

PRACE ORYGINALNE

BIORÓŻNORODNOŚĆ MIKOCENOZ JAMY USTNEJ, GARDŁA I NOSA DZIECI W WIEKU 6-15 LAT

ELŻBIETA EJDYS

Zakład Mikologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, ul. Oczapowskiego 1A,
10-719 Olsztyn-Kortowo; E-mail: elzbieta.ejdys@uwm.edu.pl

ABSTRACT. Biodiversity of mycocoenoses of oral cavity, throat and nose of children aged 6-15 years. The purpose of this study was analysis of biodiversity of mycoflora in selected ontocenoses of healthy children. The material for the study was consisted of swabs taken from oral cavity, pharynx, and nose of healthy children: 128 girls and 142 boys. The material for the study was collected in May and November, dividing the children into two age groups: 6-9 years and 10-15 years. A total of 13 species representing 5 genera: *Candida*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saccharomycopsis* and *Trichosporon* were found in the material studied. The dominant group were yeasts-like fungi. *Candida albicans*, the basic etiological factor of the majority of mycotic diseases in humans, was found most frequently. Appearance of *Candida glabrata* and *C. krusei* is a reason for concern, as increasing numbers of their strains are resistant to basic antimycotic drugs, as well as relatively frequent appearance of *Trichosporon beigelii*, *Saccharomycopsis capsularis*, and *Saccharomyces* sp. – the fungi showing increasing expansiveness and enzymatic activity. The fungi were most frequently isolated from oral cavity and pharynx. No phenological changes in fungal prevalence were found in the pharynx. In the other ontocenoses fungi were found much more frequently in the spring than in the autumn. Regardless of the season, the largest fluctuations in biodiversity and numbers of the studied mycocoenoses were observed in the oral cavity and nose – the organs that come into direct contact with environmental contaminants and many agents of transmission for potentially pathological fungi.

Key words: children, respiratory system, yeasts like-fungi.

WSTĘP

Mikocenozę stanowi grzybowy komponent zespołu mikroorganizmów określanych jako ontocenozy narządowe. Największą bioróżnorodnością charakteryzują się mikocenozy mające bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. W nich biorą początek reakcje związane z adaptacją, samoobroną i ustalaniem się formy współżycia między makro- i mikroorganizmami (Ejdys 2001).

Narządy mające ciągły kontakt z otoczeniem: skóra, jamy nosa, jama ustna, przewód pokarmowy lub narządy płciowe nie są, a nawet nie mogą być sterylne. Są zajmowane w różny sposób w kolejnych okresach ontogenezy, podczas gdy zasiedlanie narządów wewnętrznych odbywa się w toku transmisji wewnątrzosobniczej (Kurnatowska 1995). Wszystkie różnią się znacznie warunkami w nich panującymi. Określające je cechy anatomiczne oraz pełnione funkcje fizjologiczne ograniczają i w znacznym stopniu dywersyfikują skład gatunkowy ontocenoz. Jama ustna, nos (nozdrza przednie i jama nosowa), gardło wydają się być szczególnie ważne nie tylko ze względu na stosunkowo łatwe, zwielokrotnione możliwości opanowania ich przez potencjalne patogeny, ale przede wszystkim ze względu na miejsce inicjowania migracji tych czynników w głąb organizmu. Dotyczy to przewodu pokarmowego (Kluska i wsp. 1977, Różga i wsp. 1997, Kurnatowski i wsp. 2001), układu oddechowego (Biedunkiewicz 1999, Batura-Gabryel 2000), a w szczególnych przypadkach innych narządów z centralnym układem nerwowym włącznie (Bako i wsp. 1995, Cochrane 1999).

Równoległe z rozwojem nowoczesnej medycyny oraz wyrafinowanej antybiotykoterapii, dotychczas nieszkodliwe grzyby stają się coraz bardziej aktywne jako czynniki etiologiczne chorób. Według Richardsona i Warnocka (1995), wszystkie grzyby mające zdolność wzrostu w temperaturze ciała człowieka (37°C) i przeżywania w warunkach obniżonego potencjału oksydoredukcyjnego (warunki panujące w uszkodzonej tkance) powinny być brane pod uwagę jako potencjalne patogeny.

Grzyby wchodzące w skład ontocenoz narządowych człowieka można uznać za swoisty bioindykator stanu układu odpornościowego żywiciela, gdyż wywołanie choroby przez grzyb zależy w większym stopniu od sił obronnych człowieka niż od wirulencji tego patogena (Sowiński 1986). Dlatego niepokój może budzić fakt izolowania ich od dzieci uważanych za zdrowe (Dynowska i Ejdys 2000). W związku z tym postanowiono przeprowadzić analizę jakościową mikoflory wybranych ontocenoz zdrowych dzieci w wieku szkolnym.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do badań stanowiły wymazy z jamy ustnej, gardła i okolicy przedsionkowej jamy nosowej (nazywanej dalej w skrócie nosem) 270 dzieci zdrowych, uczniów szkół podstawowych. W ciągu trzech lat badań standardowo pobierano próby w maju i listopadzie, zwracając uwagę na dwa przedziały wiekowe dzieci: 6-9 oraz 10-15 lat.

Uzyskane materiały biologiczne wysiewano na podłoże Sabourauda bez antybiotyków. Nie stosowano podłoży z antybiotykami, które mogłyby modyfikować typowe cechy grzybów (Dynowska 1991-1992). Inkubację prowadzono w temperaturze 37°C przez 48 godzin, a po uzyskaniu wzrostu, materiał przesiewano dwu- lub

trzykrotnie na świeże podłoże Sabourauda w celu eliminacji bakterii, które w pierwszym posiewie stosunkowo często towarzyszyły grzybom.

Po uzyskaniu czystych bezbakteryjnych szczepów, zakładano mikrohodowle na agarze Nickersona. Na szkiełko podstawowe, pokryte cienką warstwą podłoża (ok. 2mm) inokulowano grzyby, a na miejsce inokulacji наносono 2-3 krople bulionu z surowicą w stosunku 1:1. Mikrohodowle inkubowano w temperaturze 37°C przez 48 do 72 godzin.

Przy identyfikacji wzięto pod uwagę cechy makroskopowe (wielkość, barwę, kształt, konsystencję, zapach kolonii) i mikroskopowe (kształt i wielkość komórek pączkujących, blastospor i chlamydospor, średnicę pseudostrzępek i strzępek) oraz cechy biochemiczne uzyskane na API – testach firmy bio – Mérieux (API 20C, API 20C AUX). Do różnicowania poszczególnych gatunków rodzaju *Candida* używano CHROMagaru firmy bio – Mérieux. Test ten uznano za uzupełniający, ponieważ w izolacjach wielogatunkowych nie daje precyzyjnych wyników (Bouchara i wsp. 1996, Białasiewicz 1998, Rosado i wsp. 1998).

Grzyby oznaczono na podstawie kluczy: Lodder i Kreger-van Rij (1967), Kreger-van Rij (1984), Barnett i wsp. (1990), opracowania Kurnatowskiej (1995) oraz atlasu grzybów notowanych w materiałach klinicznych (de Hoog i wsp. 2000).

Przy ocenie podsumowującej zastosowano analizę wariancji, przekształcając liczebność poszczególnych gatunków grzybów według transformacji – przekształcenie Freemana-Tukeya. Do analiz statystycznych wykorzystano komputerowy pakiet programu STATISTICA.

WYNIKI

Ogółem w badanym materiale stwierdzono 13 gatunków grzybów należących do 5 rodzajów: *Candida*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saccharomycopsis* i *Trichosporon*. Dominowały grzyby drożdżopodobne. Najczęściej izolowano *Candida albicans* (Robin) Berkhout, *Candida guilliermondii* Langeron et Guerra (= *Pichia guilliermondii* Wickerham), *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout i *Trichosporon beigeli* Vuillemin. Rzadziej pojawiały się *Candida parapsilosis* Langeron et Talice, *Candida intermedia* Langeron et Guerra, *Candida krusei* (Castellani) Berkhout, *Rhodotorula glutinis* (Fresenius) Harrison i *Saccharomycopsis capsularis* Schiønning. *Candida glabrata* Yarrow et Meyer oraz *Trichosporon capitatum* Didens et Lodder (= *Dipodascus capitatus* de Hoog et al.) występowały sporadycznie. Drożdże właściwe były reprezentowane przez *Saccharomyces cerevisiae* Hansen.

Stwierdzono istotne różnice pod względem liczebności poszczególnych gatunków, na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Na tej podstawie można wyodrębnić trzy grupy gatunków. Do pierwszej należy zdecydowany dominant – *Candida albicans*. Do drugiej grupy zaliczono: *Candida guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Rhodotorula glutinis*, *Saccharomycopsis capsularis*, *Saccharomyces* sp.

i *Trichosporon beigeli*. *Candida glabrata*, *C. intermedia* oraz *Saccharomyces cerevisiae* i *Trichosporon capitatum* utworzyły grupę trzecią (Rys. 1).

Grzyby najczęściej izolowano z jamy ustnej – 76 izolatów od 63 dzieci, nieco rzadziej z gardła – 67 izolatów od 55 dzieci. W nosie ich prewalencja była trzykrotnie mniejsza – 25 izolatów od 24 dzieci. Również najuboższą ontocenozą pod względem jakościowym była ontocenoza nosa. W jamie ustnej i gardle liczba gatunków była taka sama, różnice pojawiły się w ich bioróżnorodności i częstości występowania poszczególnych grzybów (Rys. 2). Zdecydowana większość izolowanych gatunków nie wykazywała specyfiki występowania w określonej ontocenozie. Te, które wyizolowano tylko z jednej ontocenozy pojawiły się sporadycznie. *Rhodotorula glutinis* i *Candida tropicalis* wystąpiły w jamie ustnej i gardle, natomiast *Saccharomyces cerevisiae* był gatunkiem izolowanym z ontocenozy jamy ustnej i nosa. Nie stwierdzono tych samych gatunków występujących jednocześnie w nosie i gardle.

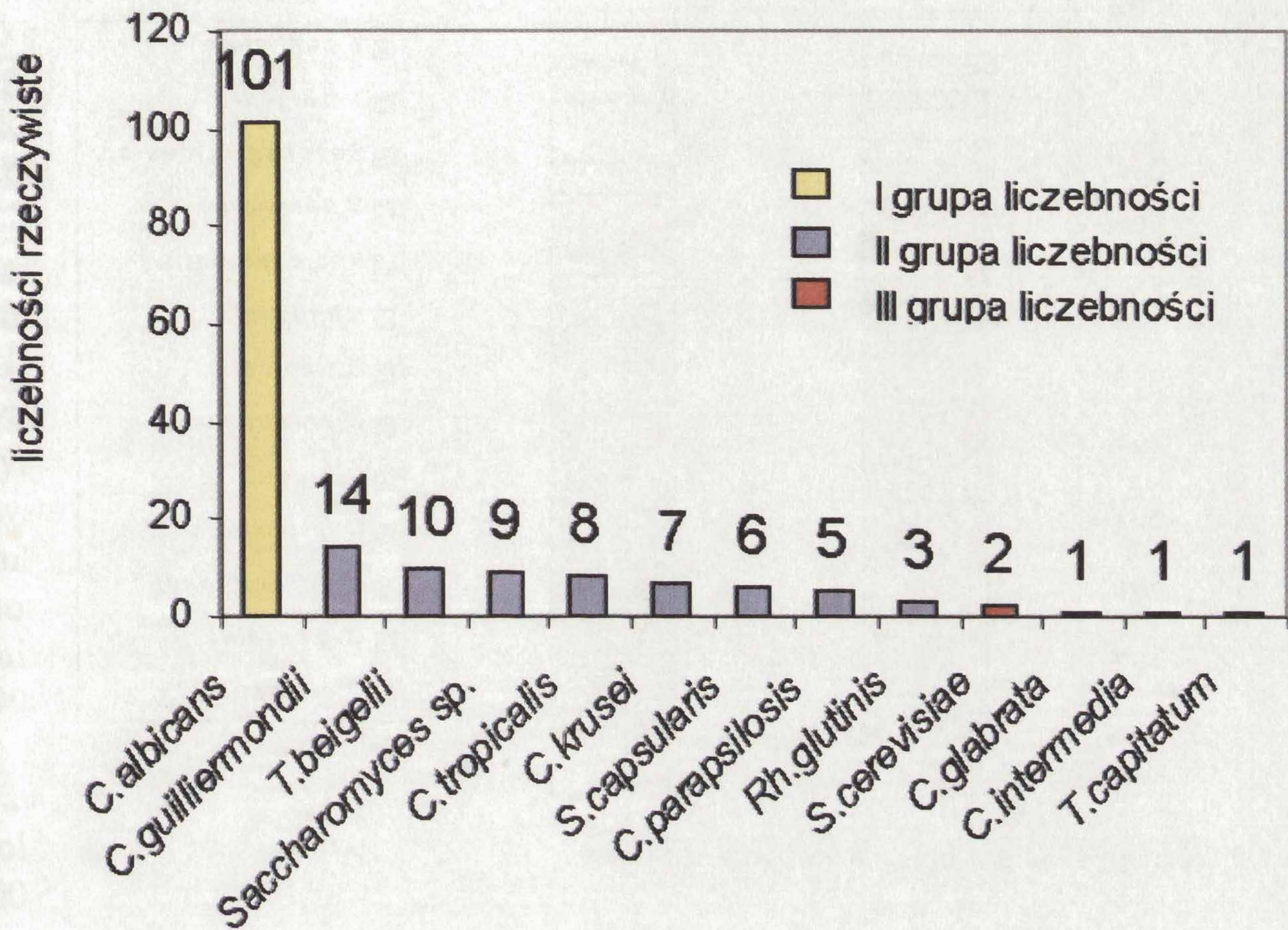
Grzyby częściej występowały u dzieci wiosną niż jesienią, odpowiednio – 97 i 71 izolatów. Spośród wyizolowanych 13 gatunków wiosną stwierdzono jedenaście, jesienią 10 gatunków. W maju odnotowano stosunkowo dużą liczbę izolatów *Candida guilliermondii* i *Saccharomycopsis capsularis*. W obu sezonach najczęściej hodowanym grzybem była *Candida albicans* (Rys. 3).

Rhodotorula glutinis, *Candida glabrata* i *C. intermedia* są grzybami wyizolowanymi tylko u dzieci w wieku od 10 do 15 lat (Rys. 4). *Trichosporon capitatum* zanotowano u młodszego dziecka. Oprócz *Rh. glutinis* wymienione drożdżaki wystąpiły sporadycznie. Pozostałe gatunki występowały w obu przedziałach wiekowych. U starszych dzieci liczebność *C. albicans* była mniejsza.

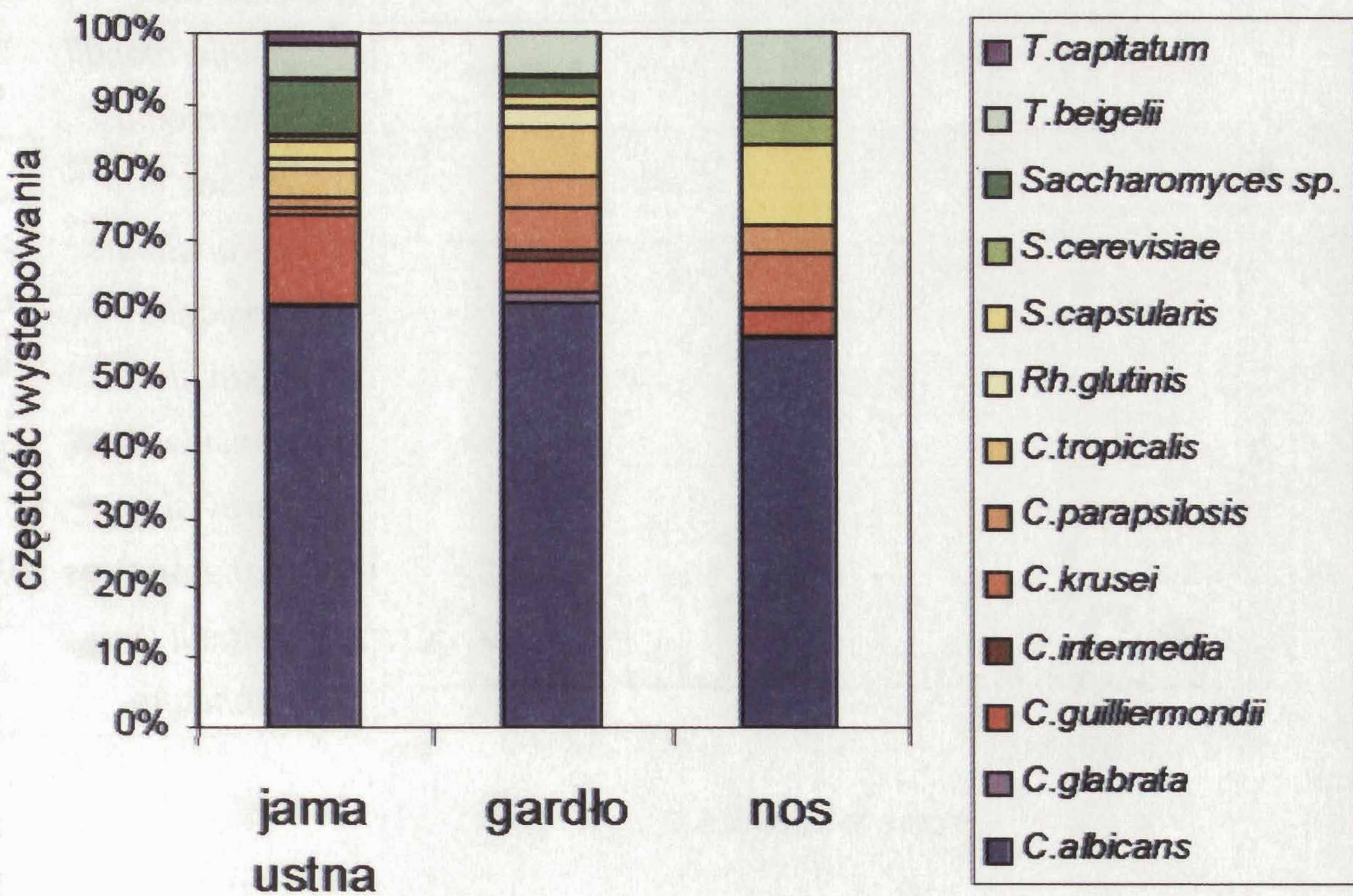
Spośród 128 dziewcząt grzyby zanotowano u 47 (36,7%). Na 142 chłopców grzyby stwierdzono u 51 (35,9%). Tak więc różnica we frekwencji u obu płci wyniosła niecały procent.

DYSKUSJA

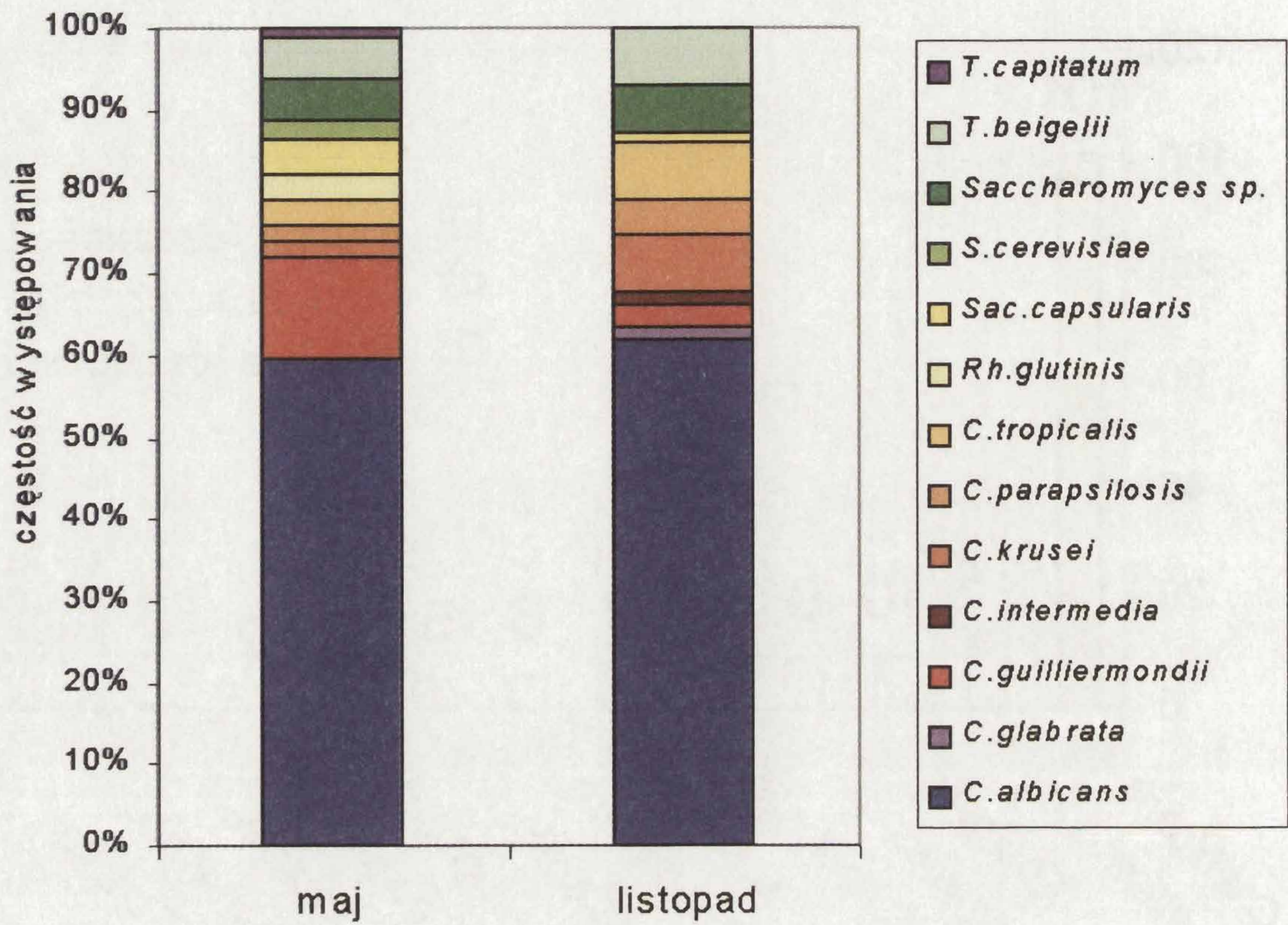
Pod patronatem European Confederation of Medical Mycology, w 1996 roku została wypracowana klasyfikacja biobezpieczeństwa grzybów potencjalnie patogenych dla człowieka i zwierząt (De Hoog 1996). Wprowadzono trzy grupy biobezpieczeństwa – BSL (bioselfy levels). Grupa BSL-1 to saprotrofy lub patogeny roślin. Zakażenia przez nie wywołane są koincydentalne, powierzchniowe, nieinwazyjne lub łagodne. Notuje się jednak przypadki, w których fitopatogeny atakują organizmy ludzi i zwierząt. Przykładem może być *Fusarium solani*, który wywołuje nie tylko fuzariozy roślin ale może być przyczyną trudnych do zdiagnozowania hialohyfomikoz u człowieka (Dynowska 1998). BSL-2 grupuje gatunki zajmujące głównie ontocenozy bazkręgowców, ale z relatywnie dużą zdolnością do przeżycia w tkankach kręgowców. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami odporności mogą



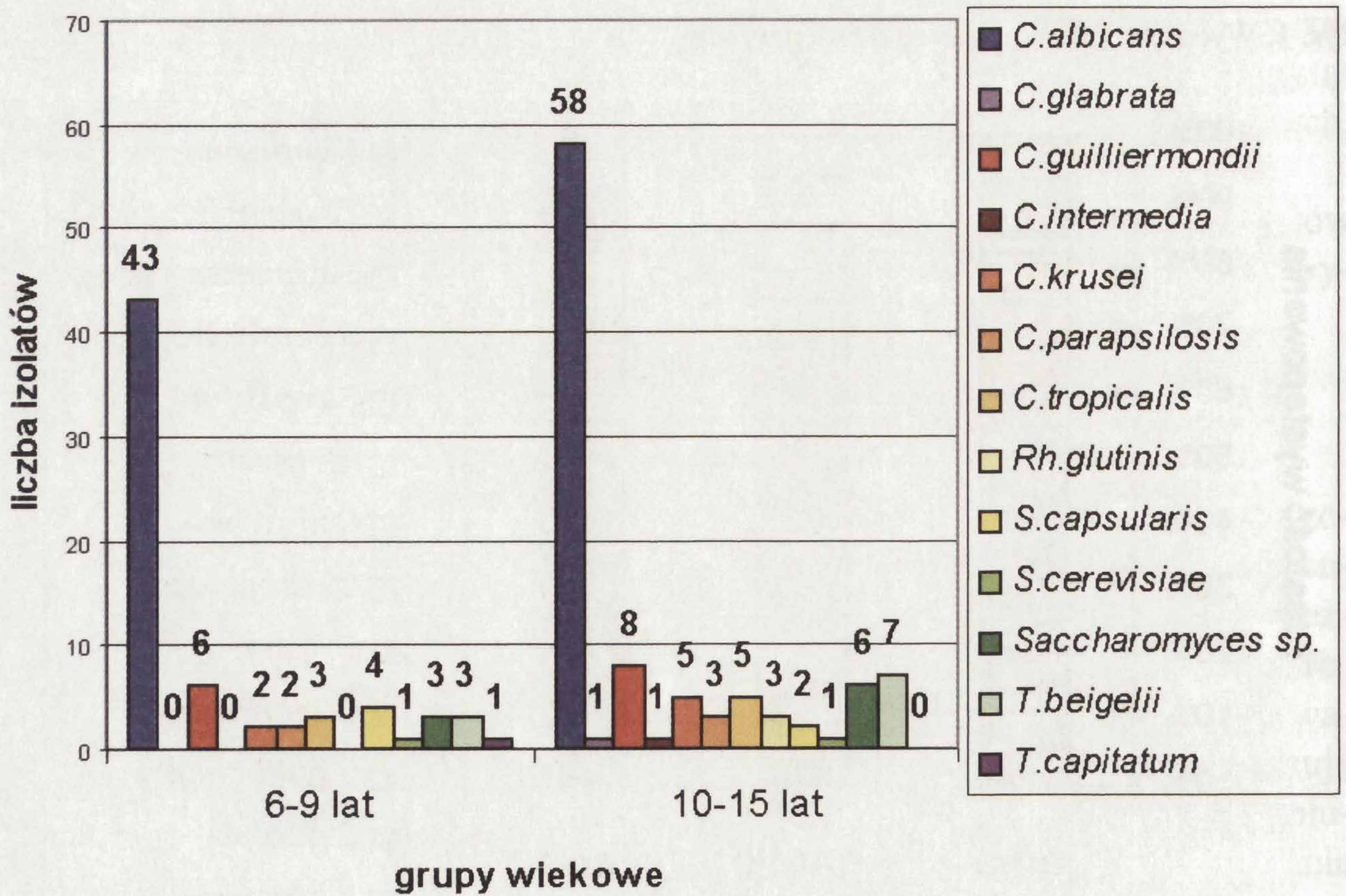
Rys. 1. Wyodrębnione grupy liczebności grzybów



Rys. 2. Różnorodność grzybów w badanych ontocenozach



Rys. 3. Różnorodność grzybów u dzieci wiosną i jesienią



Rys. 4. Występowanie poszczególnych gatunków grzybów u młodszych i starszych dzieci

wywołać głębokie, oportunistyczne zakażenia. Do tej grupy zaliczono również patogeny powodujące powierzchniowe zakażenia. Grupa trzecia BSL-3 to patogeny zdolne do wywołania ciężkich, głębokich zakażeń grzybiczych u ogólnie zdrowych osób (De Hoog 1996).

Z wyizolowanych 13 gatunków grzybów od badanych dzieci, 5 należy do drugiej grupy biobezpieczeństwa, pozostałe do pierwszej. Oprócz zdecydowanego dominanta jakim jest *Candida albicans*, do BSL-2 należy również *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* i *Trichosporon beigeli*. Wymierny udział w grzybicach wymienionych gatunków potwierdzają liczne prace (Jacob i wsp. 1984, Bruns i wsp. 1986, Dynowska 1996, Samaranayake 1997, Swoboda-Kopeć i wsp. 1998, Krcmery i wsp. 1999). Natomiast niepokoi fakt izolacji od dzieci *Candida parapsilosis*, gatunku wykrywanego nie tylko w łagodnych postaciach mikoz (Kurnatowska i Sosnowska 1981), ale również w bardzo ciężkich grzybicach z wysokim odsetkiem śmiertelności (Hannsens i wsp. 1983, Boguszewska-Bączkowska i Latoszyńska 1997, Benjamin i wsp. 2000).

Etiologia grzybicy ściśle wiąże się z charakterem (= rodzajem) zakażenia. Na prawie wszystkich kontynentach obserwuje się spadkową tendencję w częstości izolowania *C. albicans* od pacjentów z fungemią (Bruun i wsp. 1995, Malani i wsp. 2001, Obata i wsp. 2001, Slavin 2002). Mimo, że nadal gatunek ten jest zdecydowanym dominantem wśród grzybiczych czynników etiologicznych, w ciągu ostatniego dziesięciolecia znacznie wzrósł udział w izolatach z materiałów biologicznych innych gatunków: *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*. *Candida glabrata* częściej notuje się u dorosłych pacjentów niż u dzieci. Odwrotnie jest z *Candida parapsilosis*, zwłaszcza u wcześniaków i niemowląt (Malani i wsp. 2001). Niemniej jednak w fungemii nadal najczęściej izoluje się *C. albicans*: u wcześniaków w 83,3% przypadków, a u dzieci z chorobami nowotworowymi w 40,2% (Krcmery i wsp. 2002). Podobnie wysoką prevalencję grzyb ten wykazuje u dzieci zdrowych, co bardzo wyraźnie widać w badaniach własnych (Dynowska i Ejdys 2000).

Na uwagę zasługują również fakt odnotowania grupy grzybów o stosunkowo dużej ekspansywności, które w literaturze mikologicznej wydają się być pomijane. Są to: *Candida guilliermondii*, *Trichosporon beigeli* i *Saccharomyces*. Grzyby reprezentujące ten ostatni rodzaj dopiero od niedawna są izolowane od zdrowych dzieci (Śmiech-Słomkowska i wsp. 1996). Przez długi czas były pomijane i traktowane jako nieszkodliwe lub też jako zanieczyszczenie hodowli. Dotyczy to zwłaszcza *Saccharomyces cerevisiae*.

Zanotowano również istotne różnice fenologiczne w liczebności poszczególnych gatunków grzybów izolowanych wiosną i jesienią, przy takiej samej bioróżnorodności. Największy udział w badanych ontocenozach miała w obu sezonach *Candida albicans*. Na wiosnę zmniejszyła się częstość występowania *Candida krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*, natomiast wzrosła częstość *Candida guilliermon-*

dii, *Saccharomycopsis capsularis* oraz drożdży – *Saccharomyces*. Tendencję tę, zaobserwowaną również u osób dorosłych przez Dynowską i Biedunkiewicz (1999), można tłumaczyć ustępowaniem gatunków o słabszych zdolnościach adaptacyjnych na rzecz lepiej i szybciej przystosowujących się.

Na terenie województwa Warmińsko-Mazurskiego od 1986 roku prowadzone są badania nad epidemiologicznym znaczeniem krążenia grzybów potencjalnie chorobotwórczych między środowiskiem zewnętrznym a organizmem człowieka oraz nad dynamiką mikoflory układu oddechowego i pokarmowego osób dorosłych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zacieranie się granic między grupami ekologicznymi grzybów (Dynowska 1990, 1996; Dynowska i Biedunkiewicz 1999, 2001). Zauważona przez wymienione autorki ekspansja grzybów, zwłaszcza drożdżopodobnych, dotychczas nie izolowanych lub notowanych w innych ontocenozach (*Candida glabrata*, *Saccharomycopsis capsularis*, *Trichosporon beigelii*) znalazła również potwierdzenie w badaniach dotyczących dzieci. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na wzrost częstości występowania *Trichosporon beigelii* (Dynowska 1998) i *Saccharomycopsis capsularis* – rzadko notowany w literaturze mikologicznej (Dynowska i Biedunkiewicz 1999), przy zmniejszającym się udziale *Candida albicans*. Jest to tym ważniejsze, że *C. albicans* i *T. beigelii* uznano za gatunki wskaźnikowe pod względem sanitarnym, epidemiologicznym i ekologicznym (Dynowska 1995). Wzrastającą ekspansywność *T. beigelii* potwierdzają także doniesienia o identyfikacji tego grzyba jako czynnika etiologicznego w fungemii wcześniaków (Krcmery i wsp. 2002). Dynowska i Biedunkiewicz (2001) uważają, że przyczyną zmian w dynamice poszczególnych gatunków, tak w makro- jak i w mikrośrodowisku są zmiany w aktywności enzymatycznej oraz wyjątkowa zdolność grzybów potencjalnie chorobotwórczych do bardzo szybkiego uruchamiania niezbędnych do zasiedlania enzymów adaptatywnych.

Z gospodarstw i pól spływają zanieczyszczenia, skażając różnego typu zbiorniki wodne, w które szczególnie obfituje badany teren województwa Warmińsko-Mazurskiego (Dynowska 1995, Wójcik i wsp. 2001). Nie wykluczone, że z faktem tym wiąże się zwiększona prewalencja *Candida guilliermondii* notowana u dzieci oraz w środowisku naturalnym, np. w zbiornikach wodnych, odpowiednio – 8,3 i 13,9% (Wójcik i wsp. 2001). Również pojawienie się *Rhodotorula glutinis* tylko w jednej populacji dzieci można tłumaczyć większym kontaktem z rezerwuarem tego gatunku, jakim są zanieczyszczone wody powierzchniowe.

Niektóre grzyby, zwłaszcza z rodzaju *Candida*, mogą przez wszystkie okresy życia człowieka wchodzić w skład ontocenoz narządowych lecz w żadnej z nich nie można ich uznać za tzw. składnik mikrofory fizjologicznej (Kurnatowska 1995). W ciele człowieka grzyby występują w dwóch postaciach: drożdżoidalnej – Y i strzępkowej – micellarnej – M (Dynowska 1995). Każda z nich charakteryzuje się specyficznymi właściwościami patogenicznymi (Sysło i Macura 1998). Pączkujący grzyb ma zdolności przylegania do komórek i białek macierzy zewnątrzkomór-

kowej żywiciela. Molekuły adhezyjne na powierzchni komórki grzyba są podobne antygenowo do receptorów błonowych na komórkach żywiciela, co stanowi mechanizm mimikry molekularnej i chroni patogena przed atakiem przeciwciał klasy IgA znajdującej się w ślinie (Macura 1994, Macura-Biegun i Macura 1997). Jednak w fazie Y aparat enzymatyczny grzyba jest zbyt słaby, aby umożliwić wniknięcie do tkanek, stąd liczne przypadki nosicielstwa grzybów, które są dowodem na istnienie ogólnobiologicznej tendencji do wytwarzania równowagi między makro- i mikroorganizmem (podobnie jak w przypadku wirusów i bakterii).

Wytwarzanie enzymów proteolitycznych i toksyn przez grzyb następuje po przejściu w fazę M (Macura 1994). Jest to możliwe w momencie wytrącenia organizmu ze stanu homeostazy. Nawet dla młodego, zdrowego organizmu nie jest to zjawisko rzadkie. Niedożywienie, częste infekcje wirusowe i bakteryjne, a co za tym idzie wielokrotne terapie antybiotykami o szerokim spektrum działania, wystarczą aby infekcja grzybowa przeszła w pełnoobjawową grzybicę (Dynowska 1995, Dynowska i Ejdyś 2000).

WNIOSKI

(1) W analizowanej grupie dzieci zdrowych grzyby najczęściej izolowano z jamy ustnej i gardła. Trzykrotnie rzadziej z nosa.

(2) Niezależnie od pór roku największe fluktuacje w bioróżnorodności i liczebności badanych mikocenoz obserwowano w jamie ustnej i w nosie – narządach bezpośrednio stykających się z kontaminantami otoczenia i z wieloma czynnikami rozprzestrzenienia grzybów potencjalnie chorobotwórczych.

(3) Spośród 13 wyodrębnionych gatunków grzybów drożdżopodobnych i drożdży zdecydowanym dominantem jest *Candida albicans* – podstawowy czynnik etiologiczny większości grzybic notowanych u człowieka. Zjawiskiem niepokojącym może być notowanie *C. glabrata* i *C. krusei*, których coraz więcej szczepów wykazuje oporność na podstawowe antymikotyki, oraz stosunkowo częste notowanie *T. beigeli*, *S. capsularis* i *Saccharomyces* sp. – grzybów o rosnącej ekspansywności i aktywności enzymatycznej.

(4) Zmiany jakościowe i ilościowe w strukturze gatunkowej grzybów analizowanych ontocenoz świadczą o zmianach środowiskowych i informują, jakie grzyby aktualnie dominują w środowisku zewnętrznym, które stale zmienia się, tak jak zmienia się co roku populacja dzieci pochodzących z różnych środowisk domowych. Środowiska te, podobnie jak szkoła, stanowią ważne ogniwo na różnych szczeblach transmisji międzyosobniczej grzybów potencjalnie chorobotwórczych.

LITERATURA

- Bako W., Ułasińska M., Kozak J., Lawandowska D. 1995. Grzybicze zakażenie ośrodkowego układu nerwowego wywołanego przez *Candida albicans*. *Przegląd Pediatryczny* 3: 157-160.
- Barnett J.A., Payne R., Yarrow D. 1990. Yeasts: Characteristic and identification. Cambridge University Press, Cambridge.
- Batura-Gabryel H. 2000. Poszukiwanie grup ryzyka zakażenia *Candida* i kandydozy jamy ustnej wśród chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego. *Mikologia Lekarska* 7: 133-137.
- Benjamin Jr. D.K., Ross K., McKinney Jr. R.E., Benjamin D.K., Auten R., Fisher R.G. 2000. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulasa – negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 106: 712-718.
- Białasiewicz D. 1998. Wstępna ocena przydatności testu Api Candida do identyfikacji grzybów drożdżopodobnych. *Mikologia Lekarska* 5: 83-85.
- Biedunkiewicz A. 1999. Analiza mikologiczna materiału bronchoskopowego. *Mikologia Lekarska* 6: 33-40.
- Boguszevska-Bączkowska A., Latoszyńska J. 1997. Skuteczność agresywnego postępowania w przypadku grzybiczego zapalenia otrzewnej u 10-miesięcznego dializowanego niemowlęcia. *Pediatrica Polska Supl. do nr. 5*: 112, abstrakt.
- Bouchara J.P., Declerck P., Cimon B., Planchenault C., de Gentile L., Chabasse D. 1996. Routine use of CHROM agar Candida medium for presumptive identification of *Candida* yeast species and detection of mixed fungal populations. *Clinical Microbiology and Infection* 2: 202-208.
- Bruns J., Henker T., Dahmen G. 1986. Fungal spondylitis. A case of *Torulopsis* and *Candida tropicalis* infection. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 57: 563-565.
- Bruun B., Westh H., Stenderup J. 1995. Fungemia: An increasing problem in a Danish university hospital 1989-1994. *Clinical Microbiology and Infection* 1: 124-126.
- Cochrane D.D. 1999. Ropień mózgu. *Pediatrica po Dyplomie* 3(5): 76-82.
- De Hoog G.S. 1996. Risk assessment of fungi reported from humans and animals. *Mycoses* 39: 407-417.
- De Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. 2000. Atlas of Clinical Fungi. Ed.2. Centraalbureau voor Schimmelcultures/ Universitat Rovira i Virgili, Reus.
- Dynowska M. 1990. Występowanie grzybów z rodzaju *Candida* w układzie oddechowym mieszkańców województwa olsztyńskiego. *Acta Mycologica* 26: 99-107.
- Dynowska M. 1991-1992. The influence of antibiotics on the morphology of *Candida albicans* and *Candida stellatoidea*. *Acta Mycologica* 27: 205-211.
- Dynowska M. 1995. Drożdże i grzyby drożdżopodobne jako czynniki patogenne oraz bioindykatory ekosystemów wodnych. *Studia i Materiały WSP – 77*. Olsztyn: 1-83.
- Dynowska M. 1996. Trichosporon species isolated from human respiratory system. *Acta Mycologica* 31: 137-141.
- Dynowska M. 1998. Hialohyfomikoza podudzia wywołana przez *Fusarium solani*. *Mikologia Lekarska* 5: 241-245.
- Dynowska M., Biedunkiewicz A. 1999. Presence of *Saccharomycopsis capsularis* in the human respiratory system. *Acta Mycologica* 34(2): 281-287.
- Dynowska M., Biedunkiewicz A. 2001. Grzyby chorobotwórcze o wzrastającej ekspansywności. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 609-613.
- Dynowska M., Ejdys E. 2000. Fungi isolated from the oral cavity, nose and throat of healthy children. *Acta Mycologica* 35: 47-52.

- Ejdys E. 2001. Środowisko szkolne jako potencjalne miejsce transmisji międzyosobniczych. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 353-358.
- Hannsens M., Rysselaere M., Domen F. 1983. *Candida parapsilosis* associated with dacryoliths in obstructive dacryocystitis. *Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France* 201: 71-81.
- Jacob Z., Ghoch M., Srivastava O.P. 1984. *Candida krusei* (Cast.) Berghaut from draining sinuses in a human patient. Its drug sensitivity and pathogenicity. *Mycosen* 27: 361-365.
- Kluska J., Płaneta-Malecka I., Kostenko D., Mikołajczyk G. 1977. Występowanie grzybów w przewodzie pokarmowym u dzieci z bólami brzucha. *Przegląd Pediatryczny* 7: 289-294.
- Kreger-van Rij N.J.W. 1984. The yeasts, A taxonomic study, Third revision and enlarged edition. Elsevier, Amsterdam.
- Krcmery V.V., Jr., Krupova I., Mateicka F., Jurga L., Sulcova M., Spanik S., Kunova A., Navotny J. 1999. *Candida glabrata* fungemia in a Tertiary Cancer Institution in Slovakia. *Journal of Infection and Chemotherapy* 5: 163-167.
- Krcmery V., Laho L., Dluholucky S., Pisarcikova M., Hanzen J., Filka J., Sejnova D., Liskova A., Purgelova A., Szovenyova Z., Koren P. 2002. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12 – year prospective national study from Slovakia. *Journal of Medical Microbiology* 51: 110-116.
- Kurnatowska A. 1995. Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Promedi, Łódź.
- Kurnatowska A. J., Sosnowska E. 1981. Charakterystyka grzybów występujących w różnych stanach jamy ustnej. *Czasopismo Stomatologiczne* 34: 891-895.
- Kurnatowski M., Wąsowska-Królikowska K., Toporowska-Kowalska E., Kurnatowska A. 2001. Inwazje grzybami przewodu pokarmowego dzieci. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 923-928.
- Lodder J., Kreger-van Rij N.W. 1967. The yeasts a taxonomical study. North Holland Publishing Company, Amsterdam.
- Macura A.B. 1994. Przyleganie – jedna z determinant patogenności grzybów *Candida*. *Mikologia Lekarska* 1: 73-79.
- Macura-Biegun A., Macura A.B. 1997. Interakcje grzybów *Candida albicans* z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej – ich udział w powstawaniu kandydozy. *Mikologia Lekarska* 4: 221-225.
- Malani P.N., Bradley S.F., Little R.S., Kauffman C.A. 2001. Trends in species causing fungemia in a Tertiary Care Medical Centre over 12 years. *Mycoses* 44: 446-449.
- Obata S., Hirata Y., Sunakawa K., Inoue M. 2001. An epidemiological study for fungus isolation during the twenty-five year periods from 1976 to 2000 in Kitasato University Hospital. *Kansenshogaku Zasshi* 75: 863-869.
- Richardson M.D., Warnock D.W. 1995. Grzybice. Rozpoznawanie i leczenie. Springer, PWN, Warszawa.
- Rosado M.L., Fernandes E., Versino C., Cristino A.M., Cortez A., Sousa L., Verssimo L. 1998. Evaluation of Chromagar Candida, new medium of clinical yeast identification. *Mikologia Lekarska* 5: 191-192.
- Rózga A., Wąsowska-Królikowska K., Kurnatowski M. 1997. Porównanie aktywności zewnątrzkomórkowej kwaśnej proteazy asparaginowej u szczepów *Candida albicans* wyodrębnionych z kolejnych ontocenozy przewodu pokarmowego dzieci. *Mikologia Lekarska* 4: 205-209.
- Slavin M.A. 2002. The epidemiology of candidaemia and mould infection in Australia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 49 Suppl.A: 3-6.
- Samaranayake L.P. 1997. *Candida krusei* infections and flukonazole therapy. *Hong Kong Medical Journal* 3: 312-314.
- Sowiński W. 1986. Studium epidemiologiczne grzybic skóry i błon śluzowych. *Postępy Dermatologii* 3: 185-191.

- Sysło J., Macura A.B. 1998. Badania nad niektórymi determinantami patogenności u grzybów z rodzaju *Candida*. *Mikologia Lekarska* 5: 149-154.
- Swoboda-Kopeć E., Krajewska M., Sulik B., Łuczak M. 1998. Odporność klinicznych izolatów *Candida* na leki przeciwgrzybicze. *Zakażenia* 3-4: 33-34.
- Śmiech-Słomkowska G., Białasiewicz D., Kurnatowska A. 1996. Zakażenia grzybami jamy ustnej u dzieci leczonych ortodontycznie. *Czasopismo Stomatologiczne* 49: 189-193.
- Wójcik A., Kurnatowski P., Materla M., Różga A. 2001. Aktywność hydrolityczna szczepów grzybów drożdżopodobnych izolowanych z wód Zbiornika Sulejowskiego. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 903-909.

Zaakceptowano do druku 25 sierpnia 2003