegetation at posterior mitral valve leaflet 6.3 mm with moderate mitral regurgitation, mitral valve thickening

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT scan of brain with contrast) พบ multiple tiny / small well defined

hypodensity spots at left basal ganglia and left parietal lobe with no contrast enhancement

ผลเพาะเชื้อในเลือด 3 ขวดขึ้น alpha - hemolytic streptococcus ไวต่อเพนิซิลลิน ได้ให้การรักษาด้วยเพนิซิลลิน 3 ล้านยูนิต เข้าทางเส้นเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ และเจนตามัยซินเข้าทางเส้นเลือดดำ 60 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง ติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาครบแล้ว ผู้ป่วยไม่มีไข้ สามารถเดินเองได้ พุดได้แต่ไม่ชัด ตรวจ echocardiography ไม่พบ vegetation

วิจารณ์

ผู้ป่วยอายุ 15 ปี มีอาการแขนขาชาอ่อนแรง พุดไม่ได้ การวินิจฉัยคือภาวะ stroke ในผู้ป่วยอายุน้อย สาเหตุหนึ่งที่ต้องนึกถึงคือสาเหตุมาจากโรคหัวใจ¹³ ได้แก่ atrial fibrillation, โรคกล้ามเนื้อหัวใจ, โรคหัวใจรูมาติก, mitral valve prolapse, infective endocarditis เป็นต้น ผู้ป่วยรายนี้ให้ประวัติว่าเป็นโรคหัวใจ แต่ไม่ทราบว่าเป็นโรคหัวใจชนิดใด แต่จากการตรวจร่างกาย ได้ยินเสียงฟู่ (murmur) ที่เข้าได้กับ mitral regurgitation และขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล อุณหภูมิของร่างกาย 37.8-38.5 องศาเซลเซียส จึงสันนิษฐานว่า stroke อาจเกิดจาก IE และเกิด septic emboli ไปที่สมอง ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง พบว่ามี cerebral infarction ผลเพาะเชื้อในเลือดภายใน 24 ชั่วโมง พบ gram positive cocci 3 ขวด ผลการตรวจต่อมาพบเป็นเชื้อ alpha - hemolytic streptococcus^{7,14} ซึ่งเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุทำให้เกิด IE ในผู้ป่วยโรคหัวใจรูมาติก¹⁶ การเพาะเชื้อทำให้รู้เชื้อก่อโรคและรู้แนวทางการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ใน IE ที่เกิดจากเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย การเพาะเชื้อจากเลือดสองขวดแรกให้ผลบวกร้อยละ 90 จุดชีพบางชนิด ก็เพาะได้ยากมีความหลากหลายในการเพาะเชื้อ รวมถึงปริมาณของเลือดที่นำมาเพาะเชื้อ จำนวนครั้งของการเจาะเลือด เพื่อเพาะเชื้อก่อนให้ยาปฏิชีวนะ ชนิดของเชื้อที่เกี่ยวข้อง และเทคนิคการเพาะเชื้อจากเลือด ปริมาณของเลือดที่นำมาเพาะเชื้อ

เป็นเรื่องสำคัญมากเพราะ bacteremia ที่คงมีอยู่มีปริมาณเชื้อน้อยเพียง 1-100 ตัว/มล. ของเลือด การเพาะเชื้อแต่ละขวดควรใช้เลือดดำ 8-12 มล. โดยเจาะเลือดด้วย aseptic precaution ควรเจาะเลือด 2 ถึง 3 ครั้งภายในเวลา 24 ชั่วโมง แต่ละครั้งให้ห่างกัน 30-60 นาที เมื่อทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุแล้ว การเลือกสูตรการรักษาที่ดีที่สุด ขึ้นอยู่กับผลการตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ต้องหา minimal inhibitory concentration (MIC) กรณีเชื้อมีความไวมากต่อเพนิซิลลิน (MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1 mg/L)¹⁸ ให้ใช้การรักษาแบบ 2 สัปดาห์¹⁰ ด้วย Penicillin G 2-3 ล้านยูนิตเข้าเส้นเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง ร่วมกับ Gentamicin 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเข้าเส้นเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 8 ชั่วโมงนาน 2 สัปดาห์¹⁰ ตามคำแนะนำของ American Heart association (AHA) การรักษาแบบระยะเวลา 2 สัปดาห์ที่ไม่ใช้เพนิซิลลิน ก็มีรายงานการรักษาด้วยยา ceftriaxone 2 กรัมต่อวันเข้าเส้นเลือดดำวันละครั้ง ร่วมกับ gentamicin 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมวันละครั้ง¹⁷ หรือ netilmicin 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมวันละครั้ง¹¹ ในกรณีที่ไม่สามารถใช้การรักษาแบบ 2 สัปดาห์ หรืออายุมาก หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการใช้ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ก็กลับมาใช้การรักษาแบบ 4 สัปดาห์ คือ Penicillin G 2-3 ล้านยูนิตเข้าเส้นเลือดดำทุก 4 ชั่วโมงนาน 4 สัปดาห์หรือ ceftriaxone 2 กรัมวันละครั้งนาน 4 สัปดาห์ และถ้าแพ้ต่อยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมอย่างรุนแรงให้ใช้ vancomycin 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าเส้นเลือดดำทุก 12 ชั่วโมงนาน 4 สัปดาห์ กรณีที่เชื้อมีความไวต่อเพนิซิลลินน้อย (MIC มากกว่า 0.1 mg/L แต่น้อยกว่า 0.5 mg/L) ตาม AHA¹⁰ ให้ใช้ Penicillin G 3 ล้านยูนิตเข้าทางเส้นเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง นาน 4 สัปดาห์ ร่วมกับ gentamicin 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมงนาน 2 สัปดาห์ แต่ตาม BSAC¹⁹ จะให้ gentamicin 80 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยรายนี้ ได้ให้การรักษาด้วยยา Penicillin G 3 ล้านยูนิต เข้าทางเส้นเลือดดำทุก 4

ชั่วโมงนาน 4 สัปดาห์และ gentamicin 60 มิลลิกรัมเข้าทางเส้นเลือดทุก 8 ชั่วโมงนาน 2 สัปดาห์ ที่เลือกใช้สูตรนี้เพราะทางโรงพยาบาลไม่สามารถตรวจหาค่า MIC ได้ และผู้ป่วยเกิดภาวะ stroke จาก IE แล้วเกิดมีภาวะ septic emboli จึงตัดสินใจให้การรักษามือนกรณีนี้ที่เชื่อมีความไวต่อเพนิซิลินน้อย ในกรณีที่เกิด septic emboli ไปยังสมองเกิด cerebral ischemia หรือ infarction การให้ยาละลายลิ่มเลือดควรพิจารณาให้รอบคอบถึงผลเสียที่จะเกิด โดยเฉพาะอาจทำให้เกิดเลือดออกในสมองได้ ทั้งนี้ เพราะพยาธิสภาพในสมองเกิด mycotic aneurysm หรือ arteritis และไม่น่าจะให้ยาละลายลิ่มเลือด²⁰ เพื่อป้องกันการเกิด emboli ในผู้ป่วย IE ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ให้ยาละลายลิ่มเลือด ได้ติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาครบแล้วผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถเดินเองได้ สามารถพูดได้แต่ไม่ชัด ตรวจ echocardiography ไม่พบ vegetation ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่พบเชื้อ สิ่งที่สำคัญหลังจากการรักษา IE แล้ว คือการป้องกัน²⁰ การเกิด IE^{21,22} ต้องพิจารณาถึงผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด IE, หัตถการหรือสถานการณ์ที่อาจทำให้มีผลทำให้มี bacteremia, สูตรยาปฏิชีวนะที่ควรเลือกใช้ ในผู้ป่วยรายนี้ได้ให้ยาเพนิซิลินวี 4 แสนยูนิตรับประทานวันละ 2 ครั้ง และแนะนำ IE prophylaxis ที่เหมาะสม

สรุป

การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ (Infective endocarditis) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและระบบประสาทที่สำคัญ การมีประวัติเรื่องไข้ และการตรวจหัวใจอย่างละเอียดและครบถ้วนเพื่อหา murmur ช่วยในการวินิจฉัยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อ การใช้ Duke criteria มาช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจมีความไวร้อยละ 82 และความจำเพาะร้อยละ 99 การรักษาที่ได้ผลขึ้นกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นหลักสำคัญ และการรักษาจะต้องฆ่าเชื้อโรคทั้งหมดที่อยู่ใน vegetation จึงต้องใช้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อโรค (bactericidal) โดยระดับยา

จะต้องสูงเพียงพอที่จะซึมผ่านเข้าไปที่ vegetation และใช้การรักษานานเพียงพอ เพื่อฆ่าเชื้อที่ซ่อนภายในตำแหน่งติดเชื้อ และเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในการรักษา IE ถ้าสามารถทราบผลการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการว่าเป็นเชื้อชนิดใดจะทำให้การรักษาจำเพาะมากขึ้น สิ่งสำคัญหลังจากรักษา IE แล้วคือการป้องกันการเกิด IE ซ้ำ โดยให้ยาปฏิชีวนะก่อนทำหัตถการทางอายุรกรรม หรือทันตกรรมโดยยึดถือเอาสภาพของโรคหัวใจเป็นหลัก และแยกเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมาก และความเสี่ยงน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis, Lancet 2004 ; 363 : 139-49.
2. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis : a 12-year experience. Neurology 1989 ; 39 : 173-8.
3. Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and intravascular infections. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2000 : 857-17.
4. Moreillon P. Endocarditis and endarteritis. In : Cohen J, Pomderly WG. eds. Infectious disease, 2nd ed. Edinburgh : Mosby ; 2004 : 653-67.
5. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for Urgent valve replacement in acute Infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001 ; 10 : 703-11.
6. Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald, et al. Braunwald's heart disease : a text book of cardiovascular medicine 7th ed. 2005 ; chapter 58 : 1633-58.
7. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of

- streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002 ; 16 : 297-18.
8. 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 : 200-9.
9. 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 : 633-8.
10. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995 ; 274 : 1706-13.
11. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with and single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days : a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1406-10.
12. Elliott TSJ, Fowleraker J, Gould FK, et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults : report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrobe Chemother* 2004 ; 54 : 971-81.
13. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Kert J. Isselbacher, Jean O. Wilson, Joseph B. Martin, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. 1998 : 2339-41.
14. Chayakul P, Yipintsoi T, Hortiwakul R, Ingviya N. Viridans streptococci in the oral flora of the patients at risk for infective endocarditis : species and penicillin susceptibilities. *J Med Assoc Thai* 2002 ; 85 : 825-30
15. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. *AM J Med* 1987 ; 82 : 681-8.
16. Hamburger M, Stein L. *Streptococcus viridans* subacute bacterial endocarditis : Two-week therapy schedule with penicillin. *JAMA* 1952 ; 149 : 42.
17. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compare with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1470-4.
18. Johnson AP, Warner M, Broughton H, et al. Antibiotic susceptibility of streptococci and related genera caused endocarditis : analysis of UK reference laboratory referrals, January 1996 to Mar 2000. *BMJ* 2001 ; 322-6.
19. Working Party of British Society for antimicrobial chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998 ; 79 : 207-10.
20. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis, recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997 ; 277 : 1794-801.
21. Karchmer AW. Infective endocarditis. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo D, Jameson JL, Editors. *Harrison's principles of internal medicine* 15th ed. McGraw - Hill 2001.
22. พรรณพิศ สุวรรณกุล, ศศิธร ลิขิตบุญกุล, วีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. Infective endocarditis ที่เกิดขึ้นในชุมชนและในโรงพยาบาล. *An Update on Infectious Disease* 2005 : 250-90.