

KRONİK NEKROTİZAN PULMONER ASPERGİLLOZİS'Lİ İKİ OLGUDA İTRAKONAZOL KULLANIMI

Arzu ERTÜRK*
Murat ARUL*
Meral GÜLHAN*
Bahar KURT*
Hüseyin DEMİRCİ**
Serkan AKBAY*
Nermin ÇAPAN*

ÖZET

Aspergillus cinsi funguslar invaziv aspergillozis, miçetoma ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis olarak üç klinik presentasyona neden olabilir. Kronik Nekrotizan Pulmoner Aspergillozis (KNPA), aspergillus türü mantarların akciğer dokusunda invazyonuna bağlı oluşan yavaş seyirli kavitasyon süreci olarak tanımlanır. Makalemizde iki KNPA olgusunu ve bu olguların yeni bir antifungal ajan olan triazol, itraconazole verdikleri klinik cevabı sunduk. İlk hastamız 41 yaşında 5 yıl önce DIF tanısı almış erkek hasta olup hemoptizi ve diğer semptomlarla hastanemize kabul edildi. Multipl balgam örneğinden aspergillus fumigatus izole edildi. İkinci hastamız daha önce tüberküloz tanısı almış 24 yaşında erkek hasta olup tekrarlayan hemoptizi yakınması nedeniyle kabul edildi. KNPA tanısında hastanın klinik kriterleri temel alındı. İki hastamızda da itraconazole tedavisi ile belirgin klinik cevap elde edildi. İtraconazolün yaşam süresi kısıtlı hastalarda küratif tedaviden çok supressif tedavide etkili olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelime: Kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis, itraconazole.

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi
** Sosyal Sigortalar Ankara Eğitim Hastanesi Dahiliye Bölümü

Yazışma Adresi:

Dr. Arzu Ertürk; Söğütözü cad. 5.sok. 5/5 Söğütözü-ANKARA

Bu çalışma Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 25. Ulusal Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

ITRACONAZOLE THERAPY IN TWO CASES OF CHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS

The fungus *Aspergillus* can cause any of three clinical presentations; invasive aspergillozis, mycetoma or allergic bronchopulmonary aspergillozis. Chronic necrotizing pulmonary aspergillozis (CNPA) is defined as an indolent, cavitation process in the lungs due to invasion of lung tissue by a fungus of the *Aspergillus* species. We present two cases of CNPA and detail the long-term clinical responses to the new antifungal triazole, itraconazole. The first patient, 41 years old male with DIF diagnosed five years previously, was admitted to the hospital with hemoptysis and other symptoms. *Aspergillus fumigatus* was isolated from multiple sputum specimens. The second patient 24 years old male who had had previous tuberculosis was admitted with recurrent hemoptysis. The diagnosis of CNPA is based on clinical criteria in this patient. Both of them have appreciable clinical responses to itraconazole therapy. Itraconazole seems to be effective in CNPA when used in a suppressive (rather than curative) role in patients with limited life expectancy.

Keywords: Chronic necrotizing pulmonary aspergillozis, itraconazole.

GİRİŞ

Pulmoner aspergillozis klinikte miçetoma, allerjik bronkopulmoner aspergillozis ve invaziv aspergillozis olarak 3 ayrı presentasyonda karşımıza çıkmaktadır(1). 1980'lerde Geffer ve Binder birbirlerinden bağımsız farklı bir aspergillus akciğer hastalığı tariflediler ki bugün semi-invaziv aspergillozis veya kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis (KNPA) olarak tanımlanmaktadır(2,3).

KNPA, primer pulmoner aspergillozis, semi-invaziv aspergillozis, kaviteli pulmoner aspergillozis veya semptomatik pulmoner aspergilloma gibi isimlerle de anılan bu hastalık, mevcut akciğer hastalığı nedeniyle, pulmoner defans mekanizması bozulmuş, orta ve ileri yaştaki kişilerde görülür. Bazen de sistemik immüniteyi bozan, şeker hastalığı ve alkolizm gibi durumlarda ortaya çıkar(2,3,4).

KNPA altta yatan bir akciğer hastalığı ve genellikle de immünosupresyonla birlikte dir. Zeminde geçirilmiş akciğer tüberkülozu, KOAH, diffüz interstisyel fibrozis, sarkoidozis, pnömokonyoz, radyasyon fibrozisi, akciğer

rezeksiyonu veya bronşektazi gibi strüktürel bir akciğer bozukluğu vardır. Buna genellikle alkolizm, kollajen vasküler doku hastalığı, diabetes mellitus veya uzun süre düşük doz kortikosteroid kullanımı gibi orta derecede bir immunosupresyon eşlik eder. Altta yatan hastalığın semptomları, zayıflama, subfebril ateş ve öksürük, hemoptizi gibi pulmoner semptomlar, hastalığın klinik profilini oluşturur. Klinik aspergillomaya çok benzer ve aslında klinikte bu iki aspergillozis prezentasyonunu ayırmak oldukça güçtür. Aspergilloma genellikle asemptomatiktir veya sadece hemoptizi vardır. Aspergillomada histolojik olarak komşu dokulara invazyon yoktur. KNPA' de kavitasyon akciğer nekrozisi sonucu oluşur. Kavite duvarında akut veya kronik inflamasyon alanları, mikroabse formasyonları, nekrozis, granülatomatozis ve dev hücreler izlenir(1,2,3,4). KNPA'de histopatolojik olarak tanı koymak her zaman mümkün değildir. Genellikle hastalar invaziv girişime uygun değildir. Ülkemizde de tanının postmortem desteklenmesi pek olası değildir. KNPA'de antemortem tanı Binder ve ark.nın önerdiği gibi uygun klinik hikaye, subakut veya akut hastalığın varlığı, pulmoner infiltratlarla birlikte veya birlikte olmadan pulmoner kavitasyonlar ve **Aspergillus**'un tek patojen olarak herhangi bir balgam, bronşial yıkama veya doku örneğinde gösterilmesine dayanır(3,5).

Aspergilloma da olguların %10'u tedavi gerekmezken düzeldir. Asemptomatik olgular ise klinik ve radyolojik olarak takibe alınmalıdır. Hafif hemoptizili olgularda endobronşial olarak verilen intra kaviter Amfoterisin B veya flusitozin tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Masif hemoptizili olgularda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir(6,7). Hastanemizde 1997 ile 1998 yıllarında 45 aspergilloma olgusuna cerrahi uygulanmış olup, bunların %43,7'si masif hemoptiziyle başvurmuşlardı. Pulmoner aspergillomada cerrahi tedavi düşük morbidite (%26,2) ve mortalite (%4,4) oranları ile uygun ve efektif bir yöntemdir(8).

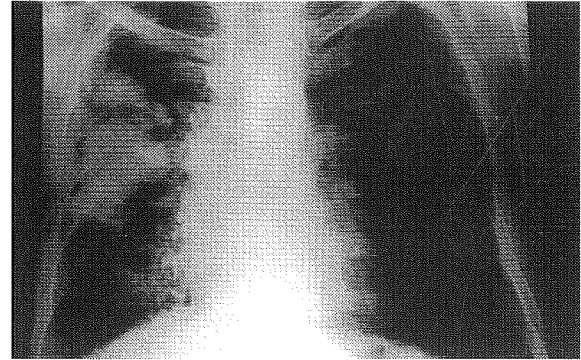
Aspergillomada medikal tedavi ile fayda sağlanamamasına rağmen KNPA de başarılı medikal tedavi girişimlerinden bahsedilmektedir. Son yıllarda oral itraconazol günde iki kez 200mg'lık dozlarla 5-12 ay tavsiye edilmektedir(5).

Klinik olarak tanı koyduğumuz ve oral itraconazol tedavisi uyguladığımız 2 KNPA olgusunu sunmayı uygun bulduk.

OLGU 1: Kırkdokuz yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük, balgam ve yaklaşık bir aydır devam eden günde 100-150 cc kadar kan tükürme yakınmasıyla Ağustos 1998'de kliniğimize başvurdu. Hasta 5 yıl önce hastanemizde bronkoskopik biopsi ile DIF tanısı almıştı

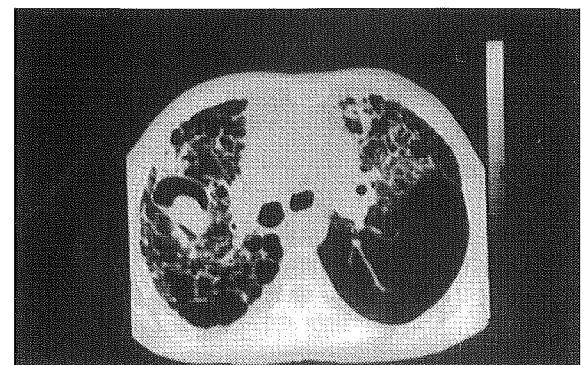
ve diabetes mellitusu mevcuttu. Uzun süredir 10 mg/gün prednizolon ve gliclazide 80/mg 2x1 kullanmaktaydı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde dispneik, kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 92/dk, ateş 36.8 C, solunum sayısı 24/dk olarak bulundu. Deri ve mukozalar siyanoze idi. Parmaklarda clubbing izlendi.Toraks muayenesinde her iki bazalde ve sağ orta bölümde inspiratuar raller duyuldu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 14600 /mm³, Hb 10.1 gr/dl, sedimentasyon 102 mm/saat, tam idrarda glikoz müsbet, açlık kan şekeri 200 mg/dl olup diğer tetkikleri normal sınırlardaydı. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ üst zonda periferik yerleşimli 2. ve 3. ön kotlar hizasında 2 adet 4x3 ve 4x4 cm çaplarında nodüler lezyonlar ve her iki hemitoraksta yaygın retikülönodüler dansite artışları izlendi (Resim 1).



Resim 1: Olgu 1'in posteroanterior akciğer grafisi

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğer üst lobda sağda apikal ve posterior segmentlerde, solda anterior segmentte içi solid doku ile dolu kaviter görünüm (aspergilloma), tüm sağ ve sol akciğer alanlarında yaygın retiküler tarzda interstisyel görünüm ve değişik büyüklükte multiple hava kistleri mevcuttu(resim-2).



Resim 2: Olgu 1'in yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi

Solunum fonksiyon testinde VC: %62, FEV1 :%43, FEF25-75 :%22 olarak tespit edildi. Arteriyel kan gazı incelemesinde; PH:7.39, PO2:76.9mmHg, PCO2:42.9mmHg, SO2: %93,2.

Hastaya 2lt/dk nazal oksijen, bronkodilatör ve ampirik antibiyotik tedavisi uygulandı. Efor kapasitesi bir miktar düzelen hastanın hemoptizileri 50-100 cc/gün devam etti. Balgam gram boyamasında mantar izlendi. Balgam mantar kültüründe 3 kez **Aspergillus fumigatus** üredi. Total eozinofil:50 /mm³, serum IgE düzeyi normal bulundu. Hastanın hemoptizilerinin ve konstitüsyonel semptomlarının devam etmesi, cerrahi olarak inoperabl olması, uzun süredir kortikosteroid kullanması, diabetes mellitusunun olması ve **Aspergillus fumigatus**'un balgam kültüründe birçok kereler üretilmesi göz önünde tutularak hastaya KNPA tanısı kondu ve itrakonazol 200 mg 2x1/gün oral başlandı. Hastanın bir ay içinde hemoptizileri azalarak kesildi, genel durumu düzeldi. Radyolojik bir değişiklik olmadı ve hasta itrakonazol 400 mg/gün ve diğer tedavileri ile 3 aylık kontroller önerilerek taburcu edildi.

Ekim 98 'de ikinci başvurusunda nefes darlığı, öksürük, son birkaç gündür olan kanlı balgam şikayetleri mevcuttu. Fizik muayene bulguları benzer olup ateş eklenmişti. Beyaz küre 16100 /mm³ ve AKŞ 191 mg/dl bulundu. Balgam gram boyamada bol PNL ve gram(+) koklar izlendi. Balgam mantar kültürlerinde *Aspergillus* üretilemedi. Kan şekeri oral antidiyabetik ile regüle edilemeyen hastaya insülin başlandı. Antibiyotik tedavisi uygulandı. Genel durumu ve hemoptizileri düzelen, kan şekeri regüle olan hasta itrakonazol 400 mg/gün ve diğer tedavileri ile taburcu edildi. İtrakonazol tedavisinin 6. ayında karşılaştırmalı bilgisayarlı tomografi ile kontrole çağrıldı. Hasta Ocak 1999 'da polikliniğimizde masif hemoptizi ile exitus oldu. Hastanın bir ay kadar önce itrakonazol tedavisini kestiği ve son bir haftadır da mahallinde 2 kez masif hemoptizi geçirdiği öğrenildi. **OLGU 2:** Yirmibeş yaşında, erkek, hasta 1-2 su bardağı /gün kan tükürme, öksürük, yan ağrısı yakınmaları ile Ocak 1999'da kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde 5 yıl önce 1994'de akciğer tüberkülozu geçirdiği ve bir yıl düzenli antitüberküloz tedavi aldığı öğrenildi. 1995-1997 yılları arasında şikayeti olmayan hastanın 1997 yılında göğüs ağrısı şikayeti olmuş; bunun üzerine hastaya (balgam bakılmadan) antitüberküloz tedavi başlanmış; 1-2 ay kullanan hasta kendiliğinden bu tedaviyi kesmiş. Ocak 1998'de hemoptizi, göğüs ağrısı, halsizlik, kilo kaybı şikayetleri tekrar başlamış. Ballıdağ Göğüs Hastalıkları Hastanesi'ne sevk edilen hastanın burada 7 kez ARB teksif ve kültürleri menfi bulunmuş. Nonspesifik antibiyotik tedavisi uygulanmış. Nisan 1998'de şikayetlerinin geçmemesi üzerine

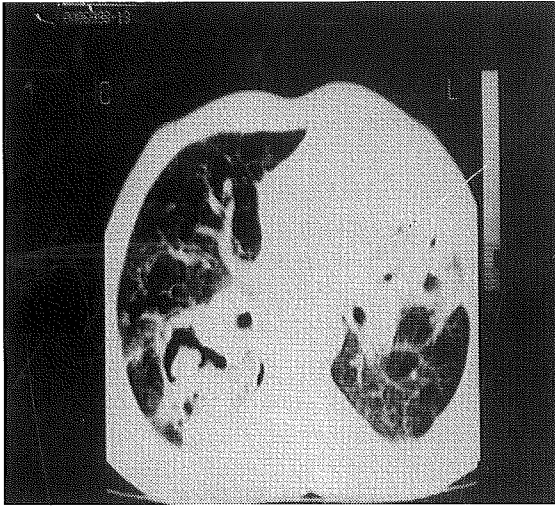
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesine başvuran hastanın burada da 3 kez ARB'si menfi bulunmuş ve kan transfüzyonları yapılmış. Ağustos 1998'de tekrar masif hemoptizisi olan hastaya mahallindeki özel hastanede kan transfüzyonu uygulanmış. 21.8.1998'de çekilen toraks tomografisinde her iki akciğerde pnömonik infiltrasyon ve konsolide alanlar, sağda kavitasyon içinde mayi ve nodüler lezyon (mantar topu), her iki akciğer üst loblarında parenkim aleyhine büyümüş hava kompartmanları ve sağ akciğerde multiple hava kistleri (pnömatoseller) izlenmiş. Bu bulgularla hastanemize sevk edilen hasta 3.9.1998'de abondan hemoptizi (1lt) nedeniyle cerrahi yoğun bakıma alındı. Burada sıvı, kan transfüzyonu, octosin, trasyolol, transamin tedavileri uygulandı. Cerrahi olarak inoperabl olduğuna karar verilen hastaya kemoembolizasyon planlandı (bu dönemde çekilen akciğer grafisinde; sol akciğer apeksinde 6x8 cm, sağ akciğer apeksinde 6x6 cm kavite, her iki akciğer hilusundan başlayıp periferik uzanım gösteren, içinde kistik alanların izlendiği retikülönodüler infiltrasyon izlendi). Hemoptizisi devam eden hastaya Yüksek İhtisas Hastanesi'nde bronşial arter embolizasyonu yapıldı. Embolizasyon sonrası hemoptizileri az da olsa devam etti. Balgam ARB teksif bir kez müsbet; bunun kültürü menfi ve 7 kez ARB teksif ve kültür menfi saptandı. Balgam kültürlerinde mantar üretilmedi. Rezistan akciğer tüberkülozu olabileceği de düşünülen hastanın balgam ARB'lerinin ısrarla menfi olması nedeniyle herhangi bir antitüberküloz tedavi başlanmadı. Bir ay sonraki kontrolünde yine ARB'leri menfi bulundu. Hemoptizisi ara ara devam etmekteydi. Ocak 1999'da tekrar abondan hemoptizileri başlayan hasta hastanemize ikinci kez sevk edildi ve servisimize yatırıldı. Son bir ayda 4 kg zayıflaması, halsizliği ve gece terlemesi olduğunu ifade etti. Fizik muayenesi solukluk dışında normaldi. Posteroanterior akciğer grafisinde sol akciğer üst zonu tamamen kaplayan bül ile uyumlu lokal havalanma artışı, trakeada sağa deviasyon, sağ hilusta yukarıya doğru yer değiştirme ve sağ hilustan apekse uzanan heterojen dansite artımı izlendi(Resim-3).



Resim 3: Olgu II'nin posteroanterior akciğer grafisi

Laboratuvar incelemelerinde Hb :10 gr/dl , beyaz küre 11200/mm³, sedimentasyon 95 mm/saat ve balgam gram boyamada bol PNL ve flora bakterileri izlendi. 17.1.1999 tarihinde abondan hemoptizileri başlayan hastaya antihemorajik tedavi ve 3 Ü kan transfüzyonu uygulandı. Cerrahi operasyon düşünülmeden hastaya Yüksek İhtisas Hastanesi ile görüşülerek anjiyografi ve embolizasyon planlandı. Sağ femoral arterden girilerek yapılan anjiyografide daha önce embolize edilen ana bronşial arterde akım olduğu ve akımın yavaş olduğu izlendi. Sağda üst kosta bronşial arterin eskisine göre dilate olduğu ve bir pulmoner venin bu arterin oluşturduğu kollateralle opafisiye olduğu gözlemlendi. Bu arter spongel ile embolize edildi.

Aspergillus spesifik IgE (M3) :(+++), konsantrasyonu 6.44 ku A/l (cut-off:<0.35) saptandı. Aspergillus cilt testi menfi bulundu. İtrakonazol 2x200mg/gün başlandı. Hastanın 11.2.1999'da çekilen toraks CT'de paratrakeal, pre ve subkarinal, sağ hiler en büyüğü 19 mm çaplı kalsifiye lenf nodları, sağ akciğer üst lob plevrasından parenkim içine uzanan düzensiz kalınlaşma, sağ akciğer üst lob segmentlerinde ve sol akciğer üst lob anterior segmentte spesifik enfeksiyona sekonder olarak değerlendirilen yer yer fibrotik odaklar içeren infiltratif görünüm ve sol akciğer üst lob posteriorunda 83 mm çaplı büllöz oluşum saptandı(Resim-4).



Resim 4: Olgu II'nin bilgisayarlı toraks tomografisi Hastanın balgam ARB teksif tekrar 7 kez menfi bulundu. Sedimentasyon 48 mm/saat'e düştü. Genel durumu düzelen hasta 400 mg/gün itrakonazol ile taburcu edildi. Hasta halen 4 aydır itrakonazol kullanıyor, ARB kültürlerinde üreme olmadı ve hemoptizisi yok.

TARTIŞMA

KNPA tanısı radyolojik olarak sebat eden veya progresyon gösteren kaviter lezyonlarda ve özellikle de miçetoma ile birlikte ise gözönünde bulundurulmalıdır. Tanının confirmasyonu akciğer dokusunda aspergillus ait hifaların gösterilmesi, tercihen de aspergillus türlerinin doku kültürlerinde üretilmesi ile mümkündür. Klinik tanı kriterleri **Aspergillus** türlerinin akciğer doku biopsisinde veya bronkoskopik, transbronşial aspiratlarda veya balgam kültürlerinde üretilmesi ve spesifik antifungal tedaviye cevap olarak bildirilmektedir(2,5). Birinci vakamızda **Aspergillus fumigatus** balgam kültürlerinde üç kez üremiş ve diğer bakteriyel ve mikobakteriel ajanlar ekarte edilmişti. İkinci vakamızda ise aspergillus spesifik IgE (M3) konsantrasyonu yüksek tespit edilmiş olup hastada tüberküloz aktivasyonu saptanamamıştır.

KNPA tedavisinde 5-fluorocytosine (5-FC), amfoterisin B'nin intrakaviter veya intravenöz kullanımı, antifungal ajanlarla chest tube drenajı ile irrigasyon, perioperatif antifungal kullanımı veya olmaksızın cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir. Ancak son yıllarda yeni oral ve daha az toksik azol antifungal ajanlar kullanıma girmiştir. Bir triazol bileşiği olan itrakonazolun invitro ve in-vivo **Aspergillus** türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda KNPA'lı olguların itrakonazol ile başarılı tedavileri bildirilmektedir. Bu tedavinin avantajı oral uygulanması ve yan etkilerinin az olmasıdır. Yapılan çalışmalarda itrakonazol 200-400 mg/gün dozunda 2 ila 7 ay süreyle kullanılmıştır(5,9,10). De Beule ve ark.'ı itrakonazol kullanımında % 71 oranında mykolojik kür elde etmişlerdir (Radyolojik bulgulara ait detay belirtilmemiştir)(11).

Caras ve ark. KNPA tanısını antemortem olarak klinik ve balgamda **Aspergillus** üremesiyle koymuşlardır. İtrakonazol uyguladıkları hastalarda klinik düzelme izlemelerine rağmen radyolojik düzelme olmamış ve operasyon veya otopsi materyallerinde rezidüel KNPA bulgularını izlemişlerdir. Hastaların ölümünü, beraberinde yatan hastalığa bağlamışlardır. İtrakonazol ile tam bir kür sağlanamayacağı görüşüne varmışlardır(5). İtrakonazolun fungostatik bir ilaç olması kavite içinde veya duvarında aspergillusları öldürecek konsantrasyona erişemeyeceği, KNPA'ın bu tedavi ile eradike edilemeyeceği görüşünü destekleyen teorilerden birisidir. Yine itrakonazolun oral absorpsiyonu değişken olduğu gibi biyoyararlanımını da diğer ilaçlarla etkileşimi değiştirmektedir. Her iki vakamızda da itrakonazolun serum seviyelerini saptayamadık. Birinci vakamızda otopsi yapamadığımız için aspergillus invazyonunu ve/veya dokuda üretilmesini gösteremedik.

İlk olgumuzda itraconazol kullanımı hastanın semptomlarının gerilemesine neden olmuştur fakat radyolojik gerileme izlenememiştir. Yine hastanın tedaviyi kesmesinden 1 ay sonra masif hemoptizi ile kaybedilmiş olması itraconazolun tam kür sağlayamadığı ancak semptomatik düzelme sağladığını göstermektedir. İkinci olgumuzda immünosupresyona neden olacak bir olay bulunmama ile birlikte hastanın embolizasyona rağmen hemoptizilerinin ve diğer semptomlarının devam etmesi, Aspergillus spesifik IgE (M3)'nin müsbet olması, ısrarla aranan **Mycobacterium Tuberculosis**'in saptanamaması KNPA tanısını destekleyen bulgulardır. Bu vakada 2.kez embolizasyon sonrası itraconazol kullanımı tartışılabilir. Fakat hastamızın bir yıldır hemoptizilerinin abondan bir şekilde devam etmesi, zayıflama, iştahsızlık eklenmesi bizi itraconazol tedavisi uygulamaya sevk etmiştir. Bu olgumuzda da hemoptiziler ve klinik düzelmiştir.

Yapılan çalışmalarda hastalığın tedaviye cevabın değerlendirilmesi için biyopsi ve otopsi çalışmaları önerilmektedir. Şimdiye kadar KNPA için herhangi bir tedavinin diğerine üstün olduğu gösterilememiştir(4). Akciğer parenkim strüktürünün bozulduğu ,kavitelerin oluştuğu ve immün süpresyonu olan vakalarda **Aspergillus** kolonizasyonu ile birlikte invazyonu da olabilir. Bu tip vakalarda tanının histolojik olarak konfirme edilmesi oldukça güçtür, semptomlar ve tetkikler bu konuda derinleştirilmeli, değerlendirilmeli ve KNPA düşünülmalıdır.

Itraconazol genellikle hastaların semptomlarını düzeltmekte fakat kaviter hastalığın radyolojik ve patolojik rezolüsyonunu sağlamamaktadır. Itraconazolun KNPA'de küratif değil supresif bir rolü mevcuttur. Itraconazol; kullanımının kolay, yan etkilerinin az olması ve semptomları baskılaması nedeniyle ümit vericidir fakat, tedavi süresi ve etkinliği konusunda gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Greene R , The pulmonary Aspergillosis : Three distinct entities or a spectrum of disease. Radiology 1981 ; 140: 527-530
- 2- Geffer WB , Weingrad TR , Epstein DM , Ochs RH, Miller WT . "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung . Radiology 1981 ; 140 : 313-321
- 3- Binder RE , Faling LJ , Pugatch RD , Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : a discrete clinical entity. Medicine 1982 ;61 : 109-124
- 4- Sugar AM , Olek EA. Aspergillus syndromes, Mucormycosis and pulmonary candidiasis.In: Fishman AP eds.Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 3 rd. New York:Mc Graw-Hill,1998;2265-2287
- 5- Caras WE , Pluss J. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : Pathologic outcome after itraconazole therapy. Mayo Clin Proc 1996 ;71 :25-30
- 6- Sayral S, Çelik G. Akciğer mantar, aktinomiçes ve nokardia infeksiyonları. Ed. N.Numanoğlu. Antip A.Ş. Ankara, 1997;12:289-305
- 7- Öğretensoy M. Pulmoner Aspergillozis. Solunum Hastalıkları 1994;5:295-300
- 8- Kurul C, Topçu S, Taştepe İ ve ark. Surgical management of pulmonary aspergilloma. Eur Respir J.1999; 14 (suppl):39s
- 9- Dupont B , Drouhet E.Early experience with itraconazole in vitro and in patients : Pharmacokinetic studies and clinical results. Rev Infect Dis ; 1987 ; 9(Suppl 1) :71-76
- 10-Denning DW , Hanson LH , Perlman AM , Stevens PA. In vitro susceptibility and synergy studies of aspergillus species to conventional and new agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1992 ; 15:21-34
- 11-De BeuleK, De Doncker P, Cauwenbergh G, ve ark. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole: Clinical results of an open international study(1982-1987). Mycoses 1988; 31:476-485