

***Geotrichum candidum*'un Sebep Olduğu Bir Mandibular Osteomyelit Olgusu[†]**

A Case of Mandibular Osteomyelitis Caused by Geotrichum candidum

Dilşah Başkol ©
Deniz Akyol ©
Meltem Işıkgöz Taşbakan ©
Dilek Yeşim Metin ©
Tansu Yamazhan ©
Oğuz Reşat Sipahi ©
Hüsnü Pullukçu ©

Öz

Geotrichum maya benzeri bir mantar olup Endomycetaceae ailesinde yer almaktadır. Bronş, akciğer, ağız ve bağırsaklardan izole edilebilir, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda invaziv hastalık yapabilir. Bu yazıda, 61 yaşında yanakta şişlik ve ağız içine akıntı şikayetleriyle başvuran, oral antibiyotikler ile yanıt sağlanamayan, doku örneğinde Geotrichum candidum üreyen bir mandibular osteomyelit olgusu bildirilmiştir. Olgu ampirik tigesiklin ve piperasilin/tazobaktam almış ancak yarar görmemiştir. Doku kültüründe üreyen G.candidum'un duyarlılık testinde azol grubu antifungallerde düşük minimum inhibitör konsantrasyon değerleri saptanmıştır. Vorikonazol başlanan hastada kolestaz enzim seviyelerinin artması nedeniyle, tedavi per-oral posakonazol olarak değiştirilmiştir. Tedavinin dördüncü hafta kontrolünde klinik ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır. Antifungal tedavi ile izleminin dördüncü ayında Enterococcus avium'a bağlı olarak gelişen nekrotizan fasiit nedeniyle kaybedilmiştir. Antibiyotiklerle düzelmeyen osteomyelitlerde, mantarlar etken olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: *Geotrichum candidum*, osteomyelit, posakonazol, vorikonazol

ABSTRACT

Geotrichum is a genus of yeast-like fungi of the family Endomycetaceae. It can be isolated from the bronchi, lungs, mouth and the intestinal tract, especially causing invasive disease in immunocompromised patients. Herein, an 61 year old case of mandibular osteomyelitis admitted with swelling on the left cheek and discharge into the mouth and unresponsive to oral antibiotics with Geotrichum candidum growth in tissue culture was reported. He was treated tigecycline and piperacillin/tazobactam empirically without any improvement. G.candidum susceptibility testing revealed low minimum inhibitory concentration values against azole group antifungals. Voriconazole treatment was changed to oral posaconazole due to detection of elevated levels of cholestasis enzyme levels. Clinical and radiological improvement were achieved after four weeks of treatment. The patient died due to necrotizing fasciitis caused by Enterococcus avium in the fourth month of follow-up with antifungal treatment. In osteomyelitis which does not improve with antibiotics, fungi should be considered as an etiological agent.

Keywords: *Geotrichum candidum*, osteomyelitis, posaconazole, voriconazole

Alındığı tarih: 29.04.2019
Kabul tarihi: 19.07.2019
Yayın tarihi: 30.08.2019

Deniz Akyol
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
✉ denizakyol416@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1644-6248

D. Başkol 0000-0001-5910-5227
M. I. Taşbakan 0000-0002-4689-720X
T. Yamazhan 0000-0001-5950-0702
O. R. Sipahi 0000-0002-1243-2746
H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye

D. Y. Metin 0000-0002-7282-5031
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye

[†]7. Türkiye EKMUD Bilimsel
Platformu'nda sunulmuştur. PS-035
(3-7 Nisan 2019 Antalya)



GİRİŞ

Osteomyelit, mikroorganizmalarla enfekte kemiğin neden olduğu klinik durumu tanımlamak için kullanılır. Osteomyelitte en sık *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar etken olarak görülmektedir. Daha az sıklıkta streptokoklar, enterokoklar, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp. ve anaeroplara (*Fingoldia* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* grubu) neden olmaktadır. Nadiren mantarlar (dimorfik mantarlar, *Candida* türleri) da etken olabilmektedir. Mantarlara bağlı osteomyelitlerin çoğu hematogen kaynaklı olmasına karşın, travma sonrası subkutan enfeksiyon ve osteomyelitler de gelişebilir⁽³⁾.

Geotrichum candidum, *Saccharomyces* sınıfından bir mantardır. Normal flora elemanıdır ve akciğer, barsak, kan, ağız, deri ve vajinal örneklerden izole edilebilir. 25°C'de yaklaşık dört günde beyaz, nemli, kolayca kaldırılabilen maya benzeri koloniler oluşturur. Nadiren karşılaşılan bu etkenin enfeksiyonlardaki rolü henüz net olarak açıklanamamıştır. Ciddi immün yetmezlikli, özellikle hematolojik maligniteli olgularda enfeksiyona yol açabildiği bildirilmektedir^(7,10). Bu yazıda, ulaşılabildiği kadarıyla literatürdeki ilk olarak bildirilen *G.candidum* etken olduğu mandibular osteomyelit olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Prostat adenokanserine bağlı vertebral kemik metastazları nedeni ile üç yıldır zolendronik asit tedavisi alan 61 yaşındaki olgu, üç ay önce sol yanakta başlayan şişlik ve ağız içine akıntı şikayetleriyle kulak burun boğaz (KBB) bölümüne başvurmuştur. Hastaya oral yoldan siprofloksasin, klindamisin ve amoksisilin/klavulanik asit tedavisi başlanmıştır. Şikayetleri geçmeyen hastanın maksillofasial bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sol bukkal, submandibular, parotis ve parafarengial alanda birbirleriyle ilişkili abse formasyonları gözlenmiştir. Mandibular kemikten ponksiyon ile örnek alınmış ve

ardından tigesiklin tedavisi başlanmıştır. Hastanın mandibular manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mandibula sol yarıda osteonekroz ve osteonekrozun enfeksiyon ile komplike olması sonucu sol mastikatör boşluk infratemporal fossa bukkal alan ve temporal kas trasesinde apse ile uyumlu koleksiyonlar izlenmiştir. Takibinde C-reaktif protein (CRP) regresyonuna rağmen ağız içine pürülan akıntısı devam eden hastanın protrombin zamanında uzama olması üzerine tedavi piperasilin/tazobaktam ile değiştirilmiştir. Piperasilin/tazobaktam tedavisine dört hafta devam edilmiştir. Tedavinin birinci ayında akıntının devam etmesi üzerine çekilen kontrol BT görüntülemesinde absede minimal regresyon görülen hastadan mandibular kemik biyopsisi alınarak patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Örneğin histopatolojik değerlendirmesi sırasında mantar elemanları görülmesi üzerine, hasta polikliniğimize yönlendirilmiştir.

Poliklinik bakışı sırasında sol mandibular bölgede şişlik ve çene hareketlerinde belirgin kısıtlılık saptanmış, diğer sistem muayeneleri olağan olarak değerlendirilmiştir. Hastanın ateşi 36.9°C, arteriyel tansiyonu 135/85 mmHg, kardiyak nabızı 65/dakika bulunmuştur. Tetkiklerinde CRP değeri 1.03 mg/dL (0-0,5), lökosit $9.39 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak belirlenmiş, periferik yaymada lenfomonositoz hakimiyeti görülmüştür. Kulak burun boğaz konsültasyonu sonrası debridman yapılan olgudan alınan doku örneklerinin kanlı agar (35°C), EMB agar (35°C) ve Sabouraud dekstrozar (26°C ve 35°C), besiyerlerinde yapılan kültürlerinde maya mantarı, *Streptococcus parasanguinis*, *Escherichia coli* üremesi olmuştur. Maya mantarı MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile tür düzeyinde *Geotrichum candidum/klabahni* olarak tanımlanmış ve etkene CLSI M27A3 kılavuzuna göre mikrodilüsyon temelli antifungal duyarlılık testi yapılmıştır⁽⁵⁾. Bu tür için henüz tanımlanmış direnç sınır değerleri olmadığı için, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri düşük bulunan flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazolün etkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine, vorikonazol 2x6 mg/kg/gün yükleme dozunun ardından 2x4 mg/kg/gün idame ve intravenöz seftriakson 2x1 gr/gün tedavileri başlanmıştır.

Diş hekimine oral bakı için yönlendirilen hastanın çürük nedeniyle dört adet dişi çekilmiştir. Alınan diş örnekleri steril tüp içinde bakteriyoloji ve mikoloji laboratuvarlarına gönderilmiştir. Çekilen dişlerin diş eti ile temas eden yerindeki doku kalıntıları ve diş kökü besiyerlerinin en az üç yerine batırma şeklinde temas ettirilmiş ve her besiyerinde (kanlı agar, EMB agar, iki adet SDA agar) bir adet diş kalacak şekilde yerleştirilmiştir. Mikolojik incelemede üreyen maya mantarı, MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile yine *Geotrichum candidum* / *klebahnii* olarak tanımlanmıştır. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazole duyarlılığının, doku biyopsi örneği ile benzer şekilde olduğu saptanmıştır. İntravenöz vorikonazol tedavisinin yirminci gününde çene hareketleri daha serbestleşen ve ağız açıklığı artan hastanın gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) değerleri yükselmiştir. Bu nedenle vorikonazol tedavisi kesilerek hastaya per-oral posakonazol 2x200 mg/gün yükleme dozunun ardından 1x300 mg/gün idame tedavisine geçilmiştir. İzlemde ateş yüksekliği olmayan hastadan kan kültürü alınmamıştır ve hastaya ekokardiyografi (EKO) yapılmamıştır. Antifungal tedavinin birinci ayında kontrol MRG yapılmış, iyiye gidış gözlenmesi üzerine kontrol için polikliniğe çağırılarak taburcu edilmiştir. Antifungal tedavinin birinci ayında çekilen kontrol MRG'de sol temporal fossa, sol bukkal yağlı alan, mastikatör boşluk, infratemporal fossa düzeyinde tariflenen abse formasyonlarında takip sürecinde tama yakın regresyon, mandibula sol ramusunda osteomyelit ile uyumlu bir önceki tetkik ile stabil sinyal değişikliği izlenmiştir. Posakonazol oral tedavisine devam edilen hastanın takipte şikayetlerinin gerilediği, ağız yoluyla beslenmenin arttığı gözlenmiştir. Bu süreçte, hastadan bilgilerinin kullanımı için onam alınmıştır.

Olgunun per-oral tedavisine devam edilmiştir. Üç ay antifungal tedavi ile sorunsuz takip edilen olgunun dördüncü ayında çeneden boyun ve göğüs ön duvarına yayılan nekrotizan enfeksiyon gelişmiştir. Debridman uygulanan olgu genel durum bozukluğu nedeniyle yirmi gün yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Bu dönemde alınan doku kültürlerinde

Enterococcus avium üremiş, teikoplanin ve lipozomal amfoterisin B tedavileri almış ancak septik şok nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Çene osteomyelitleri hematojen yolla olabileceği gibi odontojenik enfeksiyonun yayılması ile de oluşabilir. Primer kortikal plakları ince ve vasküler dokulardan nispeten zayıf oluşu nedeni ile mandibula, osteomyelite karşı maksilladan daha duyarlıdır⁽¹⁵⁾. Şiddetli mandibular ağrı, çene osteomyelitinin yaygın bir semptomudur ve etkilenen tarafta anestezi veya hipoestezi ile birlikte olabilir. Uzun süreli durumlarda mandibular trismus gelişebilir.

Çene osteomyelitinin klinik bir varyantı Garre'nin kronik sklerozan osteomyeliti veya proliferatif periostitidir⁽²⁰⁾. Aktinomikoz ve radyasyon nekrozu bu çene osteomyelit formunun iki yaygın nedenidir^(15,19). Osteonekroz (kemiğin avasküler nekrozu) genelde steroid, bifosfonat kullanımı veya radyasyon ile ilişkilidir. Çene osteomyeliti için risk faktörleri kronik sistemik hastalık, kemiğin vaskülaritesindeki değişiklikler, diyabet, malignite, malnütrisyon, akut ve kronik anemi, osteopetroz, intravenöz madde bağımlılığı, HIV enfeksiyonu gibi konakçı savunma mekanizmalarını bozan durumlar sayılabilir⁽⁸⁾. Mandibular osteomyelite en sık rastlanan mikroorganizmalar bakterilerdir; ancak, nadiren mantarlar da etken olabilir. *Mucor* ve *Aspergillus* türleri yaygın olarak maksillada enfeksiyona yol açarlar, nadiren mandibular tutulum da bildirilmiştir^(9,16).

Osteomyelitinin tedavi yönetimi, ilgili kemik dokunun ve nekrotik materyalin cerrahi debridmanı ve enfeksiyonun eradikasyonu için uygun antimikrobiyal tedavinin verilmesinden oluşur. Mikrobiyolojik örnekleme tedavinin yönlendirilmesinde çok önemlidir. Alınan doku örnekleri bakteriyoloji, mikoloji ve mikobakteriyoloji laboratuvarlarına mutlaka gönderilmelidir. Bizim olgumuzda da ilk planda gerekli mikrobiyolojik tetkikler yapılamadığı için uygun tedavinin başlanması gecikmiştir.

Antimikrobiyal tedavi, enfekte nekrotik kemiğin tedavi edilmesi için tek başına yeterli etkinlikte değildir. Ayrıca, vaskülarizasyon yetersizliği olan veya travma ile ilişkili skarı olan hastalarda kemiğe antimikrobiyal tedavinin geçişi güvenilmez olabilir⁽¹⁷⁾. Bu bağlamda olgumuzda da yapılan drenaj ve uygun debridman çok faydalı olmaktadır.

Özellikle *G.candidum* hematolojik maligniteli (kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi), nötropenik, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve HIV gibi enfeksiyonlarda nadiren de olsa etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca bir çalışmada immünsupresif olmayan bireylerin oral florasında % 2.8 bulunurken, eşlik eden diyabetes mellitus, kronik lenfositer lösemi gibi hastalıkları olanlarda bu oran % 6.3 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada 20 yıllık bir süreçteki oral geotrikozis olguları incelenmiş ve en sık eşlik eden hastalık diyabetes mellitus olarak görülmüştür⁽⁴⁾. Gıda sektöründe peynir üretiminde kullanıldığı bilinen bu mantarın gıda ilişkili enfeksiyonu ise net tanımlanmış değildir. Vasei ve Imanieh⁽²¹⁾ bu etken ile duodenal invazyon bildirmiştir. Ayrıca *Geotrichum* spp. enfektif endokardit etkeni olarak birçok olguda gösterilmiştir^(2,13,14). HIV pozitif bir olguda gingiva örneklemeinde *G.candidum* görülmüş, antifungal duyarlılık çalışılmamış, nistatin tedavisi ile üç ay sonra oral eritematöz lezyonların düzeldiği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bizim olgumuz yaygın kemik metastazlı malignitesi olan bir hasta olup ağız hijyeni kötüydü ve diş çürükleri mevcuttu. Olgumuzda *G.candidum* ilişkili bunlara ek epidemiyolojik bir özellik saptanmamıştır.

Literatürde *G.candidum*'a karşı antimikrobiyal ajanların aktivitesi hakkında çok az veri bulunmaktadır⁽¹¹⁾. Vorikonazolün *G.candidum* için azol grubu ilaçlardan en düşük MİK değerine sahip olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Tedavi rejimi net olarak belirlenmemiştir ancak amfoterisin B deoksikolat ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonları en çok uygulandığı bildirilen tedavilerdir^(1,12,18). Ancak, spesifik tedavinin antifungal duyarlılığına göre düzenlenmesi bu ciddi enfeksiyon için daha doğru olacaktır. Sfakianakis ve ark.⁽¹²⁾, 2007 yılında yayınladığı *G.candidum* ile gelişen invaziv kutanöz

enfeksiyon olgusunda antifungal duyarlılık çalışılmış, MİK değerlerine bakılmış ve dört hafta intravenöz lipozomal amfoterisin B ve altı hafta oral vorikanozol ile tedavi edilmiştir. Akut lenfoblastik lösemili dört yaşında bir kız çocukta görülen *G.candidum* septisemisi belirtilen olgu raporunda amfoterisin B'ye duyarlı, flusitozin dirençli görülmüştür⁽¹²⁾. Bizim olgumuzda iki defa doku örnekleme yapılmış olup her ikisinde de antifungal duyarlılığı çalışılmış ve azol grubu antifungallere duyarlı saptanmıştır.

Bu olgu antibiyotiklere yanıt vermeyen osteomyelitlerde, özellikle mandibular tutulumda, etken olarak mantarları da düşünmek gerektiğini göstermek amacıyla bildirilmiştir. Olgunun tedavi yönetiminde, uygun örnekleme yapılmamış olmakla birlikte, başlangıçta geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmıştır. Antibiyotiklere yanıtız hastalarda fungal enfeksiyonların olabileceği de akılda tutulmalıdır. Uluslararası veri tabanları (PubMed, Google Scholar, Web of Science) taranarak *G.candidum* nedenli enfeksiyonlar incelendiğinde, temel olarak pulmoner, bronkopulmoner, daha nadir olarak da kutanöz, oral ve dissemine enfeksiyonların tartışıldığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle olgumuzun mandibula osteomyelitinde *G.candidum*'un etken olarak gösterildiği literatürdeki ilk olgu olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Andre N, Coze C, Gentet JC, Perez R, Bernard JL. *Geotrichum candidum* septicemia in a child with hepatoblastoma. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1): 86-7.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000107293.89025.a8>
2. Arnold AG, Gribbin B, De Leval M, Macartney F, Slack M. *Trichosporon capitatum* causing recurrent fungal endocarditis. *Thorax*. 1981;36(6):478-80.
<https://doi.org/10.1136/thx.36.6.478>
3. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. "Mandell,

- Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases", 8. baskı, s.1318-20 (2015).
4. Bonifaz A, Vázquez-González D, Macías B ve ark. Oral geotrichosis: report of 12 cases. *J Oral Sci.* 2010;52(3):477-83.
<https://doi.org/10.2334/josnurd.52.477>
 5. Clinical and Laboratory Standarts Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, CLSI document M27-A3. 2008, 3rd ed. Clinical and Laboratory StandardsInstitute, Wayne, PA.
 6. Heinic GS, Greenspan D, MacPhail LA, Greenspan JS. Oral *Geotrichum candidum* infection associated with HIV infection. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(6):726-8.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90019-M](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90019-M)
 7. Howell SA, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. "Versalovic J, Caroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds): Manual of Clinical Microbiology, 10. baskı" kitabında s.2-29, ASM press, Washington (2011).
 8. Koorbusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(2):149-154.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90373-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90373-X)
 9. Lador N, Polacheck I, Gural A, Sanatski E, Garfunkel A. A trifungal infection of the mandible: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(4):451-6.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.022>
 10. Larone DH. Medically Important Fungi: A Guide to Identification, 5. baskı, ASM press, Washington (2011)
<https://doi.org/10.1128/9781555816605>
 11. Nenoff P, Oswald U, Haustein UF. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. *Mycoses.* 1999;42(11-12):629-39.
<https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.1999.00510.x>
 12. Ng KP, Soo-Hoo TS, Koh MT, Kwan PW. Disseminated *Geotrichum* infection. *Med J Malaysia.* 1994;49(4):424-6.
 13. Oscar VT, Teresita CR, Alfredo BA et al. Polymicrobial endocarditis by *Geotrichum penicilliatum*, *Cryptococcus albidus* and *Staphylococcus epidermidis* in a girl. *Acta Pediátr Méx.* 2001;22(1):406-10.
 14. Polacheck I, Salkin IF, Kitzes-Cohen R, Raz R. Endocarditis caused by *Blastoschizomyces capitatus* and taxonomic review of the genus. *J Clin Microbiol.* 1992;30(9):2318-22.
 15. Prasad KC, Prasad SC, Mouli N, Agarwal S. Osteomyelitis in the head and neck. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(2):194-205.
<https://doi.org/10.1080/00016480600818054>
 16. Sandhu S, Kaur T. Aspergillosis: a rare case of secondary delayed mandibular involvement. *Quintessence Int.* 2003;34(2):139-42.
 17. Schmitt SK. Osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):325-38.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.010>
 18. Sfakianakis A, Krasagakis K, Stefanidou M, et al. Invasive cutaneous infection with *Geotrichum candidum*: sequential treatment with amphotericin B and voriconazole. *Med Mycol.* 2007;45(1):81-4.
<https://doi.org/10.1080/13693780600939948>
 19. Sharkawy AA. Cervicofacial actinomycosis and mandibular osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(2):543-56.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.03.007>
 20. Tong AC, Ng IO, Yeung KM. Osteomyelitis with proliferative periostitis: an unusual case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):e14-9.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.025>
 21. Vasei M, Imanieh MH.: Duodenal colonization by *Geotrichum candidum* in a child with transient low serum levels of IgA and IgM. *APMIS.* 1999;107(7): 681-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01459.x>
 22. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberreiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses.* 1998;41(7-8):309-19.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1998.tb00344.x>