

Anna B. Macura, Jadwiga Witalis

GRZYBY IZOLOWANE Z KAŁU PACJENTÓW Z DOLEGLIWOŚCIAMI PRZEWODU POKARMOWEGO W LATACH 2005 - 2009

FUNGI ISOLATED FROM THE STOOL IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISORDERS IN 2005 - 2009

Zakład Mykologii Katedry Mikrobiologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

STRESZCZENIE

Wyniki 2242 mikologicznych badań kału pacjentów z nieswoistymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego przeanalizowano pod kątem składu gatunkowego wyizolowanej metodą hodowli mikroflory grzybiczej, częstości izolowania poszczególnych gatunków w ilości wskazującej na zaburzenie równowagi mikrobiologicznej flory jelita grubego oraz oceny wrażliwości szczepów na leki przeciwgrzybicze. Obecność grzybów stwierdzono w 61,5% badanych próbek. Skład wyizolowanej mikroflory grzybiczej był następujący: *C. albicans* - 70,9% izolatów, *Candida non-albicans* - 20,8% (w tym m. in. *C. krusei* 3,4%, *C. parapsilosis* 1,9%, *C. glabrata* 1,6%), inne rodzaje - 8,3% (w tym m. in. *S. cerevisiae* 5,6% izolatów, *Geotrichum* sp. 1,2%, *Trichosporon* sp. 1,0%). Wyniki półilościowej oceny intensywności wzrostu grzybów z kału wykazały, że w 20,8% przypadków wystąpiło zaburzenie równowagi mikrobiologicznej flory jelit. W badaniach wrażliwości wyizolowanych szczepów *Candida* za pomocą Fungitestu, stwierdzono niższą wrażliwość na pochodne azolowe niż na amfoterycynę B i 5-fluorocytosynę. Stosunkowo często izolowano wśród gatunków *Candida non-albicans* szczepy o obniżonej wrażliwości lub odporne na leki przeciwgrzybicze.

Słowa kluczowe: grzyby, *Candida*, badania kału

ABSTRACT

The mycological examination of 2242 stool specimens sampled from patients with non-specific gastrointestinal tract ailments was focused on the spectrum of fungal species isolated in culture, the frequency of isolation of the particular species high enough to indicate microbiological imbalance in the gut flora as well as evaluation of the fungal susceptibility to the antifungal agents. Fungal presence was detected in 61.5% of the specimens tested. The fungal flora isolated was as follows: *C. albicans* 70.9% of the isolates, *Candida non-albicans* 20.8% (including *C. krusei* 3.40%, *C. parapsilosis* 1.88%, *C. glabrata* 1.59%), other genera 8.34% (including *S. cerevisiae* 5.58%, *Geotrichum* sp. 1.16%, and *Trichosporon* sp. 1.01%). The results of semiquantitative evaluation of the intensity of growth of the fungi isolated from the stool revealed that imbalance in the gut flora occurred in 20.8% of the cases. *Candida* strains tested using Fungitest were less susceptible to azoles than to amphotericin B and 5-fluorocytosine. Decreased susceptibility or resistance to antimycotics was relatively often found among *Candida non-albicans* strains.

Key words: fungi, *Candida*, analysis of stool

WSTĘP

Mikologiczne badanie kału ma istotną wartość w diagnostyce zaburzeń równowagi biocenozy jelit oraz w diagnostyce grzybic przewodu pokarmowego. Dotyczy to wypadków, gdy klinicznym objawem nieprawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego towarzyszy obfite występowanie w kale tych gatunków grzybów, które u zdrowych ludzi wchodziły w skład prawidłowej komensalnej mikroflory jelitowej, ale w proporcjonalnie niewielkiej ilości. W niniejszej

pracy przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy pięcioletniego okresu badań mikologicznych kału pacjentów z dolegliwościami przewodu pokarmowego. Celem pracy było ustalenie składu gatunkowego mikroflory grzybiczej i ocena częstości izolowania grzybów z kału badanej populacji pacjentów w ilości wskazującej na potencjalną rolę tych gatunków w wywoływaniu grzybic przewodu pokarmowego. Dokonano ponadto oceny wrażliwości wyizolowanych szczepów grzybów z rodzaju *Candida* na leki przeciwgrzybicze.

MATERIAŁ I METODY

Analizowano 2242 wyniki badań mikologicznych kału pacjentów, którzy byli diagnozowani w Zakładzie Mykologii Katedry Mikrobiologii CM UJ w Krakowie w latach 2005-2009 z powodu nieswoistych dolegliwości przewodu pokarmowego (ból brzucha, wzdęcia, biegunki).

Charakterystyka objętych badaniem pacjentów: 53% płci żeńskiej i 47% płci męskiej w wieku od 18. dnia życia do 92. roku życia. Analizowano 173 badania noworodków i niemowląt poniżej 12. miesiąca życia, 545 dzieci w wieku od 1 do 3 lat, 381 starszych dzieci w wieku od 4 do 10 lat, 392 badania nastolatków i tzw. młodych dorosłych w wieku od 11 do 30 lat, 477 badań osób z grupy od 31 do 59 lat i 153 badania osób w wieku powyżej 60. roku życia. W 121 przypadkach brak było danych na temat wieku pacjentów.

Szczepy grzybów izolowano i identyfikowano na podstawie cech fenotypowych zgodnie z przyjętymi zasadami diagnostyki mikologicznej (1). Półilościowej oceny intensywności wzrostu hodowli dokonywano w oparciu o stosowaną w pracowni diagnostycznej Zakładu Mykologii CM UJ metodykę posiewu kału (na płytce Petriego o średnicy 90 mm z podłożem Sabourauda z chloramfenikolem) w ilości mieszczącej się w oczku ezy wykalibrowanej na 10 µl. Wzrost wyizolowanych szczepów grzybów oceniano wg czteropunktowej skali: 1 punkt - pojedyncze kolonie, 2 punkty - słaby wzrost (kilkanaście kolonii), 3 punkty - średni wzrost (kilkadziesiąt kolonii), 4 punkty - obfity wzrost zlewny.

Oceniono wrażliwość wyizolowanych z kału szczepów z rodzaju *Candida* na 6 leków przeciwgrzybiczych (AMB – amfoterycyna B, 5FC – 5-fluorocytosyna, MIK – mikonazol, KET – ketokonazol, ITR – itraconazol, FLU- flukonazol). Użyty w pracy komercyjny test FUNGITEST (Bio-Rad) uznany jest za przydatny do badania wrażliwości grzybów na leki przeciwgrzybicze na podstawie porównania wyników z rekomendowaną przez Clinical Laboratory Standard (CLS) metodą mikro-rozcieńczeń (2).

WYNIKI

Z ogólnej liczby 2242 badań mykologicznych kału pacjentów z dolegliwościami przewodu pokarmowego, grzyby wyhodowano w 1378 przypadkach (61,5%), z czego 743 (62,7%) u kobiet i 635 (60,1%) u mężczyzn. W 91,7% dodatnich wyników wyodrębniono grzyby z rodzaju *Candida*, najczęściej gatunek *Candida albicans* (70,9%). W 20,8% wyników dodatnich stwierdzono inne gatunki z rodzaju *Candida* (*Candida non-albicans*). Izolacje dwugatunkowe (najczęściej

C. albicans + *C. krusei* i *C. albicans* + *S. cerevisiae*) stanowiły 3,1 % badań z dodatnimi wynikami. Tabela I przedstawia szczegółowe dane dotyczące częstości izolacji poszczególnych gatunków grzybów. Tabela II zawiera zestawienie wyników badań diagnostycznych pod kątem półilościowej oceny wzrostu wyizolowanych grzybów. U pacjentów obu płci procentowy udział hodowli z najwyższymi ocenami punktowymi (3 i 4) pod względem intensywności wzrostu grzybów był zbliżony (19,5% u kobiet, 22,4 % u mężczyzn). Zwracają natomiast uwagę różnice w odniesieniu do poszczególnych gatunków izolowanych grzybów. Gatunek *C. glabrata* najczęściej z wszystkich dawał obfity i średnio obfity wzrost (40 % hodowli z oceną punktową 3 i 4), w przeciwieństwie do *Geotrichum* sp. i *Trichosporon* sp. (brak intensywnego wzrostu w ponad 90% hodowli). Gatunek

Tabela I. Grzyby wyizolowane z kału pacjentów, diagnozowanych w Zakładzie Mykologii w latach 2005-2009 z powodu nieswoistych dolegliwości układu pokarmowego

Table I. Fungi isolated from the stool in patients with non-specific gastrointestinal ailments diagnosed at the Dept. of Mycology in the years 2005-2009

	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
Ogólna liczba badań kału	1185	1057	2242
Liczba dodatnich wyników	743 (62,7 %)	635 (60,1 %)	1378 (61,5 %)
Częstość izolacji poszczególnych gatunków:			
<i>Candida albicans</i>	546 (73,5 %)	431 (67,9 %)	977 (70,9 %)
Gatunki <i>Candida non-albicans</i>	142 (19,1 %)	144 (22,7 %)	286 (20,8 %)
w tym:			
<i>Candida krusei</i>	21	26	47 (3,4 %)
<i>Candida parapsilosis</i>	10	16	26 (1,9 %)
<i>Candida glabrata</i>	18	4	22 (1,6 %)
<i>Candida tropicalis</i>	4	5	9 (< 1 %)
<i>Candida inconspicua</i>	1	3	4 (< 1 %)
<i>Candida kefyr</i>	0	3	3 (< 1 %)
<i>Candida guilliermondii</i>	1	1	2 (< 1 %)
<i>Candida famata</i>	1	0	1 (< 1 %)
<i>Candida lusitanae</i>	0	1	1 (< 1 %)
<i>Candida stellatoidea</i>	0	1	1 (< 1 %)
<i>Candida</i> sp.	86	84	170 (12,3 %)
Łącznie grzyby z rodzaju <i>Candida</i>	688 (92,6 %)	575 (90,6 %)	1263 (91,7 %)
Grzyby z rodzajów innych niż <i>Candida</i>	55 (7,4 %)	60 (9,4 %)	115 (8,3 %)
w tym:			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	41	36	77 (5,6 %)
<i>Geotrichum</i> sp.	6	10	16 (1,2 %)
<i>Trichosporon</i> sp.	6	8	14 (1,0 %)
<i>Aspergillus</i> sp.	1	2	3 (< 1 %)
<i>Rhizopus</i> sp.	1	1	2 (< 1 %)
<i>Rhodotorula</i>	0	2	2 (< 1 %)
<i>Penicillium</i> sp.	0	1	1 (< 1 %)

Tabela II. Półilościowa ocena intensywności wzrostu grzybów, wyizolowanych z kału pacjentów
Table II. Semiquantitative evaluation of the growth of fungi isolated from the patients' stool

Udział izolacji z poszczególnymi ocenami punktowymi w ogólnej puli badań z dodatnimi wynikami:	Ocena intensywności wzrostu hodowli grzybów w skali punktowej od 1 do 4*					
	1 punkt	2 punkty	3 punkty	4 punkty	Razem (1+2)	Razem (3+4)
u kobiet	237 (31,9 %)	361 (48,6 %)	108 (14,5 %)	37 (5,0 %)	598 (80,5 %)	145 (19,5 %)
u mężczyzn	204 (32,1 %)	289 (45,5 %)	98 (15,4 %)	44 (7,0 %)	493 (77,6 %)	142 (22,4 %)
w badanej populacji łącznie	441 (32,0 %)	650 (47,2 %)	206 (14,8 %)	81 (6,0 %)	1091 (79,2 %)	287 (20,8 %)
Udział hodowli z poszczególnymi ocenami punktowymi w przypadku najczęściej izolowanych gatunków grzybów:						
<i>Candida albicans</i>	32,4 %	50,5 %	13,0 %	4,1 %	82,9 %	17,1 %
<i>Candida glabrata</i>	32,0 %	28,0 %	16,0 %	24,0 %	60,0 %	40,0 %
<i>Candida krusei</i>	43,5 %	39,1 %	15,2 %	2,2 %	82,6 %	17,4 %
<i>Candida parapsilosis</i>	34,6 %	38,5 %	15,4 %	11,5 %	73,1 %	26,9 %
<i>Geotrichum</i> sp.	50,0 %	43,8 %	6,2 %	0	93,8 %	6,2 %
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	41,6 %	27,3 %	12,9 %	18,2 %	68,9 %	31,1 %
<i>Trichosporon</i> sp.	42,9 %	50,0 %	7,1 %	0	92,9 %	7,1 %

* Skala oceny ilościowej: 1 punkt – pojedyncze kolonie, 2 punkty – słaby wzrost, 3 punkty – średni wzrost, 4 punkty – silny wzrost

Tabela III. Lekowrażliwość grzybów z rodzaju *Candida*, wyizolowanych z kału pacjentów, oceniona Fungitestem
Table III. Drug susceptibility of *Candida* fungi isolated from the patients' stool and evaluated using the Fungitest

Gatunek	Liczba testów	Liczba izolacji i procentowy udział szczepów grzybów wrażliwych (W), średniowrażliwych (S) i opornych (O) na leki AMB – amfoterycyna B, 5FC - 5-fluorocytosyna, B, MIK – mikonazol, KET – ketokonazol, ITR – itrakonazol, FLU – flukonazol																	
		AMB			5FC			MIK			KET			ITR			FLU		
		W	S	O	W	S	O	W	S	O	W	S	O	W	S	O	W	S	O
<i>Candida albicans</i>	810	794 *98,0	13 *1,6	3 *0,4	803 *99,2	5 *0,6	2 *0,2	759 *93,7	51 *6,3	0	806 *99,5	4 *0,5	0	535 *66,1	269 *33,2	6 *0,7	791 *97,7	18 *2,2	1 *0,1
<i>Candida non-albicans</i>	242	214 *88,4	15 *6,2	13 *5,3	181 *74,8	51 *21,0	10 *4,2	112 46,3	125 51,7	5 *2,0	208 *86,0	31 *12,8	3 *1,2	88 *36,4	146 *60,3	8 *3,3	174 *71,9	56 *23,1	12 *5,0
w tym:																			
<i>C. famata</i>	1	0	1 *100	0	1 *100	0	0	1 *100	0	0	1 *100	0	0	0	1 *100	0	1 *100	0	0
<i>C. glabrata</i>	22	20 *90,9	2 *9,1	0	20 *90,9	2 *9,1	0	14 *63,6	8 *36,4	0	18 *81,8	4 *18,2	0	3 *13,6	16 *72,8	3 *13,6	13 *59,1	8 *36,4	1 *4,5
<i>C. guilliermondii</i>	2	2 *100	0	0	2 *100	0	0	2 *100	0	0	1 *50	1 *50	0	0	2 *100	0	2 *100	0	0
<i>C. inconspicua</i>	4	3 *75,0	1 *25,0	0	1 *25,0	2 *50,0	1 *25,0	0	4 *100	0	4 *100	0	0	0	4 *100	0	0	4 *100	0
<i>C. kefyr</i>	3	2 *66,7	0	1 *33,3	2 *66,7	1 *33,3	0	3 *100	0	0	3 *100	0	0	2 *66,7	1 *33,3	0	3 *100	0	0
<i>C. krusei</i>	44	33 *75,0	4 *9,1	7 *15,9	7 *15,9	30 *68,2	7 *15,9	3 *6,8	39 *88,6	2 *4,6	23 *52,3	19 *43,1	2 *4,6	4 *9,1	39 *88,6	1 *2,3	5 *11,4	29 *65,9	10 *22,7
<i>C. parapsilosis</i>	16	12 *75,0	3 *18,8	1 *6,2	14 *87,5	2 *12,5	0	3 *18,8	12 *75,0	1 *6,2	16 *100	0	0	4 *25,0	12 *75,0	0	15 *93,8	1 *6,2	0
<i>C. stellatoidea</i>	1	1 *100	0	0	1 *100	0	0	0	1 *100	0	1 *100	0	0	1 *100	0	0	1 *100	0	0
<i>C. tropicalis</i>	9	7 *77,8	1 *11,1	1 *11,1	9 *100	0	0	2 *22,2	7 *77,8	0	9 *100	0	0	3 *33,3	5 *55,6	1 *11,1	8 *88,9	0	1 *11,1
<i>Candida</i> sp.	140	134 *95,8	3 *2,1	3 *2,1	124 *88,6	14 *10,0	2 *1,4	86 *61,4	52 *37,1	2 *1,5	132 *94,3	7 *5,0	1 *0,7	71 *50,8	66 *47,1	3 *2,1	126 *90,0	14 *10,0	0

* częstość diagnozowania określonej wrażliwości szczepu na leki w stosunku do ogólnej liczby wykonanych testów [%]

dominujący pod względem częstości izolacji, tzn. *C. albicans*, cechował skąpy wzrost w 82,9% hodowli (ocena punktowa 1 i 2), obfity wzrost z oceną 4 punktów stwierdzono tylko w 4,1% izolatów tego grzyba.

W poszczególnych przedziałach wieku częstości izolacji grzybów z kału kształtowały się następująco: u noworodków i niemowląt - 35,8%, u dzieci w wieku od 1 do 3 lat - 64,8%, u dzieci w wieku od 4 do 10 lat - 51,7%, u nastolatków i młodych dorosłych, tj. w wieku od 11 do 30 lat - 61,0%, u osób w średnim wieku, tj. od 31 do 59 roku życia - 64,8% i u osób w wieku powyżej 60 roku życia - 82,4%. Stwierdzono zatem, że w częstości izolacji grzybów z kału istnieje tendencja wzrostowa zależna od wieku.

W tabeli III przedstawiono lekowrażliwość szczepów grzybów z rodzaju *Candida* wyizolowanych z kału. Stwierdzono niższą wrażliwość *Candida* na pochodne azolowe (MIK, KET, ITR, FLU) niż na inne leki przeciwgrzybicze (AMB, 5FC). Częstość izolacji szczepów *Candida non-albicans* wrażliwych na badane leki była niższa w porównaniu z *C. albicans*. Zwraca uwagę ich ogólnie niska wrażliwość na itraconazol (średnio tylko 36,4% wrażliwych szczepów w tej grupie) i mikonazol (46,3%). Wśród badanych 44 szczepów *C. krusei* tylko 3 wykazały pełną wrażliwość na mikonazol, a 4 na itraconazol, podobnie *C. parapsilosis* – na 16 szczepów wykryto odpowiednio: tylko 3 i 4 wrażliwe szczepy.

DYSKUSJA

Wyniki naszych badań zgodne są z powszechną opinią, że *C. albicans* jest dominującym gatunkiem grzyba w komensalnej mikroflorze przewodu pokarmowego człowieka. Wiadomo, że ten gatunek jest też najczęstszym czynnikiem etiologicznym kandydozy. Jednakże coraz większy udział w patogenezie grzybic narządowych i uogólnionych mają gatunki *Candida non-albicans* (3 – 13). Z naszej analizy spektrum gatunkowego grzybów w kale wynika, że 70,9% izolatów stanowi *C. albicans*, natomiast stosunkowo duży ich procent stanowią gatunki *Candida non-albicans* (20,8%). To uzasadnia potrzebę dalszych badań tych grzybów, jako potencjalnych czynników etiologicznych grzybic przewodu pokarmowego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na gatunki: *C. glabrata* (z powodu tendencji do występowania w obfitej ilości) i *C. krusei* (z uwagi na wysoki odsetek szczepów opornych na leki). W przypadku prawidłowego składu endogennej flory bakteryjnej, w warunkach fizjologicznych, obecność niewielkiej ilości grzybów w przewodzie pokarmowym nie jest grzybicą. Aby się ona rozwinęła, muszą zaistnieć warunki predysponujące, takie jak antybiotykoterapia czy immunosupresja. Zwiększenie się ilości grzybów

w przewodzie pokarmowym bywa czynnikiem inicjującym ich kolonizację, adhezję i w następstwie prowadzi do rozwoju grzybic.

Przyjęte kryteria oceny intensywności wzrostu hodowli pozwoliły oszacować, jak często grzyby występowały w kale w ilości wskazującej na ich potencjalną rolę w wywoływaniu zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego. Obfite i średnio obfite ilości grzybów w kale świadczą o zachwianiu równowagi fizjologicznej biocenozy jelita grubego. W badanej przez nas populacji średnio obfity wzrost grzybów stwierdzono w 14,8% wyników dodatnich, a wzrost zlewny w 6%, co stanowi łącznie 20,8% wyników dodatnich.

Dolegliwości u pacjentów zostały zdefiniowane przez lekarzy kierujących jako nieswoiste, ponieważ badania w kierunku obecności grzybów zostały wykonane po wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn. W wywiadzie chorobowym pacjentów nie było informacji sugerujących ich przynależność do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia grzybic.

W ostatnich dekadach, dzięki rozwojowi genomiki, metod diagnostycznych i technik analiz epidemiologicznych, dużo uwagi poświęca się tzw. „wyłaniającym się patogenom” tj. nowym czynnikiem etiologicznym chorób („*emerging*” i „*re-emerging pathogens*”) (14). Podłożem obserwowanych zmian w spektrum czynników etiologicznych grzybic, jest zapewne głównie selekcja szczepów opornych. W tym kontekście uzasadnione jest dokonywanie takich, jak przedstawiana w naszej pracy w odniesieniu do kału, okresowych analiz wrażliwości na leki szczepów izolowanych z różnych materiałów klinicznych, co przyczyni się do możliwości prognozowania rozwoju zakażeń grzybiczych.

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają przydatność w diagnostyce mikologicznej metody badania kału. Należy podkreślić, że jej wielkimi zaletami są: dostępność, niski koszt i nieinwazyjność, ale trzeba też pamiętać o ograniczeniach w interpretacji wyników. Grzyby, dostające się do przewodu trawiennego wraz z pokarmem, mogą jako flora przejściowa tylko pasażować przez przewód pokarmowy, nie adherując do ścian jelita. I na odwrót - może być brak w kale komórek grzybów, które w różnych odcinkach przewodu pokarmowego tworzą miejscowe ogniska inwazji (4). Z tego względu mikologiczne badanie kału służy *de facto* do ustalenia przybliżonego składu grzybiczej komponenty mikroflory jelita grubego i szacunkowej oceny stanu równowagi biocenozy tego odcinka przewodu pokarmowego.

WNIOSKI

1. Należy kontynuować badania pod kątem roli gatunków *Candida non-albicans* jako potencjalnych

czynników etiologicznych grzybic przewodu pokarmowego.

- Izolacje grzybów z kału w ilościach diagnostycznie znamiennej wskazują, że u części badanych pacjentów (ok. 20%) dolegliwości przewodu pokarmowego mogły być związane z grzybiczą komponentą biocenozy jelit
- W przypadku izolacji z materiału klinicznego szczepów grzybów *Candida non-albicans* szczególnie ważne jest wykonanie testu ich wrażliwości na leki przeciugrzybicze w celu zastosowania u pacjenta terapii celowanej. Terapia empiryczna lub nawet oparta wyłącznie na identyfikacji szczepu grzyba, bez oznaczenia lekowrażliwości może prowadzić do niepowodzeń terapeutycznych i dalszej selekcji szczepów opornych na leki przeciugrzybicze.

PIŚMIENNICTWO

- Pawlik B, Macura AB. Diagnostyka laboratoryjna w mikologii. w: Baran E, red. Zarys Mikologii Lekarskiej. Wrocław: VOLUMED; 1998:541-571.
- Kate GD i in. Comparative Evaluation of FUNGITEST and Broth Microdilution Methods for Antifungal Drug Susceptibility Testing of *Candida* Species and *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol 1998;36,4:926-930.
- Budak A. Grzybice przewodu pokarmowego. W: Baran E, red. Zarys Mikologii Lekarskiej. Wrocław: VOLUMED; 1998:393-402.
- Kurnatowski M. Grzybice układu trawiennego. W: Kurnatowska A, Kurnatowski P, red. Mikologia medyczna. Łódź: Wyd. PROMEDI; 2006:247-264.
- Pawlik B, Macura AB, Białek-Kaleta J. Występowanie grzybów w kale u dzieci. Med Dośw Mikrobiol 2002;54:273-279.
- Dynowska M, i in. Godne uwagi gatunki grzybów izolowane z przewodu pokarmowego osób poddanych endoskopii – badania rekonesansowe. Mik Lek 2008;15,2:80-83.
- Stencel-Gabriel K, i in. Kolonizacja przewodu pokarmowego niemowląt grzybami drożdżopodobnymi. Mik Lek 2006;13,4:281-283.
- Szczepaniak W, Zawirska A, Adamski Z. Rola grzybów drożdżopodobnych rodzaju *Candida* w etiopatogenezie wybranych schorzeń przewodu pokarmowego. Now Lek 2004;73,6:475-478.
- Tasic S, i in. Recurrent intestinal candidosis. ACTA FAC MED NAISS 2008; 25,4:189-193.
- Latour M, i in. The pathogenetic significance of intestinal *Candida* colonization – A systematic review from an interdisciplinary and environmental medical point of view. Int J Hyg Environ Health 2002;205:257-268.
- Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. Clin Infect Dis 2004;39:219-226.
- Cybulski Z, i in. Porównanie lekowrażliwości szczepów *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* izolowanych z różnych źródeł. Wsp Onkol 2003; 7,6:404-409.
- Capoor MR, i in. Emergence of Non-*albicans* *Candida* Species and Antifungal Resistance in a Tertiary care Hospital. Jpn J Infect Dis 2005; 58:344-348.
- Szkaradkiewicz A. Ewolucyjność drobnoustrojów. Wyłaniające się patogeny. Now Lek 2004;73,6:469-474

Otrzymano: 25.01.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 20.03.2010 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Anna B. Macura
Zakład Mykologii Katedry Mikrobiologii CM UJ
ul. Czysza 18, 31-121 Kraków
tel. 012 / 633-08-77, fax: 012/ 423-39-24
e-mail: mbmacura@cyf-kr.edu.pl