

Grzyby drożdżopodobne stają się ostatnio coraz bardziej istotnym czynnikiem wywołującym zakażenia, szczególnie wśród chorych ze spadkiem odporności, włączając chorych cierpiących na choroby nowotworowe spowodowane nowotworami złośliwymi.

Materiał i metoda. Porównano wyniki badania lekowności na 5-fluorocytozynę, amfoterycynę B, nystatynę, mikonazol, ekonazol oraz ketokonazol 63 szczepów innych niż *C. albicans* (NAC), izolowanych od chorych z chorobą nowotworową, leczonych w szpitalu i 27 szczepów wyhodowanych od chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Badane materiały posiewano na agar Sabourauda i *Albicans* ID2 agar. Wyizolowane szczepy różnicowano w oparciu o ich cechy morfologiczne i biochemiczne z zastosowaniem systemu ID 32C. Badania lekowności wykonywano przy użyciu testów ATB FUNGUS. **Wyniki.** Wśród szczepów NAC izolowanych od chorych z chorobą nowotworową najczęściej izolowano *C. glabrata* – 36 szczepów (57 proc.) i *C. tropicalis* – 14 (22 proc.). Od chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych najczęściej w tej grupie szczepów hodowano *C. parapsilosis* i *C. glabrata* – 37 i 33 proc. szczepów – odpowiednio. 49 (77,8 proc.) szczepów wyhodowanych od chorych leczonych w szpitalu wykazywało wzór lekowności 222222 (wrażliwość na wszystkie badane leki przeciwgrzybicze). Wzór taki wykazywało 7 (26 proc.) szczepów izolowanych od chorych leczonych ambulatoryjnie. Dwa szczepy *C. glabrata* wyhodowane w szpitalu, były odporne na 5-fluorocytozynę, nystatynę, ekonazol i ketokonazol, natomiast 1 ambulatoryjny szczep *C. krusei* wykazywał oporność na amfoterycynę B.

Wnioski

1. Równoległe prowadzenie badań umożliwiających oznaczenie gatunku i wzoru lekowności pozwala na wykrycie identycz-

Porównanie lekowności szczepów *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* izolowanych z różnych źródeł

The comparison of antifungal susceptibility of C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei and C. kefyr isolated from different sources

Zefiryn Cybulski¹, Elżbieta Krzemińska-Jaśkowiak², Alicja Grabiec¹, Zofia Talaga¹

¹Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

WPROWADZENIE

Ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych stanowiących istotne zagrożenie dla zdrowia i życia stwarza konieczność stosowania leków przeciwgrzybiczych wybranych na podstawie wyników antymikogramu. W różnych ośrodkach stosuje się zróżnicowaną metodykę wykonywania antymikogramów z wykorzystaniem E-testów, metody seryjnych rozcieńczeń, czy metody dyfuzyjno-krążkowej [1–3]. Jedną z metod badania lekowności grzybów drożdżopodobnych jest stosowanie zestawu ATB FUNGUS [4–6]. Wyniki antymikogramów mogą być wykorzystywane zarówno w celu wyboru odpowiedniego leku przeciwgrzybiczego, zastosowanego w leczeniu, jak i w określaniu identyczności szczepów, co ma duże znaczenie w dochodzeniu epidemiologicznym, umożliwiającym ustalenie źródeł i dróg szerzenia się zakażeń grzybiczych. W ostatnim okresie grzyby drożdżopodobne mają coraz większe znaczenie jako czynnik etiologiczny zakażeń, szczególnie zakażeń szpitalnych i zakażeń występu-

jących wśród chorych ze spadkiem odporności, w tym w chorobach nowotworowych [7–10]. Wielonarządowe nosicielstwo identycznych (a więc należących do tego samego gatunku i cechujących się m.in. identycznym wzorem lekowności) szczepów *Candida spp.* może być jedynym wykładnikiem rozpoczynającego się zakażenia układowego [11]. Diagnostyka ciężkiego zakażenia wywołanego przez *Candida spp.* może być trudna, aczkolwiek czynniki predisponujące są coraz lepiej poznane [12]. Badania mikologiczne, w wyniku których otrzymuje się nazwę gatunku oraz określenie lekowności wyhodowanych szczepów, jest istotnym czynnikiem stanowiącym o wyborze odpowiedniego leczenia. Jednocześnie stwierdzenie występowania szczepów szpitalnych umożliwia podjęcie działań, zapobiegających szerzeniu się zakażeń szpitalnych.

Od momentu wprowadzenia antybiotyków jako leków przeciwbakteryjnych obserwuje się występowanie szczepów lekoopornych,

nych szczepów NAC (*non-C. albicans*).

2. Stwierdzono występowanie szczepów opornych na amfoterycynę B, która jest podstawowym lekiem w leczeniu zakażeń grzybiczych w warunkach szpitalnych.
3. Wyniki badania lekowrażliwości grzybów mogą znaleźć zastosowanie zarówno w wyborze leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu, jak i dla celów epidemiologicznych.

Słowa kluczowe: *Candida* spp., wzory lekowrażliwości, nowotwory, chorzy szpitalni i ambulatoryjni.

które częściej izolowane są od chorych leczonych w warunkach szpitalnych niż od chorych ambulatoryjnych. Wzrastająca lekooporność obserwowana jest także wśród grzybów drożdżopodobnych *Candida* spp. Jak wynika z ostatnio publikowanych badań, stwierdza się wzrost oporności *C. krusei* i *C. tropicalis* na amfoterycynę B, ketokonazol, i 5-fluorocytozynę [13]. Tylko nieliczne publikacje przedstawiają porównanie wyników badań lekowrażliwości grzybów izolowanych od chorych leczonych w szpitalu i ambulatoryjnie [14].

Celem pracy było porównanie lekowrażliwości szczepów *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* pochodzących od chorych leczonych w warunkach szpitalnych i od chorych ambulatoryjnych. Kolejny cel pracy stanowiło wykorzystanie informacji o lekowrażliwości w badaniu identyczności szczepów.

MATERIAŁ I METODY

Materiałem do badań były: płwocina lub wymaz z rurki intubacyjnej, wymaz z jamy ustnej lub z gardła, wymaz z rany lub drenu, moczu, cavafix pobrane od 56 chorych z chorobą nowotworową wywołaną przez nowotwory złośliwe, leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 1998–2002 oraz kał, wymazy z jamy ustnej i pochwy, wymaz ze skóry rąk, materiał pobrany z paznokci rąk i nóg 24 chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu chorób dróg oddechowych oraz zapalenia dróg rodnych i narządu paznokciowego. Materiał z narządu paznokciowego pobierany był metodą nitki umieszczanej pod wałem okołopaznokciowym.

W celu wyhodowania grzybów drożdżopodobnych badane materiały posiewano na agar Sabourauda i Albicans ID2 agar (bioMerieux, Francja). Wyizolowane szczepy różnicowano na podstawie ich cech morfologicznych i biochemicznych z zastosowaniem systemu ID 32C (bioMerieux, Francja).

Badanie wrażliwości grzybów na leki przeciwgrzybicze

Przeprowadzono badania wrażliwości wyhodowanych szczepów *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* na 5-fluorocytozynę, amfoterycynę B, nystatynę, mikonazol, ekonazol oraz ketokonazol stosując testy ATB FUNGUS (bioMerieux, Francja), zgodnie z instrukcją producenta. Wyniki odczytywano przy użyciu automatycznego systemu ATB (bioMerieux, Francja). W zależności od wrażliwości grzybów na poszczególne leki wykorzystywane w zestawie ATB FUNGUS, określano cyfrowy wzór lekowrażliwości badanych szczepów. Cyframi 0, 1, 2 oznaczano oporność, średnią wrażliwość i wrażliwość, odpowiednio.

WYNIKI

Spośród grzybów drożdżopodobnych, innych niż *C. albicans* (NAC) izolowanych w warunkach szpitalnych najczęściej hodowano *C. glabrata* – 36 szczepów (57 proc.) oraz *C. tropicalis* – 14 szczepów (22 proc.). Szczepy NAC izolowano głównie z materiału z dróg oddechowych – 44 szczepy (70 proc.) – przede wszystkim z płwociny lub z rurki intubacyjnej (32 szczepy). Od chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych najczęściej izolowano *C. parapsilosis* – 10 szczepów (37 proc.), *C. glabrata* 9 (33 proc.) i *C. tropicalis* – 6 szczepów (22 proc.).

Zbadano lekowrażliwość 63 szczepów NAC izolowanych od chorych szpitalnych, u których rozpoznano nowotwory złośliwe. 49 spośród nich wykazywało wrażliwość na wszystkie leki przeciwgrzybicze stosowane w systemie ATB FUNGUS i charakteryzowało się wzorem lekowrażliwości 222222.

Wyizolowano także dwa szczepy *C. glabrata* odporne na 5-fluorocytozynę, nystatynę, ekonazol i ketokonazol oraz jeden szczep odporny na 5-fluorocytozynę, nystatynę, mikonazol i ketokonazol. Szczepy o wzorze oporności 020100 izolo-

Yeast-like fungi have become more important as an infection factor especially in immunocompromised patients, including those afflicted with malignant neoplasms.

Materials and methods. The antifungal susceptibility to 5-fluorocytosine, amphotericin B, nystatin, miconazole, econazole and ketoconazole of *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* and *C. kefyr* isolated both from hospitalised patients and out-patients was compared. The yeasts were cultured on Albicans ID2 agar and Sabouraud medium and were identified with the use of ID32C biochemical test kit. ATB FUNGUS tests were used for the examination of sensitivity to antifungal drugs.

Results. The strains most commonly found among non-albicans yeasts (NAC) isolated from cancer patients were 36 *C. glabrata* and 14 *C. tropicalis* – 57% and 22%, respectively. *C. parapsilosis* and *C. glabrata* were most often isolated strains from out-patients – 37% and 33%, respectively. Forty nine (77.8%) strains isolated from in-patients showed 222222 sensitivity pattern (sensitivity to all the antifungal drugs tested) and seven (26%) out-patients strains showed the same sensitivity pattern. Two strains of *C. glabrata* isolated from hospitalised patients were resistant to 5-fluorocytosine, nystatin, econazole and ketoconazole. One strain of *C. krusei* isolated from an out-patient was resistant to amphotericin B.

Conclusions

1. The examination of species and sensitivity patterns of NAC isolates is useful for finding identical strains.
2. Some strains were found to be resistant to amphotericin B, a drug often used in hospital environment.
3. The results of antimycograms may be used both for choosing antifungal drugs and for the epidemiological investigation.

Key words: *Candida* spp., sensitivity patterns, neoplasms, hospital and out-patients.

Tab. 1. Występowanie *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* izolowanych od chorych leczonych w szpitalu

Materiał	Gatunek					Ogółem
	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>	
plwocina/rurka intub.	19	9	1	3	0	32
jama ustna/gardło	7	4	0	1	0	12
rana/dren	7	0	3	1	2	13
mocz	3	1	1	0	0	5
Cavafix	0	0	1	0	0	1
ogółem	36	14	6	5	2	63

wano z plwociny dwukrotnie od tego samego chorego w 49-dniowym odstępie czasowym. Wśród 14 szczepów *C. tropicalis*, izolowanych w tej grupie chorych, trzy cechowały się opornością na mikonazol, a jeden na amfoterycynę B (tab. 1.). Spośród 27 szczepów NAC wyizolowanych w warunkach ambulatoryjnych 7 wykazywało wrażliwość na wszystkie badane antymikotyki – wzór lekowrażliwości 222222 (tab. 1.).

DYSKUSJA

Coraz częściej obserwuje się wzrastający udział gatunków innych niż *C. albicans* w zakażeniach wywołanych przez grzyby drożdżopodobne, co jest szczególnie istotne ze względów klinicznych, gdyż mikroorganizmy te są bardziej odporne na le-

ki przeciwgrzybicze niż *C. albicans* [15]. Wykazano, że wśród chorych na AIDS rokowanie dotyczące przebiegu choroby ulega pogorszeniu, gdy fungemia wywołana jest przez gatunki tzw. *non-albicans Candida*, niż gdy czynnikiem etiologicznym jest *C. albicans*. [16]. Również inni autorzy zwracają uwagę na rosnące znaczenie gatunków NAC, szczególnie gdy zakażenia rozwijają się wśród chorych cierpiących na chorobę nowotworową [7]. Najczęściej izolowanym gatunkiem jest *C. glabrata* [8, 17, 18] lub *C. parapsilosis* [3]. Ten ostatni gatunek coraz częściej izoluje się z krwi [4], a także z innych materiałów – np. z wałów okołopaznokciowych [19]. Jak wynika z przeprowadzonych badań, w warunkach szpitalnych 70 proc. szczepów NAC izolowano z materiału z dróg oddechowych, podczas gdy

Tab. 2. Występowanie *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr* izolowanych od chorych leczonych ambulatoryjnie

Materiał	Gatunek					Ogółem
	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>	
wał paznokciowy	1	1	6	0	0	8
wymaz z ucha	0	0	1	0	0	1
jama ustna	2	5	0	1	1	9
wymaz z pochwy	4	0	0	0	0	4
kał	2	0	0	0	0	2
paznokcie stóp	0	0	1	0	0	1
paznokcie rąk	0	0	2	0	0	2
ogółem	9	6	10	1	1	27

Tab. 3. Porównanie wzorów lekowrażliwości szczepów izolowanych od chorych leczonych w szpitalu i ambulatoryjnie

Gatunek	Wzór lekowrażliwości						Liczba szczepów od chorych		
	5Fc	AmB	N	Mi	E	K	szpitalnych	ambulator.	
<i>C. glabrata</i>	2	2	2	2	2	2	30	4	
	0	2	0	1	0	0	2	–	
	0	2	0	0	1	0	1	–	
	2	1	2	2	2	2	2	–	
	2	2	1	2	2	2	1	–	
	2	2	2	0	1	1	–	2	
	2	2	2	1	1	1	–	1	
	1	2	2	1	1	2	–	1	
	0	2	2	0	0	0	–	1	
<i>C. tropicalis</i>	2	2	2	2	2	2	8	1	
	2	2	1	0	2	1	1	–	
	2	1	1	0	2	1	1	–	
	2	0	2	2	2	2	1	–	
	2	2	1	0	2	1	1	–	
	2	2	1	1	2	1	1	–	
	2	1	2	2	2	2	1	–	
	2	2	2	1	1	1	–	2	
	2	2	1	0	0	0	–	1	
	2	2	2	0	0	0	–	1	
	0	2	2	1	1	1	–	1	
	<i>C. parapsilosis</i>	2	2	2	2	2	2	5	1
		2	2	1	1	2	1	1	–
2		2	2	2	1	2	–	2	
2		2	2	1	1	2	–	1	
2		2	1	2	1	2	–	3	
1		2	2	0	1	1	–	1	
0		1	1	0	0	0	–	1	
0		2	1	0	0	2	–	1	
<i>C. krusei</i>	2	2	2	2	2	2	4	–	
	2	1	2	2	2	2	1	–	
	1	0	2	1	1	2	–	1	
<i>C. kefyr</i>	2	2	2	2	2	2	2	1	

Legenda: 5Fc – 5-fluorocytozyna; AmB – amfoterycyna; N – nystatyna; Mi – mikonazol; E – ekonazol; K – ketokonazol; 0 – oporny; 1 – śr. wrażliwy; 2 – wrażliwy

inni autorzy stwierdzali częste występowanie NAC w jamie ustnej u chorych z zaawansowanym rakiem [10].

Jak podaje Davies i wsp., *C. glabrata* stanowiła 18 proc. wśród grzybów drożdżopodobnych izolowanych z ja-

my ustnej chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową [7]. Ostatnio wykazano, że najczęściej hodowanym grzybem drożdżopodobnym innym niż *C. albicans*, izolowanym z krwi od chorych, u których stwierdzano kandydemię była *C. tropicalis*, stanowiąc 36,1 proc. tych drobnoustrojów [13]. Jak wynika z przeprowadzonych badań, wśród szczepów NAC izolowanych od pacjentów szpitalnych nie stwierdzono szczepów opornych na amfoterycynę B wśród *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. kefyr*. W przypadku szczepów ambulatoryjnych stwierdzono tylko jeden szczep oporny na amfoterycynę B – *C. krusei*. Również inni autorzy podają informację o wysokiej wrażliwości *Candida spp.* na amfoterycynę B, aczkolwiek znajdowano pojedyncze szczepy *C. glabrata* i *C. krusei* odporne na ten lek [8]. Jak podaje Arias i wsp., 3,6 proc. szczepów *C. glabrata* wykazywało oporność na 5-fluorocytozynę [20]. Jak wynika z przeprowadzonych badań, trzy z 36 szczepów *C. glabrata* izolowanych od chorych leczonych w szpitalu wykazywało oporność na ten lek, przy czym dwa szczepy izolowane od jednego chorego w prawie dwumiesięcznym przedziale czasowym charakteryzowały się wzorem lekowrażliwości 020100, co wskazuje na identyczność tych szczepów. W grupie szczepów NAC izolowanych od chorych ambulatoryjnych wykazano tylko jeden szczep *C. glabrata* oporny na 5-fluorocytozynę, jeden *C. tropicalis* i dwa szczepy *C. parapsilosis*. Jeden spośród czternastu szczepów *C. tropicalis* wyhodowanych od chorych z chorobą nowotworową wykazywał oporność na amfoterycynę B. Natomiast inni autorzy wykazują występowanie oporności na nystatynę i amfoterycynę B wśród *C. parapsilosis* oraz występowanie szczepów NAC opornych na ketokonazol [21]. Z kolei Bertout i wsp. obserwowali *in vitro* synergistyczne działanie amfoterycyny B i 5-fluorocytozyny stosując połączenie tych leków w antymykogramach wykonywanych dla szczepów *C. glabrata* i *C. tropicalis*

[22]. Synergistyczne działanie tych leków nie występowało w przypadku szczepów *C. krusei*, które pozostawały odporne na 5-fluorocytozynę. Wykazano również, że gdy stosowano monoterapię 5-fluorocytozyną, obserwowano wzrost oporności szczepów *Candida spp.* na ten lek [23]. Jak wynika z przeprowadzonych badań, 77,8 proc. szczepów szpitalnych *Candida spp.* i 26 proc. szczepów ambulatoryjnych charakteryzowało się wzorem lekowrażliwości 222222, a więc wykazywało wrażliwość na wszystkie leki przeciwgrzybicze. Także inni autorzy wykorzystywali zestaw ATB FUNGUS w badaniach epidemiologicznych *Candida spp.* [5].

WNIOSKI

- ▶ Równoległe prowadzenie badań umożliwiających oznaczenie gatunku i wzoru lekowrażliwości pozwalała na wykrycie identycznych szczepów NAC (*non-C. albicans*).
- ▶ Stwierdzono występowanie szczepów opornych na amfoterycynę B, która stanowi podstawowy lek w leczeniu zakażeń grzybiczych w warunkach szpitalnych.
- ▶ Wyniki badania lekowrażliwości grzybów mogą znaleźć zastosowanie zarówno w wyborze leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu, jak i dla celów epidemiologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Arthington-Skaggs BA, Motley M, Warnock DW, Morrison CJ. *Comparative evaluation of PASCO and national committee for clinical laboratory standards M27-A broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of yeasts.* J Clin Microbiol 2000; 38: 2254-60.
2. Colombo AL, Da-Matta D, De-Almeida LP, Rosas R. *Fluconazole susceptibility of Brazilian Candida isolates assessed by a disk diffusion method.* Braz J Infect Dis 2002; 6: 118-23.
3. Doczi I, Dosa E, Hajdu, E, Nagy E. *Aetiology and antifungal susceptibility of yeast bloodstream infections in a Hungarian university hospital between 1996 and 2000.* J Med. Microbiol 2002; 51: 677-81.
4. Kędzierska J, Szyguła M, Doleżał M. *Udział grzybów wśród drobnoustrojów izolowanych ze krwi chorych leczonych w oddziałach klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 1993–1998.* Med Dośw Mikrobiol 2000; 52: 197-205.
5. Quindos G, Lipperheide V, Barturen B, et al. *A new method of antibiotyping yeasts for subspecies discrimination and distribution in human clinical specimens.* Eur J Epidemiol 1996; 12: 55-62.
6. Swoboda-Kopeć E, Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, Wróblewska M, Krawczyk E, Stelmach E, Łuczak M. *Etiologiczne czynniki fungemii u hospitalizowanych pacjentów.* Med Dośw Mikrobiol 2001; 53: 291-5.
7. Davies AN, Brailsford S, Broadley K, Beighton D. *Oral yeast carriage in patients with advanced cancer.* Oral Microbiol Immunol 2002; 17: 79-84.
8. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, Park S, Bernard EM, Armstrong D, Perlin DS. *Prospective study of Candida species in patients at a comprehensive cancer center.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2129-33.
9. Li RK, Elie CM, Clayton GE, Ciblak MA. *Comparison of a new colorimetric assay with the NCCLS broth microdilution method (M-27A) for antifungal drug MIC determination.* J Clin Microbiol 2000; 38: 2334-8.
10. Ball K, Sweeney MP, Baxter WP, Bagg J. *Fluconazole sensitivities of Candida species isolated from the mouths of terminally ill cancer patients.* Am J Hosp Palliat Care 1998; 15: 315-9.
11. Luu LN, Cowen LE, Sirjusingh C, Kohn LM, Anderson JB. *Multilocus genotyping indicates that the ability to invade the bloodstream is widespread among Candida albicans isolates.* J Clin Microbiol 2001; 39: 1657-60.
12. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H i wsp. *Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care.* Intensive Care Med 1998; 24: 206-16.
13. Chakrabarti A, Mohan B, Shrivastava SK, Marak RS, Ghosh A, Ray P. *Change in distribution & antifungal susceptibility of Candida species isolated from candidaemia cases in a tertiary care centre during 1996–2000.* Indian J Med Res 2002; 116: 5-12.
14. Grandis C, Balagna ME, Malandrino M, Marocco A. *Fungal infections: correlation with previous treatment and use of antimycogram.* J Chemother 1991; 3 Suppl 1: 86-8.
15. Evans EG. *Resistance of Candida species to antifungal agents used in the treatment of onychomycosis: a review of current problems.* Br J Dermatol 1999; 141 Suppl 56: 33-5.
16. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R. *Candidemia in HIV-infected subjects.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 478-83.
17. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. *Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study.* J Clin Microbiol 2002; 40: 1298-302.
18. Pelletier R, Loranger L, Marcotte H, De Carolis E. *Voriconazole and fluconazole susceptibility of Candida isolates.* J Med Microbiol 2002; 51: 479-83.
19. Krzemińska-Jaśkowiak E, Cybulski Z, Dembińska M, Chylak J, Adamski Z. *Mikroflora w zakażeniach wąłków okołopaznokciowych.* Mikol Lek 2000; 7 Suppl 1: 124.
20. Arias A, Arevalo MP, Andreu A, Rodriguez C, Sierra A. *Candida glabrata: in vitro susceptibility of 84 isolates to eight antifungal agents.* Chemotherapy 1996; 42: 107-11.
21. Kovacicova G, Krupova Y, Lovaszova M, et al. *Antifungal susceptibility of 262 bloodstream yeast isolates from a mixed cancer and non-cancer patient population: is there a correlation between in-vitro resistance to fluconazole and the outcome of fungemia?* J Infect Chemother 2000; 6: 216-21.
22. Bertout S, Lebecq JC, Bastide JM, Malleri M. *Evaluation de l'activité antifongique in vitro des associations flucytosine-fluconazole et flucytosine-amphotéricine B sur diverses especes de Candida.* J Mycol Med 2002; 12: 157-62.
23. Vanden-Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, Rex JH, Sanglard D. *Antifungal drug resistance in pathogenic fungi.* Med Mycol 1998; 36 Suppl 1: 119-28.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Zefiryn Cybulski
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. 0 (prefiks) 61 85 40 677
e-mail: zefiryn.cybulski@wco.pl