

GRZYBY U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2: PREWALENCJA, GATUNKI WYIZOLOWANYCH SZCZEPÓW¹

ALINA MACIEJEWSKA¹, AGNIESZKA JASKÓŁOWSKA² I JOLANTA KWAŚNIEWSKA²

¹Wojewódzki Ośrodek Diabetologii i Chorób Metabolicznych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. M. Pirogowa, ul. Nowa 30/32, 90-030 Łódź; ²Zakład Diagnostyki i Leczenia Chorób Pasożytniczych i Grzybic, Katedra Biologii i Genetyki, Uniwersytet Medyczny, Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź; E-mail: katbiol@poczta.onet.

ABSTRACT. Fungi in patients with diabetes mellitus type 2: prevalence, species of isolated strains. In 77 diabetic patients the detection of fungi was carried out in the oral cavity, digestive tract, genital organs and skin lesions. Patient age ranged from 39 to 82 years, with the Body Mass Index (BMI) from 22 to the highest values of 46.5. Diabetes control was assessed by determination of the glucose level in serum after overnight fasting and after lunch, as well as by determination of the HbA_{1c} level. Fungi were diagnosed in 61 patients (79.6%). The total of 111 fungal strains were isolated in 319 cultures evaluated from 12 biological materials. Fungal strains were detected in the highest percentage in oral cavity (77.9%), in the lower percentage in anus (33.8%), vagina discharge (11.6%) and the region of vulva (14.3%). Fungi were observed in one focus – exclusively in the oral cavity – in 28 (36.4%) patients, whereas they occurred in multifocal infections in 33 (42.9%) patients.

The isolated fungal strains were classified into 4 genera (*Candida*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*, *Aspergillus*) and 12 species. The most frequently detected fungi were *C. albicans* (55.2%), followed by *C. glabrata* (12.4%), *C. parapsilosis* (10.5%) and *C. tropicalis* (9.5%). Relatively low percentage of fungi identified in vagina was associated, among others, with the fact that most of the female patients with diabetes were at the postmenopausal period. In all the patients in whom fungi were isolated from the vagina contents, these fungi were also found in other ontocenoses. The increase in percentage of fungal strains from genera other than *Candida* in patients with a higher risk is of clinical importance, as some of them are resistant *in vitro* to azole derivatives e.g. fluconazole. The digestive tract is thought to be the most frequent fungal habitat. A considerable prevalence of fungi, multifocal infections, particularly related to oral cavity and anus, and occurrence of high percentage of strains different from *C. albicans* species of *Candida* genus in female patients with type 2 diabetes indicate the necessity of the special mode of diagnostic and therapeutic management.

Key words: *Candida*, diabetes mellitus, fungi.

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 jest zespołem zaburzeń metabolicznych wiążących się ze zmniejszonym wydzielaniem przez trzustkę insuliny oraz insulinoopornością,

¹Praca finansowana z działalności statutowej UM w Łodzi # 503-213-1

głównie mięśni i wątroby. Ta postać cukrzycy obejmuje więcej niż 90% wszystkich przypadków zachorowań człowieka i dotyczy 10-20% populacji ludzi dorosłych. Obserwuje się ją u coraz młodszych osób, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, choć szczyt zapadalności przypada po 55. r. roku życia. Światowa Organizacja Zdrowia określiła cukrzycę mianem epidemii XXI wieku, szacując, że w 2025 roku liczba chorych wzrośnie do 500 mln. Zaburzenia w cukrzycy typu 2 wynikają z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. Największe znaczenie mają otyłość, starszy wiek oraz zmniejszona aktywność fizyczna. Spostrzeżenia kliniczne wskazują, że chorzy na cukrzycę stanowią grupę podwyższonego ryzyka zarażenia grzybami. Istotną rolę odgrywają zjawiska zmienionej odpowiedzi immunologicznej ustroju oraz zachodzące zarówno w organizmie człowieka jak i w komórkach grzybów procesy metaboliczne związane zwłaszcza z metabolizmem węglowodanów.

Celem pracy była ocena prevalencji grzybów u pacjentek z cukrzycą typu 2, z uwzględnieniem wieloogniskowości zarażenia, a także oznaczenie gatunków wyodrębnionych szczepów.

MATERIAŁ I METODY

Badania mikologiczne przeprowadzono u 77 pacjentek Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. M. Pirogowa, z cukrzycą typu 2, rozpoznaną w oparciu o kryteria Światowej Organizacji Zdrowia i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (American Diabetes Association – ADA). Na przeprowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badanie przeprowadzono wykorzystując oryginalnie opracowaną kartę badań. Ocena wyrównania cukrzycy obejmowała badanie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo i po obiedzie oraz poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). U 15 pacjentek stosowano doustne leki hipoglikemizujące, u 27 – insulinę, zaś u 35 – leczenie skojarzone. Badania mikologiczne przeprowadzono wykorzystując tryb postępowania opracowany i stosowany od wielu lat w Katedrze Biologii i Genetyki (Kurnatowska 1995). Do oceny pobierano na płynne podłoże Sabourauda: treść jamy ustnej, treść pochwy, materiał z okolicy sromu, z odbytu oraz skóry ze zmianami klinicznymi (np. okolica podsutkowa, międzypośladowa). Treść jamy ustnej uzyskiwano polecając pacjentkom przepłukanie jej stałą objętością jałowego bulionu Sabourauda. Oznaczano też stopień czystości pochwy według Petera, Jiroveca i Maléka. Hodowle inkubowano przez 24 h w temperaturze 27°C i 37°C, pozostawiano w temperaturze pokojowej przez 48 h, a następnie, po stwierdzeniu w preparatach bezpośrednich elementów grzyba, przesiewano kilkakrotnie na agar Sabourauda, celem wyizolowania z pojedynczych kolonii szczepów aksenicznych. Różnicując szczepy grzybów oceniano: 1. makroskopowo – cechy morfologiczne wyrosłych kolonii, 2. preparaty mikroskopowe bezpośrednie, ze zwróceniem uwagi na wielkość komórek wegetatywnych

i zarodników, obecność strzępek i pseudostrzępek, 3. mikrohodowle zakładane na szkiełkach podstawowych lub nakrywkowych z każdego wyodrębnionego szczepu. Różnicowanie *Candida albicans* spośród innych gatunków rodzaju *Candida* przeprowadzono oznaczając zdolność wytwarzania chlamydospor na zmodyfikowanej pożywce Nickersona z błękitem metylenowym (Biomed) oraz na podłożu R.A.T. (bioMérieux); poszukiwano także charakterystycznych dla tego gatunku „germ tubes”. Zdolności fermentacyjne i asymilacyjne badanego szczepu grzyba oceniano za pomocą testów API 20C oraz API 20C AUX (bioMérieux). Pomiary glikemii wykonywano za pomocą glukometru MediSense Precision Q-I-D firmy Abbott oraz suchych testów Sensor Electrodes, natomiast hemoglobiny glikowanej – aparatu DCA 2000+ (Roche).

WYNIKI

Analizując dane z karty badania stwierdzono, że wiek chorych wahał się od 39 do 82 lat, ale większość mieściła się w przedziale wiekowym od 60 do 73 lat. Spośród zbadanych 77 pacjentek 21 było wdowami, tylko 8 z nich nie rodziło; 39 kobiet przebywało na emeryturze, a 22 były na rencie chorobowej z powodu cukrzycy bądź jej powikłań. Większość z chorych nigdy nie paliła papierosów. U 44 pacjentek współistniało nadciśnienie tętnicze i/lub choroba naczyń wieńcowych; 38 z nich przebywało w ciągu ostatnich 2-3 lat w szpitalu z powodu powikłań cukrzycowych bądź z innych przyczyn. Najczęściej zgłaszanymi skargami było pieczenie w jamie ustnej i świąd okolicy sromu. Masa ciała pacjentek wynosiła od 47 do 132 kg, u większości z nich 76 do 89 kg. Wskaźnik masy ciała (Body Mass Index – BMI) wahał się w granicach od 22 do 46,5 (Tabela 1).

Tabela 1. Wartości wskaźnika BMI u badanych kobiet

Wskaźnik BMI	< 25	25,0-30	> 30
Liczba kobiet	5	29	43

W badaniu przedmiotowym u około połowy pacjentek stwierdzono zaczerwienienie i przekrwienie błony śluzowej jamy ustnej z wygładzeniem języka, a u kilkunastu z nich dodatkowo biały, trudno oddzielający się nalot. Ruchome protezy zębowe posiadało 35 zbadanych osób. U części kobiet obserwowano rumień w okolicy sromu i upławy. U pojedynczych badanych stwierdzono zmiany rumieniowozłuszczające skóry różnych okolic ciała, z obecnością grudek i nadżerek na obwodzie zmian. Uwzględniając docelowe parametry wyrównania cukrzycy według Europejskich Grup do Spraw Postępowania w Cukrzycy Insulinozależnej (typ 1) i Cukrzycy Insulinoniezależnej (typ 2) zestawiono dane dotyczące stopnia wyrównania cukrzycy u zbadanych kobiet (Tabela 2). Analizując dane zamieszczone w tej tabeli stwierdzono, że przeszło połowa zbadanych kobiet miała niedostateczny stopień

wyrównania cukrzycy, o czym świadczą wysokie poziomy glikemii i hemoglobiny glikowanej.

Tabela 2. Parametry oceny wyrównania cukrzycy u zbadanych pacjentek

Stopień wyrównania cukrzycy	Dobry	Graniczny	Niedostateczny
Glikemia na czczo (mg/dl)	80-110	111-140	> 140
Liczba kobiet	12	30	35
Glikemia po posiłku (mg/dl)	80-144	145-180	> 180
Liczba kobiet	13	11	53
Poziom HbA _{1c} (%)	> 6,5	6,5-7,5	> 7,5
Liczba kobiet	8	21	48

Prowadząc badania mikologiczne wykonano 319 posiewów z 12 materiałów biologicznych, uzyskując 111 szczepów grzybów. Spośród 77 posiewów z jamy ustnej grzyby stwierdzono w 60, 77 posiewów z odbytu – w 26, 77 posiewów ze sromu – w 11, 77 z pochwy – w 9. Izolowano także pojedyncze szczepy ze skóry okolicy podsutkowej, skóry podbrzusza, kącików ust (*angulus infectiosus*), tylnej ściany gardła (Tabela 3).

Tabela 3. Prewalencja szczepów grzybów u pacjentek z cukrzycą typu 2 w zależności od miejsca pobrania materiału

Miejsce pobrania materiału	ogółem	Liczba posiewów dodatnich	
		n	%
Jama ustna	77	60	77,9
Odbyt	77	26	33,8
Srom	77	11	3,8
Pochwa	77	9	14,3
Ok. podsutkowa	4	2	11,6
Ok. odbytu	1	0	50,0
Ok. pępka	1	0	
Ok. podbrzusza	1	1	
Ok. międzypośladowa	1	0	
Doły pochwy	1	0	
Tylne ściana gardła	1	1	
Kąciki ust	1	1	
Razem	319	111	

Wśród 77 zbadanych pacjentek, u 28 wykryto zarażenia jednoogniskowe; dotyczyły one wyłącznie jamy ustnej. Zarażenia dwuogniskowe (jama ustna i odbyt, jama ustna i srom, skóra okolicy podbrzusza i skóra okolicy podsutkowej) wykazano u 22 kobiet; u 19 grzyby były obecne w jamie ustnej i odbycie, u 2 w jamie ustnej i na skórze sromu, u 1 zaś – na skórze okolicy podbrzusza i okolicy podsutkowej. Inwazje trójogniskowe stwierdzono u 5 pacjentek, w tym u 2 w jamie ustnej, po-

chwie i na skórze sromu, u 1 w jamie ustnej, kącikach ust i odbycie, u 1 w jamie ustnej, na tylnej ścianie gardła i skórze okolicy sromu, także u 1 w jamie ustnej, pochwie i odbycie. Inwazje czteroogniskowe wykazano u 6 chorych; u 5 z nich w jamie ustnej, pochwie, okolicy sromu i odbycie, u 1 w jamie ustnej, pochwie, okolicy sromu i okolicy podsutkowej. Łącznie zarażenia jednoogniskowe stwierdzono u 28 (36,4%), a wieloogniskowe (2-4 ogniska) – u 33 (42,9%) badanych. U pacjentek, u których wykrywano grzyby w treści pochwy, stwierdzano je także w preparatach trwałych barwionych (VI czystości pochwy), co mogło wskazywać na znaczną gęstość populacji grzyba. Warto też dodać, że w kontrolnych preparatach bezpośrednich, pobieranych z hodowli płynnej danego szczepu, wykrywano obok komórek pączkujących także pseudostrzępki. Wyizolowane szczepy grzybów należały do 4 rodzajów: *Candida*, *Saccharomyces*, *Trichosporon* i *Aspergillus*. Spośród 105 szczepów grzybów z rodzaju *Candida* wyodrębniono następujące gatunki: *C. albicans*, do którego zaliczono 58 szczepów (55,2 %), *C. glabrata* -13 szczepów (12,4%), *C. parapsilosis* -11 szczepów (10,5%), *C. tropicalis* -10 szczepów (9,5%), *C. krusei* – 6 szczepów (5,7%) *C. lusitaniae* – 5 szczepów (4,8%), *C. humicola* – 1 szczep, *C. kefyr* – 1 szczep, *C. lipolytica* – 1 szczep. Poza tym 2 szczepy, wyizolowane z jamy ustnej i odbytu, zaklasyfikowano do gatunku *S. cerevisiae*, 2 – z jamy ustnej i kącików ust – do gatunku *T. cutaneum* oraz z pochwy i okolicy sromu – do gatunku *A. flavus*.

DYSKUSJA

Dane z literatury wskazują, że u pacjentów z cukrzycą istnieją warunki sprzyjające rozwojowi grzybów. W niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy występuje zespół zaburzeń katabolicznych charakteryzujący się hiperglikemią, nasileniem glikacji białek, zwiększoną proteinolizą, lipolizą, odwodnieniem, a także wieloma wtórnymi zjawiskami, takimi jak zaburzenia w czynności błon komórkowych i wielu enzymów wewnątrzkomórkowych. Zaburzenia te dotyczą także komórek układu odpornościowego oraz biosyntezy i działania przeciwciał. Przypuszcza się, że czynnikiem bezpośrednio usposabiającym do zarażenia różnymi mikroorganizmami jest zwiększenie zawartości glukozy w surowicy krwi, ułatwiające ich inwazję w obrębie skóry i błon śluzowych. W badaniach własnych wykonanych u 77 pacjentek z cukrzycą typu 2 poszukiwano grzybów w ontocenozy jamy ustnej, przewodu pokarmowego, narządów płciowych oraz zmian skóry. Prawie wszystkie pacjentki były otyłe, na co wskazywały wysokie wartości BMI. Stopień wyrównania cukrzycy u większości z nich był niedostateczny, o czym świadczył poziom hemoglobiny glikowanej, glikemia na czczo oraz glikemia po posiłku. Grzyby wykryto u 61 (79,2%) chorych. Oceniając 319 posiewów z 12 materiałów biologicznych wyodrębniono 111 szczepów grzybów. W najwyższym odsetku izolowano szczepy grzybów z ontocenozy jamy ustnej, niższym zaś z odbytu, treści pochwy i okolicy

sromu; ze zmian skórnych różnych okolic ciała wyodrębniono pojedyncze szczepy. Grzyby wykazano w jednym ognisku – wyłącznie w jamie ustnej – u 28 (36,4%) pacjentek, zarażenia wieloogniskowe zaś – u 33 (42,9%). Najczęściej wykrywano *C. albicans*; stwierdzono także wysoką częstość *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Badania różnych autorów dotyczą obecności grzybów w treści jamy ustnej (Aly i wsp. 1995), a także w wymazach z podniebienia u pacjentów z cukrzycą (Aly i wsp. 1992). Najczęściej izolowano szczepy z gatunku *C. albicans* (67%), rzadziej z innych gatunków z rodzaju *Candida* (23%) (Aly i wsp. 1995). Bierze się pod uwagę także czynniki sprzyjające obecności grzybów w jamie ustnej, jak obecność protez (Manfredi i wsp. 2002), szybkość przepływu śliny, pH oraz niektóre nawyki pacjentów, jak palenie tytoniu lub picie alkoholu (Kadir i wsp. 2002). Poszukuje się też zależności pomiędzy częstością występowania i gęstością populacji grzyba, a niedostateczną kontrolą glikemii i nieprawidłowym poziomem HbA_{1c} (Aly i wsp. 1992, Manfredi i wsp. 2002). Co się tyczy obecności grzybów w pochwie u pacjentek z cukrzycą, to w jednej z prac (Peer i wsp. 1993) wśród 203 chorych wykazano grzyby u 35,5%; istotnie częściej ($p < 0,05$) występowały u kobiet z objawami klinicznymi grzybicy narządów płciowych (48%) niż z zarażeniami bezobjawowymi (25,4%). *C. albicans* stwierdzono u 36,1%, *C. glabrata* – u 30% zbadanych. Wykazano też korelację między obecnością grzybów w pochwie i w rectum. W innych badaniach (Nowakowska i wsp. 2003), przeprowadzonych u kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 1 stwierdzono grzybicę pochwy u 40,4% zbadanych – istotnie częściej niż u kobiet z cukrzycą ciężarnych (22%) i ciężarnych bez cukrzycy (13,6%). Prawie każda z kobiet z grzybicą pochwy miała grzyby w innych ogniskach. U ciężarnych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą ciężarnych grzyby zakwalifikowano do 4 rodzajów (*Candida*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Trichosporon*) i 12 gatunków. Zdecydowaną większość wyizolowanych szczepów stanowiła *C. albicans* (74,3%); stwierdzono także wysoką częstość występowania *C. glabrata* (8,4%), trzecim zaś pod względem częstości izolacji gatunkiem był *S. cerevisiae* (6,3%) (Nowakowska i wsp. 2002a).

W naszych badaniach stosunkowo niski odsetek grzybów wykrywanych w ontocenozie pochwy wiązał się między innymi z faktem, że większość pacjentek z cukrzycą była w okresie pomenopauzalnym. U wszystkich zbadanych, u których izolowano grzyby z treści pochwy, wykryto je także w innych ontocenozach, głównie w jamie ustnej i odbycie oraz na skórze sromu. Były to więc zarażenia 4-ogniskowe. W piśmiennictwie zwraca się także uwagę na zależność między obecnością *Candida* w treści pochwy, a typem cukrzycy i czasem jej trwania oraz poziomem HbA_{1c}. Zauważono tendencję do wzrostu częstości zarażeń grzybami pochwy wraz z pogorszeniem się kontroli metabolicznej cukrzycy (de-Leon i wsp. 2002, Nowakowska i wsp. 2002b). Osobnym zagadnieniem jest coraz częstsze występowanie innych – poza *C. albicans* – gatunków z rodzaju *Candida* u chorych z grup podwyższonego ryzyka zarażenia grzybami, w tym z cukrzycą (Fidel i wsp. 1999, Nowa-

kowska i wsp. 2002a). Podejmuje się próby wyjaśnienia tego zjawiska szerokim stosowaniem pochodnych azolowych, zwłaszcza flukonazolu w profilaktyce zarażeń grzybami u pacjentów z tych grup; flukonazol miałby zatem spełniać rolę czynnika selekcyjnego (Singh i wsp. 2002). Ponadto bierze się pod uwagę przedłużony okres hospitalizacji, stosowanie antybiotyków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania, lub transmisję szczepu grzyba od personelu medycznego. Zwiększanie się odsetka szczepów z gatunków innych niż *C. albicans* jako czynnika etiologicznego grzybicy jest istotne z klinicznego punktu widzenia, bowiem *C. krusei* jest pierwotnie oporny *in vitro* na flukonazol, zaś *C. glabrata* na ketokonazol (Fidel i wsp. 1999, Perea i Patterson 2002, Loeffler i Stevens 2003). Wydaje się, że najważniejszym źródłem pochodzenia tych szczepów jest transmisja endogenna w obrębie organizmu pacjenta. Za najczęstsze siedlisko grzyba uważa się przewód pokarmowy (Pfaller 1996, Kauffman 2001, Stéphan i wsp. 2002). Celowe wydaje się zatem regularne monitorowanie pacjentów z cukrzycą w kierunku obecności szczepów *Candida* z gatunków innych niż *C. albicans*.

W podsumowaniu warto podkreślić, że u pacjentek z cukrzycą typu 2 wykazano znaczną prewalencję grzybów oraz zarażenia wielogniskowe, dotyczące najczęściej jamy ustnej i odbytu. W przypadkach wykrycia grzybów w ontocenozie pochwy stwierdzano szczepy *Candida* także w pozostałych ontocenozach zbadanych chorych. Występowanie w wysokim odsetku szczepów innych niż *C. albicans* gatunków z rodzaju *Candida* u pacjentek z cukrzycą typu 2 wskazuje na konieczność stosowania określonego trybu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

LITERATURA

- Aly F.Z., Blackwell C.C., Mackenzie D.A., Weir D.M., Clarke B.F. 1992. Factors influencing oral carriage of yeasts among individuals with diabetes mellitus. *Epidemiology and Infection* 109: 507-518.
- Aly F.Z., Blackwell C.C., MacKenzie D.A., Weir D.M. 1995. Identification of oral yeast species isolated from individuals with diabetes mellitus. *Mycoses* 38: 107-110.
- de-Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B. 2002. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infectious Diseases* 2: 1.
- Fidel P.L.jr., Vazquez J.A., Sobel J.D. 1999. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical Microbiology Reviews* 12: 80-96.
- Kadir T., Pisiriciler R., Akyuz S., Yarat A., Emekli N., Ipbuker A. 2002. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiologic and systemic factors. *Journal of Oral Rehabilitation* 29: 452-457.
- Kauffman C.A. 2001. Fungal infections in older adults. *Clinical Infectious Diseases* 33: 550-555.
- Kurnatowska A. 1995. Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Promedi, Łódź.
- Loeffler J., Stevens D.A. 2003. Antifungal drug resistance. *Clinical Infectious Diseases* 36 (suppl.1): 31-41.
- Manfredi M., McCullough M.J., Al-Karaawi Z.M., Hurel S.J., Porter S.R. 2002. The isolation, identification and molecular analysis of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiology and Immunology* 17: 181-185.
- Nowakowska D., Kurnatowska A., Wilczyński J. 2002a. Biotypy szczepów *C. albicans* wyizolowa-

- nych od ciężarnych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą ciężarnych, w oparciu o analizę aktywności wybranych hydrolaz. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 6 (suppl.1): 73-81.
- Nowakowska D., Wilczyński J., Kurnatowska A. 2002b. Ocena wpływu stężenia glukozy we krwi na częstość występowania zarażeń grzybami pochwy, jamy ustnej i odbytu u kobiet ciężarnych z cukrzycą. *Diabetologia Polska* 9: 175-180.
- Nowakowska D., Kurnatowska A., Stray-Pedersen B., Wilczyński J. 2003. Prevalence of fungi in the vagina, rectum and oral cavity in pregnant diabetic women: relation to gestational age and symptoms. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 82:1-6.
- Peer A.K., Hoosen A.A., Seedat M.A., van-den-Ende J., Omar M.A. 1993. Vaginal yeast infections in diabetic women. *South African Medical Journal* 83: 727-729.
- Perea S., Patterson T.F. 2002. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clinical Infectious Diseases* 35: 1073-1080.
- Pfaller M.A. 1996. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clinical Infectious Diseases* 22 (suppl. 2): 89-94.
- Singh S., Sobel J.D., Bhargava P., Boikov D., Vazquez J.A. 2002. Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects and therapy. *Clinical Infectious Diseases* 35: 1066-1070.
- Stéphan F., Bah M.S., Desterke C., Rezaigula-Delclaux S., Foulet F., Duvaldestin P., Bretagne S. 2002. Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers. *Clinical Infectious Diseases* 35: 1477-1483.

Zaakceptowano do druku 14 czerwca 2004