



Total diz artroplasti ameliyatı sonrası gelişen *Nocardia farcinica* enfeksiyonu

Firat OZAN¹, Şemmi KOYUNCU¹, Cansın KIZILAY¹, Onur ÖZGENÇ²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir;

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Enfeksiyon, total diz protezi uygulamalarında önemli bir komplikasyondur ve ciddi bir morbiditeye sahiptir. Bu yazıda, çimentolu total diz protezi uygulamasından sonra ortaya çıkan *Nocardia farcinica* enfeksiyonu olgumuzu sunuyoruz. Yetmiş sekiz yaşındaki erkek hasta, sol gonartroz nedeniyle total diz artroplastisi ameliyatı sonrası birinci ayda başlayan dizde hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Artroskopik debridman, sinevektomi ve antibiyotik tedavisinin ardından iyileşme sağlanamayınca, hastanın total diz protez komponentleri çıkarıldı. Tedavisinde yirminci ayını dolduran hastanın dizinde henüz iyileşme sağlanamamıştır ve olgunun izlemi devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: Artroplasti; diz; enfeksiyon; *Nocardia*.

Günümüzde artroplasti ameliyatlarının uygulanma sıklığı giderek artmaktadır. Protezli eklemlerle ilişkili enfeksiyonlar daha nadir ortaya çıksa da tekrarlayan cerrahi girişimler, yüksek morbidite, uzamış tıbbi tedavi ve yüksek maliyet nedeniyle en yıkıcı komplikasyon olarak kabul edilmektedir.^[1]

Primer kalça replasmanı yapılan hastalarda ilk iki yıl içindeki enfeksiyon oranı genellikle %1'den azdır; diz replasmanı yapılanlarda ise bu oran %2'nin altındadır.^[2] Total eklem artroplastisi enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu gram pozitif bakteriler oluştururken; en sık etiyolojik etken olarak *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e rastlanmaktadır.^[3]

İlk olarak Fransız veteriner Edmond Nocard tarafından 1888'de sığırlarda izole edilen ve iki yıl sonra da Eppinger tarafından insanda görülen bir olgu olarak yayımlanan aerobik *Actinomyces* ailesine ait *Nocardia*;

total eklem artroplastisinde enfeksiyon etkeni olarak oldukça nadir görülen ciddi komplikasyona yol açar.^[4,5]

Literatürde oldukça nadir görülmesinden dolayı total diz artroplastisi sonrası *Nocardia farcinica* enfeksiyonu gelişen olgumuzu sunuyoruz.

Olgu sunumu

Sol diz ağrısı dışında yakınması olmayan, yetmiş sekiz yaşında sağlıklı erkek hasta, sol gonartroz (Şekil 1) nedeniyle çimentolu total diz artroplastisi ameliyatı sonrası birinci ayda başlayan sol dizde şişlik, kızarıklık, aktiviteyle artan ve istirahatle de var olan ağrı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde sağ gonartroz nedeniyle 15 yıl önce sağ total diz protez ameliyatı öyküsü ve kontrol altında hipertansiyon dışında bir özellik olmadığı öğrenildi. Hastanın taburcu olduğu günkü kan parametrelerinde; C reaktif protein (CRP) 1.5 mg/l,

Yazışma adresi: Firat Ozan, MD. 1320 sk. No:4 D: 1 Pk: 35400, Buca, İzmir.

Tel: 0506 - 504 02 31 e-posta: firatozan9@gmail.com

Başvuru tarihi: 30.08.2010 **Kabul tarihi:** 29.06.2011

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.2536
Karekod (Quick Response Code):

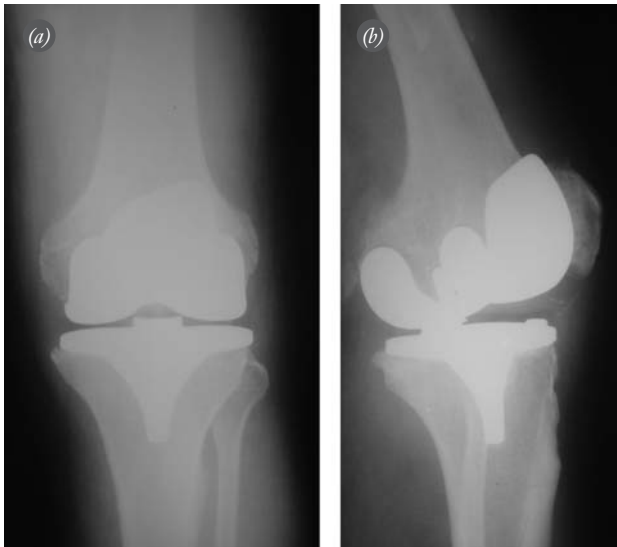




Şekil 1. (a, b) Hastanın ameliyat öncesi diz grafileri.

eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 28 mm/saat, beyaz küre sayımı $7800/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Yapılan fizik muayenede sol dizde hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı, eklemdede az miktarda efüzyon saptandı. Sol diz eklemleri kısıtlı ve ağrılı idi, eklemler hareket açıklığı 80 derece fleksiyon, 0 derece ekstansiyon olarak saptandı. Vücut ısı 37.5°C ölçüldü. Laboratuvar tetkiklerinde; CRP 14.2 mg/l, ESH 75 mm/saat, beyaz küre sayımı $12.100/\text{mm}^3$, açlık kan şekeri 191 mg/dl ve diğer kan değerleri normal bulundu. Dizin radyolojik incelemesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı (Şekil 2).

Protez enfeksiyonu düşünülen hastaya tanısal ve tedavi amaçlı artroskopi yapıldı. Standart antero-medial ve



Şekil 2. (a, b) Hastanın ameliyat sonrası diz grafileri.

antero-lateral portlar aracılığı ile ekleme girildi. Eklem sıvısının makroskopik görünümünün hafif bulanık, sarı renkte olduğu görüldü ve eklemdede hipertrofik dokular izlendi. Doku örnekleri alındı, eklem 15 litre izotonik sodyum klorür (NaCl) solüsyonu ile irrigate edildi. Alınan örneklerden bakteriyolojik, mikolojik ve mikobakteriyolojik incelemeler yapıldı. Bakteriyolojik kültürlerde 24 saat sonunda üreme saptanmadı, kanlı agar besiyerinde 5. günde; kuru, gri, yüzeyi düzgün olmayan koloniler gözlemlendi. Koloniden yapılan Gram boyalı preparatta dallı filamanöz yapıda Gram pozitif çomaklar, modifiye Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyalı preparatta ise zayıf aside dirençli bakteriler görüldü. Etken, aerobik *Actinomyces* ailesi üyesi (*Nocardia*) bir bakteri olarak değerlendirildi. Üreyen bakteri, tanının doğrulanması ve tür tayini için yurtdışındaki referans laboratuvarına (Claude Bernard Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarı, Lyon, Fransa) gönderildi. Etken *Nocardia farcinica* olarak tanımlandı.

Disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre izolatin vankomisin, teikoplanin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, eritromisin, ampisilin-sulbaktam, klaritromisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli; amikasin, linezolid, tigesiklin, imipenem ve siprofloksasine duyarlı olduğu saptandı.

Antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre amikasin 500 mg 1×2 IV ve linezolid 600 mg 2×1 oral olarak, antibiyotik tedavisine başlandı. Nokardiyoza bağlı olası diseminasyon açısından ve altta yatan malignite araştırmasına yönelik olarak, hastanın kraniyal magnetik rezonans (MR) görüntüsü, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi ve batin ultrasonografisi (USG) yapıldı, herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Üreyen mikroorganizma türü göz önüne alınarak, olguda olası immünsupresyon parametreleri (immünglobulinler, CD4 ve CD8, anti-HIV) ve hematolojik malignite (periferik yayma ve radyolojik incelemeler) araştırıldı ve tamamı normal sınırlarda ve/veya negatif olarak bulundu. Hastanın ileri sorgulaması ve fizik bakışında *Nocardia* inokülasyonuna yol açabilecek toprakla temas, travma öyküsü ya da kutanöz bir giriş kapısı saptanmadı.

Hastanın antibiyoterapi altında akıntı, kızarıklık ve biyokimyasal parametrelerinde (CRP 8.38 mg/l, ESH 90 mm/saat, beyaz küre sayımı $7800/\text{mm}^3$) anlamlı gerileme olmaması nedeniyle antibiyotik tedavisinin üçüncü haftasında enfeksiyon hastalıkları kliniği ile yapılan konsültasyon sonucu, diz protez komponentlerinin çıkarılmasına karar verildi. Yapılan ameliyatta diz protezine ait komponentler çıkarılıp, debridman yapıl-

diktan sonra eklem aralığına sementten oluşturulan dolgu (*spacer*) yerleştirildi (Şekil 3). Hastanın mevcut antibiyotik tedavisine hastanede yatırılarak, üç ay devam edildi. Hasta, klinik izlemlerinde iyileşme saptanınca (CRP 2.44 mg/l, ESH 40 mm/saat, beyaz küre sayımı 6460/mm³) antibiyotik tedavisi olarak, siprofloksasin 750 mg tb 2x1 ve amikasin 500 mg 1x2 IV kombinasyonu ile taburcu edildi. Bir ay sonra dizde ağrı, ısı artışı, akıntı nedeniyle olgu tekrar yatırıldı. Hastanın, ameliyat ile eklemi açılarak, debridman yapıldı ve sementten elde edilen dolgu değiştirildi. Operasyon örneğinden gönderilen kültürde aynı bakterinin üremesi ve aynı antibiyotik duyarlılık paterninin görülmesi üzerine, antibiyotik tedavisi imipenem 500 mg 3x1 IV ve amikasin 500 mg 1x2 IV kombinasyonu olarak modifiye edildi. Yirminci ayını dolduran hastanın klinik izlemlerinde, genel durumu iyi, aktif yaşantısını sürdürmekte birlikte hala ağrı yakınması ve yara yerinde az miktarda akıntısı bulunmaktadır (Şekil 4). Yeni bir antimikrobik tedavi kürü uygulanması ya da amputasyon kararı vermek açısından, aylık periyotlarla olgunun izlemine devam edilmesi planlandı.

Tartışma

Aerobik *Actinomyces* ailesine ait *Nocardia*, fungusların hiflerine benzeyen uzun dallanmış filamanlar yapar.^[6] Gram pozitif olmakla birlikte aside dirençli aerob bakterilerdir. *Nocardia* çevresel saprofitdir, toprakta, suda ve organik maddelerde yaşar.^[7] Fakültatif hücre içi patojen olan *Nocardia*, makrofaj ve polimorfonükleer (PMN) lökosit içinde üreme yeteneğindedirler. Virulansındaki temel faktörler; filamentöz lag fazı hücreleri ile fagositoz direnci oluşturmaları, fagozom-lizozom birleşme inhibisyonu ve kompleks glikolipid hücre duvarıdır. *Nocardia* türlerinin süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri insan nötrofillerine karşı direnç sağlamaktadır.^[4,8] *Nocardia* enfeksiyonunun yerleşiminde solunum sistemi ve deri primer bölgelerdir.^[6] Mikroorganizmaların inhalasyonu ve primer olarak üst solunum yolunda çoğalması ya da deriye inokülasyonu ile insanda enfeksiyon gelişir.^[7] *N. asteroides* insanda en sık görülen patojen olmakla birlikte, yeni taksonomik sınıflandırmada *Nocardia* asteroides kompleksi üyesi suşlar olan *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis* ve *N. otitidiscaviarum*, insanda hastalık oluşturan diğer *Nocardia* türlerinden başlıcalarıdır.^[9]

Fırsatçı bir patojen olan *Nocardia* için immünyüpresyon en önemli risk faktörüdür, %10'un altındaki hasta grubunda ise *Nocardia* enfeksiyonu için predispozan bir faktör bulunmamaktadır. Nokardiyoza en sık sebep olan faktörler; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uzun süreli steroid kullanımı, diyabet, transplantasyon, insan bağı-



Şekil 3. (a, b) Hastanın protez komponentlerinin çıkarılıp eklem aralığına sementten oluşturulan dolgu (*spacer*) yerleştirildikten sonraki radyografisi.

şıklık yetmezlik virüs enfeksiyonu (HIV), alkolizm, malignitelerdir.^[7,8]

İmmünyüprese hastalarda pulmoner veya yaygın bir enfeksiyon olarak görülen nokardiyozun, primer akciğer hastalığından hematogen yayımı ile hastalığın ekstrapulmoner formu oluşur ve olguların yaklaşık yarısında akciğer dışı enfeksiyon bulguları da gelişir.^[5] Sistemik nokardiyoza en sık tutulan organlar başta merkezi sinir sistemi olmak üzere, deri ve deri altı dokusu, göz, kalp, lenf nodülleri, böbrekler, intestinal sistem, kemik ve eklemlerdir.^[5,8] Ölüm oranları merkezi sinir sistemi tutulumu olan olgularda %50'yi aşarken, mer-



Şekil 4. Hastanın dizinin önden görünümü. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

kezi sinir sistemi dışı tutulum gösteren olgularda ise bu oran %20 olarak bildirilmiştir.^[8,10]

Nocardia enfeksiyonları primer olarak süpüratif olup, nekroz ve apse formasyonu ile birlikte gelişebilir. Klinik tanı *Nocardia* için oldukça zordur. Semptom, bulgular ve radyolojik çalışmalar tanıyı destekler ancak patognomonik değildir.^[8] Pnömotik süreç daha sık görülmesine karşın, sporotrikoza benzer lenfoganümatöz enfeksiyonlar gelişebilir. Kutanöz tutulum kendini apse, nodüler lenfanjit, selülit ve drene sinus traktları olarak ortaya koyar.^[4,8,11]

Bakteriyolojik kültür hastalığın tanısında altın standart yöntemdir. Kültürde *Nocardia* kolonilerinin görünür hale gelebilmesi için 48-72 saat gerekmektedir, daha hızlı üreyen bakterilerden dolayı rutin laboratuvar incelemelerinde gözden kaçabilmektedir. Üremeleri yavaş olduğundan kültürler en az dört hafta süre ile inkübe edilmelidir.^[4,8] *Nocardia* 2-7 gün içerisinde %5 kanlı agar, çikolata agar ve Bactec kan kültürü gibi besiyeri ve sistemlerde üretilmektedir.^[7] Üreme ısı aralıkları geniş olup, %5-10 CO₂ üremeyi hızlandırır. Bakteri, *Mycobacterium tuberculosis* için kullanılan besiyerinde de üreyebilirler.^[4]

Nokardiyoz sağaltımında enfeksiyon bölgesi ve şiddeti, konağın immün durumu, potansiyel ilaç etkileşimleri ve toksisiteleri ve *Nocardia*'nın türü göz önünde bulundurulmalıdır.^[5,12,13] *Nocardia* türleri çoğunlukla çeşitli antimikrobik sınıflarına değişken duyarlılık gösterirler. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, enfeksiyonların çoğunun toplum kaynaklı olması dolayısıyla, *Nocardia*'daki ilaç direncinin yapısal direnci yansıttığı söylenebilir.^[14] Optimal antimikrobik rejimleri kontrollü klinik çalışmalarla bugüne kadar tanımlanmadığından, başarılı tedavi için, uygun cerrahi drenaj ve debridmanla birlikte kombine antimikrobik uygulamalarının gerektiği belirtilmektedir.^[5,12,13]

Sefotaksim-imipenem, amikasin-imipenem ve amikasin-sefotaksim arasında sinerji bildirilmektedir. *Nocardia farcinica* ve *N. otitidiscaviarum* gibi *Nocardia* kökenleri sulfanamidli rejimlere yüksek oranda direnç gösterirler. Sulfanamidlere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ve *N. farcinica* gibi antimikrobiklere dirençli olan türlerle enfekte olan hastaların sağaltımında, alternatif rejimlere başvurmak gerekir.^[12,13] Sağaltımda alternatif ajanların seçiminde çok az klinik veri bulunması ve *in vitro* sonuçların değişken olması nedeniyle, referans laboratuvarlarının duyarlılık test sonuçlarına gereksinim vardır. Ancak antimikrobik duyarlılık belirlemede bugün için uluslararası geçerli referans bir yöntem yoktur ve laboratuvar verilerinin klinik sonuçlarla uyumlu olduğu çok az sayıda yaygın vardır. Ancak yeni

bir oksazolidinon olan linezolid, tüm *Nocardia* türlerine etkili ve oral biyoyararlanımının %100'e yakın olması nedeniyle, gelecek için primer nokardiyoz sağaltımında umut verici bir ajandır. Pahalı olması, kısa-dönem kullanım için ruhsat almış olması ve kemik iliği süpresyonu gibi önemli toksik etkilerinin bildirilmiş olması gibi nedenler dolayısıyla, henüz kullanımı sınırlı tutulmaktadır.^[12,13] Bununla birlikte antimikrobik duyarlılık test sonuçları göz önüne alındığında, hastane dışında oral olarak kullanılacak, tek seçenek olan siprofloksasin bir çok türe etkisizdir, *N. farcinica* türlerine etkinliği %68-88 olarak bildirilmektedir.^[12]

Sağaltıma geç yanıt veren olgularda başlangıçta parenteral ve sonraki oral tedavi süreleri uzatılır.^[12] Ancak optimal tedavi süresi bilinmemektedir ve enfeksiyonun tekrarlayan doğası nedeniyle uzun süreli tedavi önerilmektedir.^[15] Tedavi süresindeki öneriler, primer olarak olgu bildirimlerine dayandırılmaktadır. Primer kutanöz enfeksiyonda genel olarak 1-3 aylık sürelerin sağaltıcı olduğu belirtilmekte; immünsupresif konakta, pulmoner ve sistemik nokardiyozun tedavisinin 6-12 ay süreyle olması ve santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda, bu sürenin 12 aya kadar ya da daha fazla uzatılması önerilmektedir.^[12,13,16,17] *Infectious Disease Society of America* (IDSA) ise nokardiyozun kutanöz formunda sağaltım süresini, nekrotik nodüller için cerrahi debridman ve büyük subkutan apseler için drenaj uygulanması ile birlikte; enfeksiyonun dissemine oluşu ve hastanın altta yatan immünsupresyonuna bağlı olarak 6-24 ay arasında önermektedir.^[18] Moylett ve ark.^[19] da bir olguda tedavi süresini 24.5 aya kadar uzatmıştır.^[12,13] Bazı merkezler tedavi sonlandıktan sonra, profilaksi uygulamasına devam etmektedirler.^[20] Tedavi yanıtızlığı, primer ilaç direnci, ilacın enfeksiyon bölgesine yetersiz ulaşımı ya da cerrahi drenaj gerektiren apse oluşumu gibi nedenlere bağlanmaktadır.^[12] Ayrıca enfeksiyon seyrinde iyileşme ve tekrarlamalar hastalığın seyrinde bildirilmektedir.^[5,21,22]

Tedavide sorun yaşanmasının farklı nedenleri de belirtilmektedir. *Nocardia asteroides* kompleks üyesi kökenler, organizmanın konakta süregelen olarak yaşamasını sağlayacak kadar, önemli fagositik fonksiyonları inhibe etme yeteneğine sahiptirler.^[19] *Nocardia* türleri aktive makrofajlar tarafından fagosite edilir ancak bu organizmalar makrofajlardan kaçarak, intrasellüler olarak yaşayabilirler ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilirler.^[23] Ayrıca antimikrobiklerin *in vitro* etkinliklerinin hayvan modellerinde gösterilmesinin gerekliliği de tartışılmaktadır. Bir araştırmada amikasinin çok hızlı metabolize olarak, plazma düzeylerine ya da enfekte bölgeye ulaşmadığı ve dolayısıyla nokardiyoz üremesini inhibe etmediği gösterilmiştir.^[24]

Bu olguda *Nocardia*'nın protez enfeksiyonu oluşturmada, enfeksiyonun tetiklediği öngörülen diyabet dışında bir risk faktörü yoktur. Literatürde iki immüno-supresif olguda spontan olarak gelişen diz eklemi tutan septik artrit olguları bildirilmektedir.^[25,26] Bunlardan biri renal transplant hastası olup, Türkiye'den bildirilmiştir. Nizam ve ark.^[27] diz protezi yerleştirilen bir olguda 5 ay sonra gelişen ve *N. nova* soyutlanan bir septik artrit olgusu yayınlamışlardır. İrrigasyon ve sinovektomi uygulanan bu olguda, klaritromisin, amoksisilin-klavulonik asit ve trimetoprim-sulfametoksazol'den oluşan üçlü kombinasyon ile 2.5 yıllık antimikrobik tedavi süreci sonunda, tam iyileşme sağlamışlardır.

Protez enfeksiyonlarının fizyopatolojisi özellik göstermektedir. Serum komponentlerinden özellikle albumin, yabancı cisim üzerinde depolanır ve nötrofil aktivasyonunu önler. Bundan dolayı protez yüzeyine bakteriyel adezyon kolaylaşır. Planktonik bakteri olarak, biyofilm içinde sessizce yaşamını sürdürür. Biyofilm içindeki bakterinin durağan fazına antibiyotikler etkisizdir. Hücre içi persistans gösteren bakterilerin aminoglikozidlere düşük duyarlılıkları vardır. Başta stafilkoklar olmak üzere bazı mikroorganizmalar "slime" adı verilen polisakkarit yapısında glikokalisijel bir madde salgırlar. *Slime*, antibiyotiklerin bakteri hücresine penetrasyonunu önler, nötrofillerin kemotaksisini azaltır.^[2]

Nokardiyoz tedavisine olumsuz yanıtta çeşitli faktörlerin rol oynadığı ortadadır. Bugün ileri yaş ve kontrollü diyabetin dışında gösterilebilecek başak bir immüno-supresif etki söz konusu değildir. Bu olguda antimikrobik tedavisinin başarısız olmasında, *Nocardia* türünün *N. farcinica* gibi antimikrobiklere dirençli bir tür olması, idame tedavide oral yolla kullanılacak antimikrobik tedavi seçeneğinin sınırlı olması, prostetik enfeksiyon odağının antimikrobiklerin en güç etkili olabileceği bölge olması ve bakteri eradikasyonunun sağlanamaması gibi önemli öğelerin bir arada bulunması gösterilebilir. Dolayısıyla *Nocardia* türü bir bakteri soyutlanan protez enfeksiyonlarının tedavi ve izleminde uzun süreli multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Teşekkür

Yazarlar, Fransa, Lyon'dan Claude Bernard Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarı Başkanı Prof. Dr. Patrick Boiron'a ve İzmir'den Ege Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarı Başkanı Prof. Dr. Ramazan İnci'ye *Nocardia farcinica*'yı tanımlamadaki katkılarından dolayı teşekkür eder.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection. In: Bisno AL, Waldvogel FA, editors. Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2000. p. 173-209.
2. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis 2001;33: 94-106.
3. Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty: past, present and future. J Bone Joint Surg Am 1995; 77:1576-88.
4. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19:259-82.
5. Corti ME, Villafane-Fiotti MF. Nocardiosis: a review. Int J Infect Dis 2003;7:243-50.
6. McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes, epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994;7:358-417.
7. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. J Clin Microbiol 2003;41:4497-501.
8. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationship. Clin Microbiol Rev 1994;7:213-64.
9. Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis 1996;22:891-903.
10. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. Neurosurgery 1994;35:622-31.
11. Kalb RE, Kaplan MH, Grossman ME. Cutaneous nocardiosis. Case reports and review. J Am Acad Dermatol 1985;13: 125-33.
12. Sorrell TC, Mitchell DH, Iredell JR. *Nocardia* species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2916-24.
13. Munksgaard B. *Nocardia* infections. Am J Transplant 2004;4: 47-50.
14. Wallace RJ, Steele LC, Sumter GY, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1776-9.
15. Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of *Nocardia* infection over 15 years in a tertiary care hospital. J Clin Pathol 2004;57:807-12.
16. Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. Eur Respir J 1997;10:1542-6.
17. Yıldız O, Alp E, Tokgoz B, Tucer B, Aygen B, Sumerkan B, et al. Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. Clin Microbiol Infect Dis 2005;11:493-512.
18. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al.; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005;41:1373-406.
19. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. Clin Infect Dis 2003;36:313-8.

20. Geiseler PJ, Andersen BR. Results of therapy in systemic nocardiosis. *Am J Med Sci* 1979;278:188-94.
21. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010;38:89-97.
22. Provost F, Laurent F, Camacho Uzcategui R, Boiron P. Molecular study of persistence of *Nocardia asteroides* and *Nocardia otitidiscaviarum* strains in patients with long-term nocardiosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:1157-60.
23. Kanemitsu K, Kunishima H, Saga T, Harigae H, Ishikawa S, Takemura H, et al. Efficacy of amikacin combinations for nocardiosis. *Tohoku J Exp Med* 2003;201:157-63.
24. Gomez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, Lozano-Garza G, Tavarez-Alejandro RE, Vera-Cabrera L. *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:832-37.
25. Audenaert E, Almafragi A, Vuylsteke M, Verdonck C, Verdonk R. *Nocardia farcinica* arthritis of the knee. A case report. *Acta Orthop Belg* 2004;70:386-8.
26. Kahraman S, Genctoy G, Arici M, Cetinkaya Y, Altun B, Caglar S. Septic arthritis caused by *Nocardia asteroides* in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2004;36:1415-8.
27. Nizam I, Kohan L, Kerr D. *Nocardia nova* septic arthritis following total knee replacement: a case report. *J Orthop Surg* 2007;15:390-2.