

قارچ های دیماتیاسئوس و اهمیت پزشکی آن ها (جنبه های کلینیکی): کراتیت

• دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، PhD قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

ghahri14@gmail.com

مقدمه

اثرات ضربه ای مواد گیاهی به قرنیه ایجاد می شوند و در نواحی گرمسیری در کشاورزان شایع تر است. جنس های قارچی که در نواحی گرمسیری موجب کراتیت می شوند بسیار متنوع هستند و برخی از آن ها نظیر *Lasiodiplodia theobromae* در نواحی معتدل نیز ضربه به چشم عامل کراتیت قارچی است اما شایع ترین قارچ های مسبب عبارت از فوزاریوم، آلترناریا و آسپرگیلوس می باشند. کراتیت های ناشی از مخمرها (مثل گونه های کاندیدا) تقریباً همیشه در چشم هایی که آبزمال هستند نظیر بیمارانی که چشم خشک دارند و یا در افرادی که زخم های مزمن قرنیه دارند یا آن هایی که دارای اسکار قرنیه هستند، دیده می شود.



کراتیت قارچی

آناتومی

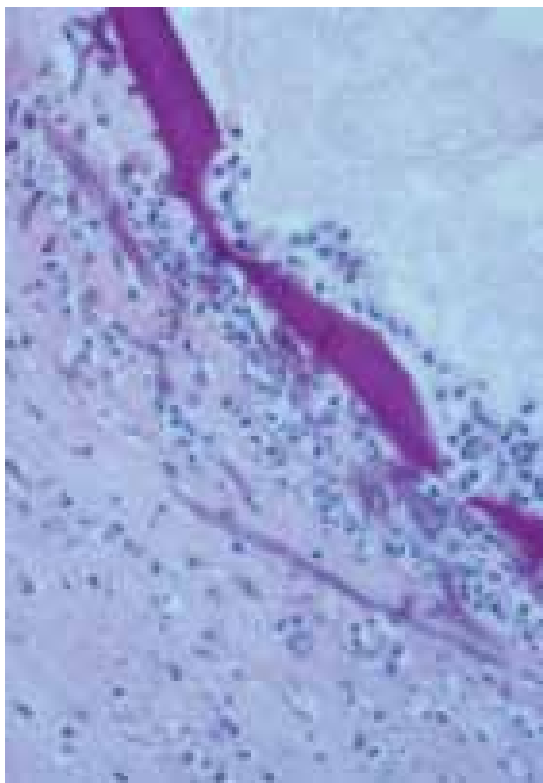
قرنیه یک ساختمان آناتومیک نازک و شفاف و نورگذر دارد که شامل یک پنجم قدامی چشم است و به لحاظ ساختمانی به سه قسمت تقسیم شده است: ۱- یک اپیتلیوم سطحی از سلول های اسکواموس مطبق غیرکراتینه که بر روی یک غشاء پایه ای (basal lamina) واقع شده که به غشاء Bowman's موسوم است. ۲- یک لایه استرومال از فیبریل های کلاژن، فیروپلاست ها (کراتوسیت ها)،

ساختمان منحصر به فرد چشم انسان و برخورد و مواجهه مستقیم آن با محیط، این عضو را در مقابل برخی از عوامل عفونی از جمله قارچ ها آسیب پذیر و حساس نموده است. دفاع های میزبان بر علیه این میکروارگانیسم ها هنگامی که از طریق سدهای آناتومیکال رخنه نمایند اغلب برای پیشگیری از کاهش بینایی و یا از دست دادن بینایی ناکافی است. بنابراین شناسایی و درمان به موقع میکروارگانیسم های درگیر کننده بسیار با اهمیت است. عفونت های قارچی چشم ناشی از ارگانیسم های کپکی معمولاً مربوط به تروماهای نفوذ کننده توسط اشیاء و وسایلی است که با مواد گیاهی آلوده شده باشند و از طریق قرنیه یا کره چشم و یا به وسیله گسترش و توسعه عفونت از سینوس های پاراناژال مجاور چشم به این عضو رسیده باشند. اندوفتالمیت و کوریوریتینیت قارچی معمولاً در نتیجه انتشار فونژمی قبلی (یا فونژمی پایدار) به بافت چشم است. گونه های کاندیدا شایع ترین علت اندوفتالمیت اندورژنوس هستند اگر چه عفونت اولیه توسط قارچ های دو شکلی ممکن است سبب عفونت و زخمی شدن کوریوریتینا شوند. پوشش لنزهای تماسی با کراتیت ایجاد شده بوسیله مخمرها، قارچ های رشته ای و گونه های آکانتامبا مرتبط است.

واژه های کلیدی: کراتومایکوزیس، قارچ های دیماتیاسئوس، کراتیت اولسراتیو، کراتیت عفونی، کراتیت قارچی

کراتیت

کراتیت معمولاً به علت قارچ های رشته ای و متعاقب



هایفی های قارچی در نمونه بیوپسی از قرنیه

اپیدمیولوژی

قارچ ها یکی از علل کراتیت در کشاورزان و افراد دیگری که در فضای خارج از اماکن به ویژه در نواحی گرمسیری کار می کنند و جراحات های چشمی دارند، می باشند. باغبانان و کارگرانی که در طراحی و محوطه سازی مناظر محیطی با استفاده از قیچی یا ماشین های چمن زنی کار می کنند و جراحات های چشمی مستمر دارند نیز در معرض خطر هستند. مخمرها به ویژه کاندیدا اغلب موجب عفونت قرنیه در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی می شوند. برش قرنیه (کراتوتومی) انکساری (Refractive Keratotomy) با کراتیت مرتبط است و ۵٪ این گونه موارد یک عامل قارچی داشته اند. همان طور که اقبال عمومی از این روش ها افزایش می یابد یک افزایش متناسب در کراتیت قارچی نیز در این جمعیت بیمارانی که از جهات دیگر سلامت هستند دیده می شود. بیمارانی که از لنز تماسی استفاده می کنند و بیمارانی که

موکوپروتئین ها و گلیکوپروتئین ها که ۹۰٪ ضخامت قرنیه را در بر می گیرد و ۳- یک اندوتلیوم مشتق شده از نورواکتودرم که در جهت اتاقک قدامی قرار گرفته و بر روی یک غشاء پایه به اسم غشاء Descemet's واقع است. پروسه های التهابی که قرنیه را درگیر می کند تحت عنوان "کراتیت" شناخته شده است. همانند پوست، اپیتلیوم دفاع اولیه و ابتدایی بر علیه پروسه های تهاجمی به قرنیه است و یک نقص در اپیتلیوم اغلب اولین حادثه ای است که اجازه می دهد که عفونت استقرار یابد. پاسخ التهابی منجر به انفیلتراسیون سلولار با تخریب کلاژن قرنیه، نازک شدن استروما و در موارد شدید سوراخ شدن قرنیه با نشست مایع زلالیه و خطر گسترش و توسعه داخل چشمی (اندوفتالمیت) می شود.

قارچ شناسی

فراوانی کلینیکی بیماری و عامل مسبب کراتیت قارچی تحت تاثیر نواحی جغرافیایی جمعیت مورد مطالعه قرار می گیرد. عفونت قارچی قرنیه به صورت بیشتر شایع در نواحی با آب و هوای گرم تر اتفاق می افتد، به عنوان مثال در جنوب فلوریدا ۳۵٪ موارد کراتیت مربوط به قارچ ها هستند و شایع ترین ایزوله کلینیکی فوزاریوم است. در مقابل در نیویورک ۱٪ از موارد کراتیت علت قارچی داشته اند و کاندیدا شایع ترین ایزوله کلینیکی است و به دنبال آن فوزاریوم و آسپرژیلوس قرار می گیرند. قارچ های دیماتیاسئوس از قارچ های شایع ساپروفیت خاک و گیاه هستند که بر اساس پیگمان سیاه آن ها در یک گروه مطالعه می شوند و این پیگمان سیاه رنگ در رنگ آمیزی های بافتی قابل مشاهده است. اعضا قارچ های دیماتیاسئوس که در کراتیت درگیر هستند شامل گونه های کورولاریا در نواحی گرم تر است. قارچ های دیماتیاسئوس ممکن است ۱۰ تا ۱۵ درصد تمام موارد کراتیت قارچی را به خود اختصاص دهند. کپک های فاقد پیگمان (هیالوهایفومایکوزیس) نیز موجب کراتیت می شوند و این ها شامل گونه های فوزاریوم، پنی سیلیوم مارنفتی، گونه های سدوسپوریوم، پسیلومایسس لیلاسینوس و گونه های آکرومونوم می باشند.

قرنیه مخروطی (Keratoconus) دارند که نیاز به استفاده از لنزهای تماسی دارند نیز در معرض خطر برای کراتیت قارچی می باشند، هر چند که این بیماران نوعاً جوان و سلامت هستند، هایپوکسی و اثر ساینده سطحی مربوط به لنزهای تماسی می تواند به اپیتلیوم قرنیه صدمه زده و بنابراین خطر کراتیت را افزایش دهد. سرانجام، هنگامی که بیماران مبتلا به کراتیت نسبت به آنتی بیوتیک های موضعی پاسخ نمی دهند، شاخص سوء ظن به قارچ ها به عنوان عامل عفونی مسبب افزایش می یابد.

پاتوژن

پاتوژن کراتیت قارچی عبارت از یک تهاجم فرصت طلب چشم آسیب دیده یا چشم تروماتیک توسط ماده آلی است. واکنش التهابی و تخریب بافتی در کراتیت قارچی به وسیله اجزاء سلولی آنتی ژنیک، مایکوتوکسین ها، و پروتئازها که به تهاجم استرومال عمقی تر کمک می کنند ایجاد می شود. پیشرفت کراتیت بسیار متغیر است و از یک زخم بدون درد (indolent) و آرام قرنیه در یک پوشنده لنز تماسی تا یک عفونت به سرعت مهاجم در نتیجه یک ترومای شدید و برخورد با ماده آلی فرق می کند. قارچ ها می توانند به استرومای قرنیه نفوذ کنند و به غشاء Descemet's آسیب زده و وارد اتاق قدامی شوند. تهاجم به داخل چشم (Intraocular) با کاهش بینایی خفیف ترین پیامد و عاقبت کراتیت قارچی است.

تظاهرات کلینیکی

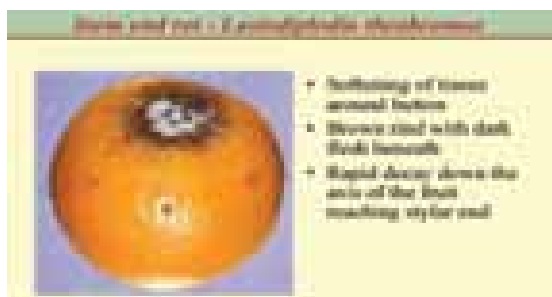
علائم کراتیت شامل درد چشم، قرمزی، کاهش بینایی، فتوفوبی، اشک ریزش و ترشح از چشم است. در معاینه چشم (Gross Examination) به نظر می رسد که به چشم تزریق شده است و قرنیه ممکن است یک کدورت قابل توجهی داشته باشد، از دست دادن جلا و درخشش و یا یک ناحیه از کدر شدگی (Opacification) را نشان می دهد. یک ترشح چرکی مخاطی ممکن است وجود داشته باشد، پلک ها ممکن است اریتماتوس و ادماتوز باشند و بلغاروسپاسم و واکنشی (اسپاسم عضله مدور پلک های چشم) ممکن است وجود داشته باشد.

آزمایش چشمی با استفاده از میکروسکوپ چشم پزشکی (Slit Lamp biomicroscopy) اولسراسیون های بیضوی کوچک را با یک ناحیه وسیع از انفیلترای استرومال و ادم نشان می دهد. این یافته بیومیکروسکوپی می تواند مشابه کراتیتی باشد که بوسیله کوکسی های گرم مثبت ایجاد می شود. در کراتیت قارچی پیشرفته قرنیه سفید می شود (مشابه کراتیت باکتریال) و پرفوراسیون قرنیه از طریق نکروز و اولسراسیون ممکن است حاصل شود. اندوفتالمیت می تواند عاقبت پرفوراسیون و تهاجم داخل چشمی باشد. نشانه های اولیه کراتیت که با Slit Lamp biomicroscopy دیده می شود شامل انفیلترای گرانولار ظریف تا خشن در استرومای قدامی، انشعاب پر (کرک) مانند (feathery) قارچ ها به داخل استرومای قرنیه و سلول های التهابی و پروتئین ها در مایع زلالیه است. اگر چه این نشانه های اولیه در کراتیت های قارچی علایمی عمومی است، شناسایی این اشکال بوسیله افتالمولوژیست باید شاخص شک و تردید به یک علت قارچی را افزایش دهد. علایم دیررس تر شامل یک حلقه ایمنی (Immune Ring) است که می تواند به صورت مرکزی (فوکال) در استرومای قرنیه در اطراف ناحیه عفونت یا لزیون های اقماری و یا اطراف یک پلاک اندوتلیال شکل بگیرد. اشکال بیومیکروسکوپی که خوبی با یافته های هیستولوژیک همبستگی نشان می دهد: هافیه های قارچ های رشته ای تمایل دارند که در سطح لایه استرومال ارگانیزه شوند و سلول های التهابی به طرف ارگانسم مهاجرت نمایند.

تشخیص

تشخیص باید با کشت های تراشه های قرنیه دنبال شود. بیوپسی معمولاً در بیمارانی که در آن ها درمان ضد باکتریال تجربی موفقیت آمیز نبوده است و تشخیص میکروبیولوژیک بنا نشده است در نظر گرفته می شود. برای تشخیص قارچ های غیر از آسپرژیلوس کمک مایکولوژیست مجرب ضروری است. قارچ ها به وسیله رنگ آمیزی های استاندارد بافتی به آسانی قابل رویت هستند. رنگ آمیزی Fontana-Masson برای

بدتری پیدا نماید. بیماران مبتلا بین یک تا ۲۱ روز بعد از شروع عفونت به پزشک مراجعه می کنند که البته این مسئله به فاکتورهایی نظیر نوع ارگانیزم مسئول عفونت، مقدار ضربه و میزان تلقیح میکروبی و وضعیت ایمنی فرد بستگی دارد. معمولا بیماران با تاریخچه ۵ تا ۱۰ روزه از درد، فتوفوبی، اشک ریزش و احساس جسم خارجی در چشم مبتلا مراجعه می کنند. به طور کلی کراتیت قارچی مربوط به قارچ های دیماتیاسئوس از نظر پیشروی در درجه کند و آهسته قرار می گیرند و در مقایسه با کراتیت های ناشی از ارگانیزم های مهاجم تر، سیر بیماری چندین هفته طول می کشد. یکی از این قارچ ها به نام *Botryodiplodia theobromae* یک فرم بسیار شدید در مقایسه با کراتیت فوزاریومی ایجاد می کند. *Botryodiplodia theobromae* یا *Lasiodiplodia theobromae* که نام مترادف آن است یک قارچ پاتوژن گیاهی است که به گیاهان متنوعی حمله می کند و عامل بیماری در مرکبات در زمان پس از برداشت است. در انسان، از عوامل نادر کراتیت قارچی، لرزون های ناخن و عفونت بافت زیرجلدی است.



لکه نرم سفید قارچی با حاشیه قهوه ای در پرتقال



کونیدیای لازودیپلودیا تئوبرومه

آشکارسازی قارچ های دیماتیاسئوس مفید است زیرا این رنگ ملانین را در دیواره این قارچ ها آشکار می سازد. اکثر قارچ ها در کشت در طول ۲ تا ۷ روز قابل مشاهده خواهند بود اما برای شناسایی قطعی آن ها ممکن است به چند هفته زمان نیاز داشته باشیم.

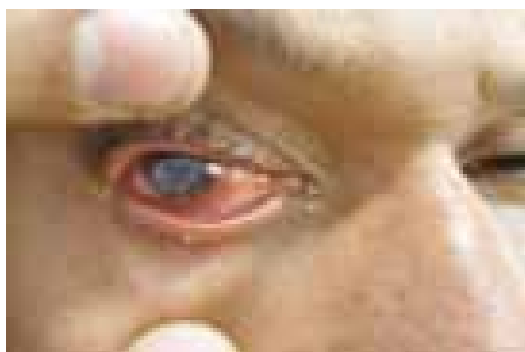
کراتیت قارچی ناشی از قارچ های دیماتیاسئوس

کراتیت قارچی یا کراتومایکوزیس یک عفونت قارچی تهدید کننده موضعی بالقوه نسج قرنیه چشم است. قارچ ها مسئول ۶ تا ۵۳ درصد موارد کراتیت اولسراتیو می باشند. بیش از ۷۰ گونه به عنوان عوامل مسبب کراتیت قارچی شناخته شده اند. قارچ های دیماتیاسئوس بعد از گونه های فوزاریوم و اسپریلوس در بین شایع ترین عوامل اتیولوژیک قرار دارند. کراتیت قارچی دارای انتشار جهانی است اما به صورت بیشتر شایع در نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری دیده می شوند. نسبت بزرگی از افراد گرفتار را کشاورزان و افرادی که در مشاغل خارج از ساختمانی به کار مشغول می باشند تشکیل می دهند و اختلاف فصلی در بروز و شیوع بیماری در اکثر مطالعات دیده می شود و معمولا حداکثر بروز در موسم برداشت محصولات کشاورزی رخ می دهد. بیماری (در اثر قارچ های رشته ای) در مردان بیشتر مشاهده می شود. به نظر می رسد که ترومای کوچک در بسیاری موارد به عنوان مهم ترین عامل مستعد کننده وجود داشته باشد. مواد گیاهی شامل شاخه ها و یا برگ ها (یا اشیاء و ابزار آلاتی که در تماس با خاک یا گیاهان هستند) اغلب اوقات نقش تعیین کننده ای دارند. از آنجا که بیشتر قارچ ها در ارتباط با گیاهان هستند، جراحت های ناشی از این ها یک راه کاشت مستقیم را که منجر به عفونت می شود فراهم می کنند. سایر مکانیزم های تروما نظیر سائیدگی که به وسیله لنزهای تماسی حاصل می شود و یا دستکاری های جراحی نیز می توانند به طور غیر مستقیم از طریق از آسیب به اپیتلیوم قرنیه (به طوری که یکپارچگی اپیتلیوم از بین برود) به کراتیت قارچی منجر شوند.

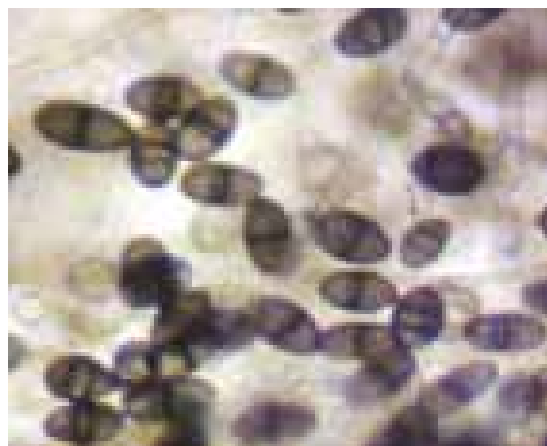
استفاده از عوامل آنتی باکتریال یا کورتیکوسروئیدهای موضعی اعم از این که به صورت سیستمیک و یا موضعی مصرف شده باشند زمینه را برای کراتیت قارچی مستعد می کنند و یا اینکه کمک می کنند که موارد شناخته نشده پیامد

پریودیک اسید شیف، گوموری متنامین سیلور یا لاکتوفنل کاتن بلو انجام می گیرد. در اکثر موارد کراتیت های مربوط به قارچ های دیماتیاستوس عناصر قارچی پیگمانته مشاهده می شوند. کشت ها نتیجه آزمایش مستقیم میکروسکوپی را تایید می کنند. محیط های کشت به کار رفته برای کراتیت عفونی سابورودکستروز آگار با و بدون مواد ضد باکتری (و انکوباسیون در دمای ۲۵ درجه)، ژلوز خوندار (در دو سری انکوباسیون در دمای ۲۵ و ۳۷ درجه)، آگار شکلاتی و محیط مایعی مثل آبگوشت تایوگلیکولات است. احتمال آلوده شدن محیط های کشت با عوامل قارچی آلوده کننده را باید مد نظر قرار داد. ایزوله های با ارزش و قابل توجه آن هایی خواهند بود که بر روی خطوط تلقیح رشد کرده باشند و نیز آن هایی که در بیش از یک پلیت رشد کرده باشند و از طرف دیگر همبستگی نتایج کشت با نتایج آزمایش میکروسکوپی باید مورد بررسی قرار گیرد.

فراوان ترین عامل دیماتیاستوس مربوط به کراتیت شامل گونه های کورولاریا، آلترناریا، بایولاریس و *Botryodiplodia theobromae* می باشند. از راه های تشخیصی دیگر، هیستوپاتولوژی می باشد که در یک مطالعه در مقایسه با کشت دارای ۸۶ درصد حساسیت بوده است و حتی در مواردی که نتیجه کشت منفی بوده نتیجه هیستوپاتولوژی مثبت بوده است. روش آزمایش به کمک میکروسکوپ الکترونی نیز از گزینه های دیگر تشخیصی است.



بعد از بیحسی موضعی با کمک لیگنوکائین ۴٪ و با کمک چاقوی جراحی برای کاتاراکت از قاعده و حاشیه ضایعه نمونه برداری شده لام گرم و پتاس و کشت تهیه می شود.



کونیدیای لازبودیپلودیا تنوبرومه

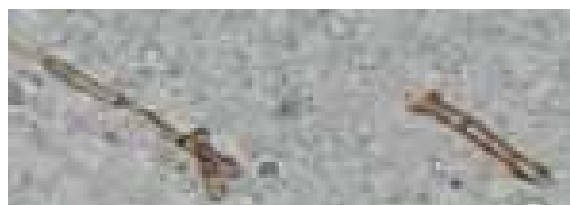
زخم کراتیت قارچی در مقایسه با کراتیت باکتریایی پیشرفت آهسته تری دارد و معمولاً قسمت مرکزی قرنیه را درگیر می کند، قاعده زخم به طور معمول خشک است و پایه خاکستری یا سفید رنگ داشته و حاشیه های آن برجسته و ضخیم شده است. ارتشاح خطی با بافت پر مانند (که تشکیل شده از سلول های التهابی ارتشاحی) ممکن است از حاشیه زخم به صورت شعاعی دیده شوند و لزیون های اقماری را تشکیل دهند. ارتشاح حلقه ای و هایپوپایون (hypopyon) نیز ممکن است دیده شود. یک (ارتشاح قرنیه ای) پیگمانتاسیون قهوه ای رنگ ماکروسکوپی در موارد مربوط به قارچ های دیماتیاستوس دیده می شود. به صورت غیر معمول تنها یافته اولیه آبه داخل استرومایی بدون زخم می باشد. علی رغم یافته های فوق، تشخیص کلینیکال کراتیت قارچی و باکتریال از یکدیگر مشکل است. به همین دلیل و به علت پتانسیل گسترش عوارض مربوط به تهدید موضعی مثل اندوفتالمیت، تشخیص سریع تحت راهنمایی افتالمولوژیست و شروع به موقع درمان الزامی و اساسی است. بهترین راهکار تشخیصی به دست آوردن تراشه هایی از پایه و حاشیه زخم با استفاده از اسپاچول یا تیغ جراحی جهت انجام آزمایش مستقیم میکروسکوپی و کشت است. اگر مواد به اندازه کافی به دست نیاید یک نمونه بیوپسی از قرنیه می تواند برای آزمایش هیستولوژی و کشت تهیه شود. آزمایش مستقیم میکروسکوپی با کمک پتاس ۱۰ تا ۲۰ درصد و یا به کمک کالکوفلور سفید، گیمسا،



اسلاید کالچر انجام شده از کشت فونسکا پدروزوئی
(رنگ آمیزی لاکتوفنل کاتن بلو)



فونسکا پدروزوئی شایع ترین عامل کروموبلاستومایکوز
جلدی و از عوامل نادر کراتیت است.



هایفی های پیگمانته مربوط به یک قارچ فتوئید



هایفی های پیگمانته مربوط به یک قارچ فتوئید



هایفی های پیگمانته مربوط به یک قارچ فتوئید

درمان

مدیریت درمان کراتیت قارچی یک راهکار طبی و جراحی را طلب می کند. دبیریدمان، ساده ترین مداخله جراحی است که ارگانیسم های عامل عفونت و مواد نکروزه را برداشت می کند و یک زخم پاکسازی شده بر جای می گذارد و به این ترتیب نفوذ عوامل ضد قارچی را افزایش می دهد. تکرار دبیریدمان در بیماران، فرد به فرد فرق می کند و میزان آن از هر ۱ تا ۲ روز تا به صورت هفتگی یا دو هفته یکبار متفاوت خواهد بود. به طور غالب راهکارهای دیگر جراحی شامل کراتوپلاستی و روش های فلیپ (flap) ملتحمه ای انجام می گیرند.

داروهای ضد قارچی عموماً به صورت موضعی استعمال می شوند و درمان سیستمیک نیز گاهی کاربرد پیدا می کند. به دلیل اینکه اکثر این عوامل دارای سمیت موضعی هستند به ندرت به صورت تزریق داخل ملتحمه مورد استفاده قرار می گیرند. در طول فاز حاد بیماری داروها به صورت ساعتی تجویز می شوند و همزمان با بروز شواهدی از بهبودی از میزان و فراوانی آن ها کاسته می شود. داروهای پلی ین (ناتامایسین و آمفوتریسین B) از جمله رایج ترین داروهایی هستند که مورد استفاده قرار می گیرند. محلول ۵٪ ناتامایسین تنها داروی ضد قارچی موضعی است که در ایالات متحده در دسترس می باشد و به عنوان اولین درمان انتخابی برای کراتیت قارچی در نظر گرفته می شود. نفوذ ناتامایسین به بافت های چشمی ضعیف است و بنابراین برای درمان عفونت های عمقی چشم ترجیح داده نمی شود.

خوراکی در درمان کراتیت ناشی از آسپرگیلوس موثر است اما حلالیت ضعیف آن در آب کاربرد آن را در استفاده موضعی به تنهایی مورد ملاحظه قرار می دهد. در درمان کراتیت های ناشی از قارچ های دیماتیاسئوس توسط ایتراکونازول تجربیات اندکی وجود دارد. استعمال سیستمیک فلوکونازول دارای نفوذ چشمی بسیار خوبی از جمله به داخل نسج قرنیه است اما مشکلی که وجود دارد این است که این دارو فعالیت ضد قارچی کمی در مقابل قارچ های دیماتیاسئوس (در عفونت های چشمی) دارد. استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی به عنوان داروهای یاور برای پیشگیری از التهاب و اسکار مربوط به آن مورد مناقشه است اما بر روی این مطلب که آن ها نباید تا زمانی که عفونت تحت کنترل درآمده مصرف نشوند توافق وجود دارد، هرگز نباید کورتیکواستروئیدها را بدون مصرف همزمان داروهای ضد قارچی به کار گرفت.

تجویز قطره آمفوتریسین B (با غلظت یک دهم درصد تا یک درصد) می تواند از طریق تزریق وریدی به کار گرفته شود. غلظت های بیش از سه دهم درصد معمولاً خوب تحمل نمی شوند. در موارد نقص و نارسایی درمان با ناتامیسین از آمفوتریسین B به تنهایی و یا در ترکیب با ۵ فلوروسایتوزین یا به همراه یک آزول استفاده می شود.

کیتیک ترکیبات آزول در موارد ابتلاء عمقی چشم مفید شناخته نشده است. میکونازول چه در حالتی که به صورت موضعی (محلول ۱۰mg/ml) تجویز شده باشد یا به صورت تزریق داخل ملتحمه ای (روزانه ۱۰ میلی گرم) به خوبی تحمل می شود. نفوذ کتوکونازول به قرنیه بعد از مصرف خوراکی خوب است و ترکیب خوراکی (۶۰۰mg/d) و موضعی (۱٪) در درمان کراتیت ناشی از کوروولاریا موثر بوده است. کتوکونازول خوراکی به اضافه میکونازول موضعی به عنوان اولین خط درمانی برای کراتیت قارچی می تواند مطرح باشد. ایتراکونازول

References

1- Clinical Mycology, Elias J. Anaissie, CHURCHILL LIVINGSTONE, 2009.