

# Aggregatibacter actinomycetemcomitans Kaynaklı Olası Enfektif Endokardit Olgusuna Mikrobiyolojik Yaklaşım\*

## Microbiological Approach to a Possible Infective Endocarditis Case Caused by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Şaban GÜRCAN<sup>1</sup>, Selahattin ÜNLÜ<sup>2</sup>, Figen KULOĞLU<sup>3</sup>, Aynur KARADENİZLİ<sup>4</sup>, Mert Ahmet KUŞKUCU<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.

<sup>1</sup> Trakya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Edirne, Turkey.

<sup>2</sup> Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Edirne.

<sup>2</sup> Edirne Sultan 1. Murat State Hospital, Edirne.

<sup>3</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.

<sup>3</sup> Trakya University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Edirne, Turkey.

<sup>4</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

<sup>4</sup> Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kocaeli, Turkey.

<sup>5</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>5</sup> İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

\* Bu çalışma, XVII. KLİMİK Kongresi (25-29 Mart 2015, Belek, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 01.10.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 31.01.2016

### ÖZ

*Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, küçük, gram-negatif boyanan kokobasil morfolojisinde, zor üreyen, müşkülpesent bir bakteri olup, sıklıkla ağız boşluğunda kolonize olmaktadır. İzolasyonunun güç olmasının da etkisiyle, çok sık karşılaşılmayan fakat diş ile ilgili enfeksiyonlar ve özellikle protez kapak öyküsü olan kişilerde enfektif endokardit (EE) etkeni olabilen bir bakteridir. Bu raporda, aort kapak replasmanı öyküsü olan bir hastada gelişen *A.actinomycetemcomitans* kaynaklı olası EE olgusu sunulmaktadır. Otuz altı yaşındaki erkek hasta, üşüme, titreme, aralıklı yüksek ateş, halsizlik, yaygın eklem ağrısı ve kilo kaybı (yaklaşık 20 kg) şikâyetleriyle Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezine başvurmuştur. Hastanın izlemi sürecinde, üç hafta arayla alınan kan kültürlerinde aynı gram-negatif kokobasil morfolojisinde bakteri üremesi saptanmıştır. Olguya, bir majör (iki farklı kan kültüründe EE etkeni olabilecek tipik mikroorganizmaların üremesi) ve iki minör (protez kapak varlığı ve ateş yüksekliği) kriteri karşılaması nedeniyle olası EE tanısı konulmuştur. İzole edilen suş konvansiyonel yöntemlerle tanımlanamamış, VITEK

**İletişim (Correspondence):** Prof. Dr. Şaban Gürcan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 284 235 7641/1629, **E-posta (E-mail):** sabangurcan@trakya.edu.tr

2 (bioMerieux, Fransa) cihazı ile yapılan tanımlamada *Francisella tularensis* olarak isimlendirilmiş, fakat gerçek zamanlı Taqman polimeraz zincir reaksiyonu ile bu sonuç doğrulanamadığından, bakteri MALDI-TOF kütle spektrofotometre yöntemi ile tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu yöntem ile yapılan ilk çalışmada, bakteri *Shigella dysenteriae* olarak, ertesi gün yapılan test tekrarı sonucunda ise *A.actinomycetemcomitans* olarak isimlendirilmiştir. Birbirinden farklı çıkan sonuçları netleştirmek için 16S ve 23S ribozomal DNA dizi analizi uygulanmış ve sonuçta izolat *A.actinomycetemcomitans* olarak tanımlanmıştır. Olgunun ilk şüpheli etken isimlendirme sonucu (*F.tularensis*) dikkate alınarak başlanan doksisisiklin (2 x 100 mg po, 20 gün) ve streptomisin (2 x 10 mg/kg im, 10 gün) tedavisinin beşinci gününde kan kültüründe üreme olmamış ve hastanın yakınmaları gerilemiştir. Tedavinin 21. gününden itibaren doksisisikline rifampisin eklenerek tedaviye devam edilmiş ve hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, *A.actinomycetemcomitans* ve bunun gibi nadir görülen hastalık etkenlerinin isimlendirmeleri, laboratuvarların imkânları dâhilinde zor ve zaman alıcı olabilir. Nadir izolatların isimlendirmesinde karşılaşılan sorunları aşmak için, özellikle de olgunun kliniği ile uyumun olmadığı durumlarda, klasik yöntemlerin yanında diğer tanı yöntemlerinin de kullanılması zorunlu hale gelebilir. Bu olgu, EE hastalarında *A.actinomycetemcomitans*'ın nadiren izole edilen bir etken olması ve otomatize sistemler ile mikroorganizmaların isimlendirmesinde karşılaşılabilecek çeşitli sorunlara örnek olabilecek bir olgu olması nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*; enfektif endokardit; moleküler tanı.

## ABSTRACT

*Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, a small, gram-negative coccobacillus that grows slow and fastidious, is generally colonized in the oral cavity. It is a rarely seen bacterium because of the difficulty of isolation but it can be a causative agent for dental infections and infective endocarditis (IE) particularly in the persons having prosthetic heart valves. In this report, a possible IE case caused by *A.actinomycetemcomitans* in a patient with aortic valve replacement has been presented. A 36-year-old man has admitted to Trakya University Hospital, Health Center for Medical Research and Practice, with the complaints of chills, malaise, intermittent fever, severe arthralgia and weight loss (20 kg). During his follow-up period, the blood cultures that were obtained three week intervals yielded the identical gram-negative coccobacilli morphology. The patient was then diagnosed as possible IE on the basis of having one major (growth of the typical microorganisms that may cause IE in two different blood cultures) and two minor (presence of prosthetic valve and high fever) criterias. The isolate could not be identified with conventional methods, while it was identified as *Francisella tularensis* with VITEK 2 (bioMerieux, France) system. Hence this identification was not confirmed by real-time Taqman polymerase chain reaction, so MALDI-TOF mass spectrometry was used to identify this bacteria. In the first run of the study, the isolate was named as *Shigella dysenteriae* initially, however when it was retested the next day it was identified as *A.actinomycetemcomitans*. In order to enlighten these conflicting results, 16S and 23S ribosomal DNA sequence analysis was performed, and consequently the bacterium was identified as *A.actinomycetemcomitans*. Doxycycline (2 x 100 mg po, 20 days) and streptomycin (2 x 10 mg/kg im, 10 days) therapy were initiated, considering the initial suspicious identification (*F.tularensis*), and on the fifth day of therapy the blood culture was negative with the regression of patient's complaints. Therapy continued with the addition of rifampicin to doxycycline from the 21<sup>st</sup> day and the patient discharged with cure. As a result, the identification of an exceptional bacterium like *A.actinomycetemcomitans* may be difficult and time-consuming in certain laboratory facilities. So, the use of different identification methods in addition to classical methods are needed to overcome such a problem, especially for uncommon isolates and clinically discordant cases. This case was presented because *A.actinomycetemcomitans* is a rare etiological agent for IE patients and it could be a good example to draw attention to the problem when identifying the organism using automatized identification systems.

**Keywords:** *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*; infective endocarditis; molecular diagnosis.

## GİRİŞ

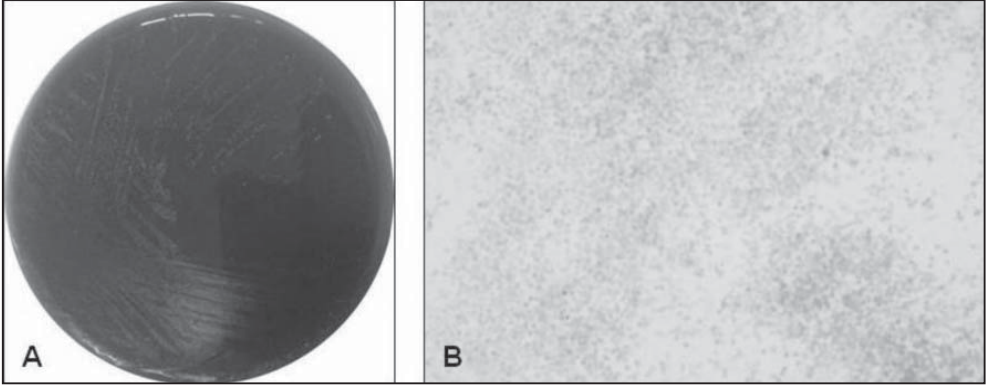
HACEK grubu bakteriler içinde; *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus*, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp. yer alır. Küçük, gram-negatif, zor ve yavaş üreyen, zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyan ve kapnofilik özellik gösteren bu bakteriler ağız boşluğunda kolonize olur, enfektif endokardit (EE) ve dental enfeksiyonla ilişkili hastalık oluştururlar. EE etkenleri içinde %3'lük bir orana sahiptirler<sup>1</sup>. Ayrıca peritonit, perikardit, pnömoni, septisemi ve birçok vücut bölgesinde apseye neden olabilirler<sup>2</sup>. Literatürde 2004 yılına kadar *A.actinomycetemcomitans* ile ilişkili yaklaşık 102 EE olgusu bildirilmiştir. Bunların %75'inin öyküsünde önceden var olan kalp hastalığı mevcuttur<sup>1</sup>. Türkiye'de yayınlanmış *A.actinomycetemcomitans* ile ilişkili EE olgusu çok az olup, bu raporda bu bakteri ile ilişkili olası bir EE olgusu sunulmuştur<sup>3,4</sup>.

## OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşında erkek hasta, 2014 Nisan ayında iki aydır süren üşüme, titreme, aralıklı yüksek ateş, halsizlik, yaygın eklem ağrısı ve kilo kaybı (20 kg) şikâyetleri ile Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvurdu ve Enfeksiyon Hastalıkları, Genel Dâhiliye, Kardiyoloji ve Romatoloji klinikleri tarafından araştırıldı. Özgeçmişinde 2007 yılında aort anevrizması nedeniyle aort kapak replasmanı yapılmış olan hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali dışında bir özellik saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; Rose Bengal lam aglütinasyon testi, Wright ve Coombs'lu Wright tüp aglütinasyon testleri, RPR-VDRL, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, rubella IgM, CMV IgM, CMV IgG, toksoplasma IgM ve EBV-VCA IgM belirteçleri negatif; EBV-VCA/EA IgG, EBV-EBNA IgG ve ANA pozitif olarak saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 84 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ise 92 mg/L idi.

Batın ultrasonografisinde (USG) hepatosplenomegali; boyun ve aksiller USG'de multipl yağlı hilusu belirgin fusiform lenfadenopatiler izlendi. Kemik iliği biyopsisi hiperselüler olması dışında normal saptandı. Hastaya transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapıldı. TEE'de normofonksiyonel protez aort kapak ve çıkan aortadan 3.5 cm uzaklıkta distalde greft bölgesinde nodüler yapı olduğu belirlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) periaortik ve çıkan aorta komşuluğunda yağlı dokuda heterojenite saptandı ve aortit veya postoperatif değişikliğe bağlı olabileceği bildirildi.

ANA pozitifliği, ESH, CRP ve ateş yüksekliği nedeniyle Romatoloji Servisinde araştırılan hastanın kan kültürlerinde otomatize sistem üreme sinyali verdi. Kan kültür şişesinden yapılan Gram boyamada gram-negatif kokobasil görüldü. Üreme kliniğe bildirildi. Kültür şişesinden kanlı agar ve çikolatamsı agara pasaj yapıldı. Petriler 35°C'de atmosfer ve %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edildi. Üçüncü günde küçük, gri-beyaz renkli, S tipi, hemolitik olmayan koloniler görüldü (Resim 1). Katalaz pozitif, oksidaz negatif olan bakteri klasik yöntemlerle tanımlanamadı; VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) cihazıyla yapılan tanımlamada bakteri *Francisella tularensis* olarak isimlendirildi. Ancak *F.tularensis* isimlendirmesi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT Taqman PCR) testi ile doğrulanmadı<sup>5</sup>.



**Resim 1.** (A) Koyun kanlı (%5) agarda üremiş *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* kolonileri (3. gün); (B) *A. actinomycetemcomitans* bakterilerinin Gram boyamasındaki görünüşleri.

Hastadan tekrar kan kültürü alındıktan sonra, şüpheli *F. tularensis* isimlendirmesi de dikkate alınarak, doksisisiklin (2 x 100 mg po) ve streptomisin (2 x 10 mg/kg im) tedavisine başlandı. Tedavi öncesi tekrarlanan kan kültürlerinde de aynı gram-negatif kokobasil üredi. Tedavinin başlangıcından beş gün sonra tekrarlanan kan kültüründe üreme olmadı. Daha sonra tekrarlanan kan kültürlerinin hiçbirinde üreme saptanmadı. Hasta modifiye DUKE kriterlerine<sup>6</sup> göre 1 majör (2 farklı kan kültüründe enfektif endokardit etkeni olabilecek tipik mikroorganizmaların üremesi) ve 2 minör (protez kapak varlığı ve ateş yüksekliği) kriteri karşılaması nedeniyle olası enfektif endokardit tanısı aldı. On günden sonra streptomisin kesildi, doksisisiklin tedavisinin 21 güne tamamlanması planlandı. Tedavinin 21. gününde ESH 33 mm/saat, CRP 13 mg/L idi. Hastanın aort kapağının protez kapak olması nedeniyle tedavinin doksisisiklin ve rifampisin ile devam etmesine ve TEE tekrarına karar verildi. TEE ile kapak fonksiyonlarının normal olduğu, apse, vejetasyon, fistül bulunmadığı belirlendi. Doksisisiklin tedavisinin 32, rifampisin tedavisinin 12. gününde ESH 16 mm/ saat, CRP 5 mg/L olan hastanın tedavisi tamamlandı ve hasta şifa ile taburcu edildi.

Üreyen mikroorganizmanın tanımlanması için, farklı bir yöntem olan MALDI-TOF kütle spektrofotometresi kullanıldı. İlk tanımlama sonucu bakteri *Shigella dysenteriae*, ertesi gün tekrarlandığında *A. actinomycetemcomitans* olarak isimlendirildi. Çok farklı isimlendirme sonuçlarını netleştirmek için yapılan 16S ve 23S ribozomal DNA dizileme sonucuna göre bakteri *A. actinomycetemcomitans* olarak tanımlandı. Yapılan E-test minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri; penisilin G için 2 µg/ml, ampisilin için 0.752 µg/ml, piperasilin-tazobaktam için 0.752 µg/ml, eritromisin için 42 µg/ml, seftriakson için 0.016 µg/ml, sefepim için 0.1252 µg/ml, imipenem için 0.252 µg/ml, siprofloksasin için 0.0162 µg/ml, metranidazol için 642 µg/ml ve amikasin için 12 µg/ml olarak bulundu.

## TARTIŞMA

*A. actinomycetemcomitans* HACEK grubunun en sıklıkla görülen enfektif endokardit (EE) etkenidir. İlk kez 1912 yılında Kilinger tarafından izole edilmiştir. Aktinomikoz ya da aktinomikoza benzer lezyonlardan izole edildiğinden dolayı *Actinobacillus* ismiyle

adlandırılmıştır. 1953 yılında Vallée ve Gaillard tarafından endokarditli hastaların kanından izole edilmiş fakat endokardit etkeni olarak ispatlanamamıştır. Heinrich ve Pulverer 1959 yılında *A.actinomycescomitans*'ı insan ağız florasının bir bileşeni olarak göstermişlerdir. 1964 yılında Mitchell ve Gillespie tarafından ilk kez endokardit etkeni olarak *A.actinomycescomitans* adı ile tanımlanmıştır. Patürel ve arkadaşlarının<sup>1</sup>, bakterinin tarihçesi ve 2004 yılına kadar literatürdeki olguları derledikleri yayında, 102 olgunun varlığı bildirilmiştir. Türkiye'de ise *A.actinomycescomitans* ile meydana gelen iki EE olgusu rapor edilmiştir<sup>3,4</sup>. Sunulan olgu, ulaşılabilen literatür bilgilerine göre ülkemizden bildirilen üçüncü olgudur.

Uluslararası literatürden derlenmiş *A.actinomycescomitans* ile meydana gelen 99 olgunun %75'inde EE öncesi geçirilmiş kalp hastalığının bulunduğu, yaklaşık dörtte birinde de protez kapak olduğu, en sık tutulan doğal kalp kapağının aortik kapak olduğu belirtilmiştir<sup>1</sup>. Wang ve arkadaşlarının<sup>7</sup> yaptıkları çalışmada ise, sekiz hastanın yedisinde *A.actinomycescomitans* ile meydana gelen EE'in predispozan faktörü olarak kalple ilgili altta yatan anatomik veya edinsel bozukluklar gösterilmiş, sıklıkla da mitral kapağın tutulduğu bildirilmiştir. Sunulan olguda da aort kapak replasmanı olması önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. *A.actinomycescomitans* endokarditlerinde ortalama teşhis konulma süresi 13 haftadır<sup>1</sup>; bizim olgumuza ise yaklaşık 16 haftada *A.actinomycescomitans* kaynaklı EE tanısı konabilmiştir. Teşhis sürelerinin uzun olması enfeksiyona bağlı komplikasyonların artmasına neden olabilmektedir. Özellikle emboli başta olmak üzere, hastaların %63'ünde komplikasyon görülmesinin yanı sıra hepatosplenomegali de gelişebilmektedir<sup>1,8,9</sup>. Sunulan olguda da hepatosplenomegalinin tespit edilmesi, olası diğer nedenleri de ayırıcı tanıda düşündürmüştü; lenfoma veya miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklar araştırılmış ve tanı süresi yaklaşık 16 haftaya uzamıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakterilerin tanımlanmasında, hızlı ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle otomatize sistemler, klasik yöntemlerin yerini almaya başlamıştır. Ancak bu sistemler, *F.tularensis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Brucella* spp. ve *Yersinia pestis* gibi biyokimyasal olarak inert, yavaş üreyen, nadir ve müşkülpesent bakterilerin isimlendirilmesinde başarısız olabilirler<sup>10</sup>. *A.actinomycescomitans* için de benzer bir durum söz konusudur. Biyokimyasal olarak inert olan bakteriler için klasik yöntemlerin yararı da sınırlı kalmaktadır. Böyle durumlarda, bu gibi etkenler için daha başka yöntemler kullanılmalıdır. Nitekim VITEK® 2 cihazıyla bakteri *F.tularensis* olarak adlandırılmıştır. *A.actinomycescomitans*'ın VITEK® cihazıyla tanımlanabildiğini bildiren yayınlar olsa da<sup>8</sup>, olgunun kliniğinin klasik tularemi tablolarına uymaması ve tularemi için herhangi bir risk faktörünün saptanamaması nedeniyle isimlendirme şüphesiyle karşılanmıştır. Yapılan moleküler tanı yöntemleriyle bu şüphenin haklılığı görülmüştür. MALDI-TOF kütle spektrofotometre yöntemi, HACEK grubu gibi güç üreyen bakterilerde hızlı ve güvenilir bir isimlendirme yapabilmektedir<sup>11</sup>. Bu yöntem ile yapılan isimlendirme çalışmasının ilkinde bakteri *Shigella dysenteriae* olarak tanımlanmıştır. Hastanın kliniğinin bu bakterinin neden olduğu klinik tablolarla uyuşmaması nedeniyle tekrarlanan testte, bu kez *A.actinomycescomitans* sonucu elde edilmiştir. Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan moleküler tekniklerle dizi analizleri yapılarak kültür negatif enfeksiyonların tanım-

lanmasında ve bakteri isimlendirmelerinde kesin sonuçlara ulaşılabilmektedir. Çoklu kan kültürleri ve kalp kapağı kültürü negatif olan bir hastada da bu teknikler kullanılmış, kalp kapağından alınan örnekte *A.actinomycetemcomitans* 16S rRNA dizi analizi ile tanımlanabilmiştir<sup>12</sup>. Burada sunulan olguda, son isimlendirme sonucu hastanın kliniği ile uyumlu olmasına rağmen, isimlendirmedeki karmaşayı ortadan kaldırmak için moleküler yöntemlerle de (16S ve 23S r-DNA) doğrulanarak bakteri *A.actinomycetemcomitans* olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan otomatik cihazların isimlendirme sonuçları ile olgunun kliniğinin uyumu değerlendirilmeli ve özellikle nadir etkenler için mutlaka başka yöntemlerle doğrulanmalıdır. Gerektiğinde testlerin tekrarlanması da yararlıdır.

Olgu, üç hafta arayla alınan kan kültürlerinde EE etkeni olabilecek tipik mikroorganizmaların üremesi, aort kapağının yerinde protez kapak varlığı ve ateş yüksekliği nedeniyle olası EE olgusu olarak tanı almıştır. *A.actinomycetemcomitans* endokarditi olgularında mortalite oranı %18'dir. Olguların %76.5'i cerrahi müdahale gerekmez, üçüncü kuşak sefalosporin veya ampisilin-aminoglikozid kombinasyonu ile sadece antibiyotikle tedavi edilebilir<sup>1</sup>. Olgumuzdan izole edilen suşta, ampisilin, seftriakson ve sefepime karşı düşük MİK değerleri elde edilmiştir. Olgunun ilk şüpheli etken *F.tularensis* isimlendirme sonucu dikkate alınarak başlanan doksisisiklin (20 gün) ve streptomisin (10 gün) tedavisinin beşinci gününde alınan kan kültüründe üreme olmamış ve hastanın yakınmalarının gerilediği görülmüştür. Hastanın ateş ve diğer yakınmalarının gerilemesine ve genel durumunun çok iyi olmasına rağmen, protez kapak endokarditi olasılığı nedeniyle doksisisiklin tedavisinin kesilmesi uygun görülmemiş; tedavinin 21. gününden itibaren doksisisikline rifampisin eklenerek tedaviye devam edilmiştir. TEE tekrarlanmış ve kapak fonksiyonlarının normal olduğu ve apse, vejetasyon, fistül saptanmaması üzerine hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakteri isimlendirmelerinde otomatik cihaz sonuçlarına tam olarak güvenilmesi, yanlış tanımlamalara neden olabilir. Nadir izolat isimlendirmelerinde ve olgunun kliniği ile uyumun olmadığı durumlarda, klasik yöntemler yanında diğer tanı yöntemlerinin de kullanılması, doğru sonuç için gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Paturel L, Casalta J, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. Clin Microbiol Infect 2004; 10(2): 98-118.
2. Paju S, Carlson P, Jousimies-Somer H, Asikainen S. Heterogeneity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains in various human infections and relationships between serotype, genotype, and antimicrobial susceptibility. J Clin Microbiol 2000; 38(1): 79-84.
3. Şimşek-Yavuz S, Midilli K, Koçak F, Hasdemir H, Ulufur T, Altaş K. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'ın neden olduğu bir yapay kapak endokarditi olgusu. 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 16-20 Kasım 2005, Antalya. Kongre Kitabı, s: 271, P05-31.
4. Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. Int J Infect Dis 2015; 30(1): 106-14.
5. Simsek H, Taner M, Karadenizli A, Ertek M, Vahaboğlu H. Identification of *Francisella tularensis* by both culture and real-time TaqMan PCR methods from environmental water specimens in outbreak areas where tularemia cases were not previously reported. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(9): 2353-7.

6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 2005; 111(23): e394-434.
7. Wang CY, Wang HC, Li JM, et al. Invasive infections of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(6): 491-7.
8. Reid A, Liew K, Stride P, Horvath R, Hunter J, Seleem M. A case of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* endocarditis presenting as quadriceps myositis. *Infect Dis Rep* 2012; 4(1): e14.
9. Shles A, Wolach B, Levi A, Gottesman G. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis in a 1.5 year old toddler. *BMJ Case Rep* 2010; 2010. pii: bcr1120092462.
10. Tourdjman M, Ibraheem M, Brett M, et al. Misidentification of *Yersinia pestis* by automated systems, resulting in delayed diagnoses of human plague infections-Oregon and New Mexico, 2010-2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7): e58-60.
11. Couturier MR, Mehinovic E, Croft AC, Fisher MA. Identification of HACEK clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49(3): 1104-6.
12. Westling K, Vondracek M. *Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans* (HACEK) identified by PCR/16S rRNA sequence analysis from the heart valve in a patient with blood culture negative endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(11-12): 981-3.