

Zakażenia grzybiczne u pacjentów z chorobami otolaryngologicznymi

Fungal infections with otolaryngological diseases patients

AGNIESZKA MORAWSKA^{1/}, KAROLINA HYDZIK-SOBOCIŃSKA^{1/}, MACIEJ WIATR^{1/}, JACEK SKŁADZIEŃ^{1/}, URSZULA PRADEL^{2/}

^{1/}Katedra i Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

^{2/}Zakład Diagnostyki, Pracownia Bakteriologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Wprowadzenie. W ostatnim dziesięcioleciu odnotowuje się wzrost częstości zakażeń grzybiczych w narządach otolaryngo-logicznych, stanowiących coraz poważniejszy problem kliniczny. Obraz kliniczny infekcji mykologicznych w narządach otolaryngologicznych bywa bardzo różny, od mało nasilonych objawów zapalnych, po ciężkie zarażenia z powikłaniami oczodołowymi i wewnątrzczaszkowymi.

Cel pracy. Analiza mykologiczna materiału pobranego z narządów otolaryngologicznych chorych leczonych w Klinice Otolaryngologicznej w Krakowie.

Materiał i metody. Badaniem objęto grupę 372 pacjentów hospitalizowanych, jak również leczonych ambulatoryjnie w latach 2003-2006, u których podejrzewano grzybicze zakażenie w obrębie narządów otolaryngologicznych. U wszystkich badanych wykonano badanie mykologiczne i bakteriologiczne.

Wyniki. Stwierdzono 179 dodatnich badań potwierdzających grzybicze tło zapalenia, co stanowi 48% wszystkich kierowanych do badań pacjentów. W 85% przypadkach wyizolowanym patogenem były grzyby z rodzaju *Candida*. Organizmy patogenne z rodzaju *Aspergillus* wyhodowano w 15% posiewów. Stosunkowo często występowały zakażenia mieszane grzybiczo-bakteryjne.

Wnioski. Rodzaj *Candida* nadal pozostaje najczęstszą przyczyną infekcji grzybiczych w narządach otolaryngologicznych. Wybór optymalnego leczenia zakażenia mykologicznego powinien opierać się na rozpoznaniu patogenu, stopniu zaawansowania zakażenia, stanu chorego oraz uwzględniać toksyczność leków przeciwgrzybiczych.

Słowa kluczowe: górne drogi oddechowe, ucho, grzyby, aspergiloza, kandydoza

Introduction. Over the last decade there has been an increase in frequency of fungal infections, also in the otolaryngological organs, resulting in a serious clinical problem. The clinical picture of the fungal infections varies widely, from mild inflammatory symptoms to severe infections with occipital and intracranial complications.

Aim. Mycological analysis of the material collected from different organs of the patients treated in the Otolaryngology Clinic in Cracow.

Material and methods. The study group consisted of the 372 hospitalized and ambulatory patients referred to the clinic for suspected fungal infection within their otolaryngological organs since 2003 till 2006. Material for mycological and bacteriological examinations was collected from all subjects.

Results. Positive results confirming the fungal character of the infection were noted in 197 cases, representing 48% of all patients referred for the examinations. *Candida* was isolated in 85% cases; *Aspergillus* in 15% collected samples. Relatively frequent were mixed (bacterial/fungal) infections.

Conclusions. *Candida* species continues to be the most frequent cause of fungal infections in the otolaryngological organs. The choice of optimal treatment should be based on identification of the pathogen, inflammation severity, patient's general condition and should take into consideration the toxicity of antifungal drugs.

Key words: upper respiratory tract, ear, fungal infection, aspergilliosis, candidosis

© Otolaryngologia 2007, 6(3): 142-146

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 09.01.2007

Zakwalifikowano do druku: 18.09.2007

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

lek. med. Agnieszka Morawska

Klinika Otolaryngologii CMUJ, ul. Śniadeckich 2, 31-531 Kraków

tel. (012) 424 79 00; fax (012) 424 79 25

e-mail: agnieszkamorawska@op.pl

Wstęp

W przyrodzie występuje około 20000 gatunków grzybów, z czego blisko 300 znanych jest jako chorobotwórcze dla człowieka. Są one obecne we wszystkich składnikach biosfery. Niektóre z grzybów wchodzi w skład stałej, lub tak zwanej prze-

ściowej „prawidłowej mikroflory” skóry i błon śluzowych. Mogą z łatwością rozwijać się w narządach wewnętrznych i wydzielinach oraz poza ustrojem człowieka. Mimo tej powszechności gatunków chorobotwórczych w otoczeniu, do rozwoju grzybicy objawowej dochodzi dopiero w wy-

niku zaburzenia równowagi pomiędzy środowiskiem, a układem odpornościowym człowieka, głównie w zakresie odpowiedzi komórkowej. Choć wiadomo o silnych właściwościach antygenowych ściany grzybów, odpowiedzialnej za reakcje alergiczne gospodarza, uruchamianej przez nie alternatywnej kaskadzie dopełniacza oraz produkcji toksyn przez niektóre gatunki, pełny mechanizm ich działania nie został do końca poznany.

Nienaruszona struktura błon śluzowych oraz skóry stanowi naturalną barierę zabezpieczającą przed inwazją grzybiczą. Dlatego też wszystkie stany chorobowe lub działania medyczne przebiegające z przerwaniem ciągłości lub zaburzeniem integralności śluzówki czy skóry ułatwiają inwazję grzybów [1-3].

Infekcje grzybicze stanowią coraz poważniejszy problem kliniczny. W ostatnim dziesięcioleciu odnotowuje się wzrost częstości ich występowania również w narządach otolaryngologicznych. Na epidemiologię grzybic wpływa kilka czynników. Pierwszym, być może najważniejszym, jest postęp metodologiczny w dziedzinie badań mykologicznych, serologicznych i histopatologicznych, przyczyniający się do zwiększenia czułości metod stosowanych w diagnostyce chorób. Kolejnym czynnikiem wydaje się być coraz częstsze stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, które zaburzają fizjologiczną florę bakteryjną. Po trzecie, inwazyjne grzybice są konsekwencją zwiększającej się liczby chorych z upośledzoną odpornością tj. u chorych podawanych przewlekłej steroidoterapii, radio- i chemioterapii, czy transplantacji narządowej [4-7].

Częstość zapaleń zatok przynosowych o etiologii grzybiczej, podawana przez różnych autorów, mieści się w szerokich granicach od 9% wg Karci [8] do 49% wg Jiang [9] wszystkich zapaleń zatok. Najczęściej wywołują ją grzyby z gromady *Zygomycota* – Sprzężniaki (rodzina – *Mucoraceae*; *Mucor*, *Rhizopus*) oraz z gromady *Ascomycota* – Workowce (rodzina – *Trichocomaceae*; *Aspergillus falvus*), rzadziej drożdże (*Candida albicans*). Do zakażenia dochodzi głównie drogą inhalacji, rzadziej reinfekcji (grzybica płuc). Istnieje kilka klasyfikacji grzybic zatok przynosowych (Henicka i Kennedygo, Blitzera i Lowsona, Ferguson). We wszystkich kluczowymi są dwa pojęcia: inwazyjność i czas trwania choroby.

Według klasyfikacji zaproponowanej przez Ferguson wyróżnia się inwazyjne zapalenie zatok o przebiegu ostrym lub przewlekłym (histologicznie forma ziarninująca i nieziarninująca), grzybicę nieinwazyjną pod postacią saprofitycznej kolonizacji, kuli grzybiczej oraz alergicznego grzybiczego zapalenia zatok [10-13].

Najczęstszą grzybicą błony śluzowej jamy ustnej i gardła jest kandydoza. Według badań Kurnatowskiej w ok. 60% przypadków szczepem chorobotwórczym jest *Candida albicans*, rzadziej stwierdza się grzyby z rodziny *Mucoraceae* i *Aspergillaceae*, których obecność może sugerować współistniejącą grzybicę zatok przynosowych.

Ze względu na czas trwania objawów wyróżnia się dwie postacie kliniczne:

- kandydozę ostrą (rzekomobłoniastą i zanikową),
- kandydozę przewlekłą (rozrostową i zanikową).

Rozwój pełnoobjawowej kandydozy może być sygnałem zaburzeń ogólnoustrojowych, jak w przypadkach grzybic o innej lokalizacji, ale przede wszystkim efektem miejscowych patologii (złej higieny jamy ustnej, zmniejszenia wydzielania śliny).

Izolowane grzybica krtani należy do rzadkości. Zazwyczaj współistnieje ona z rozsianą grzybicą krwiopochodną lub grzybicą płuc [14-19].

W omawianych przypadkach czynnikami predisponującymi była przewlekła steroidoterapia, cukrzyca oraz potwierdzony badaniami immunologicznymi niedobór limfocytów CD4.

Według badań Kurnatowskiego grzybica przewodu słuchowego zewnętrznego wywołana jest najczęściej przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* i *Candida*, rzadziej - *Mucor*. Do czynników sprzyjających należą łojotokowe i atypowe zapalenie skóry, przewlekłe ropne wycieki z ucha środkowego, uszkodzenia mechaniczne skóry. Rzadziej w praktyce otolaryngologicznej mamy do czynienia z zakażeniami grzybiczymi ucha środkowego, które mogą być wynikiem rozwoju grzybicy w jamach pooperacyjnych lub konsekwencją przejścia zakażenia przez ubytek w błonie bębenkowej z przewodu słuchowego zewnętrznego. Przebieg zakażenia i powikłania są podobne do przewlekłego zapalenia ucha środkowego o podłożu bakteryjnym z tworzeniem polipów, ziarniny i wyciekami śluzowo-ropnym [2,20,21].

Celem pracy była analiza mikrobiologiczna (bakteriologiczna i mykologiczna) materiałów pobranych od chorych leczonych w Klinice Otolaryngologicznej w Krakowie.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano wyniki hodowli mikrobiologicznych uzyskanych z materiału pobranego od 372 chorych leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych w Klinice ORL w Krakowie w latach 2003-2006. W grupie badanych było 90 mężczyzn oraz 89 kobiet w wieku 17-67 lat; średnia wieku

pacjentów wyniosła 35 lat. W każdym przypadku otrzymany materiał oceniano pod mikroskopem w preparatach bezpośrednich i barwionych. Z pobranego materiału zakładano również hodowle na podłożach płynnych i stałych, które umożliwiły identyfikację gatunku oraz ocenę wrażliwości na lek.

Materiałem do badań była: wydzielina z jamy nosa, popłuczyny z zatok, wymazy z błony śluzowej jamy ustnej, gardła, krtani, jamy nosowej, skóry przewodu słuchowego zewnętrznego. Materiał pobrany został od pacjentów, u których na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego podejrzewano zakażenie grzybami.

Równolegle pobrano niezależne próbki tego samego materiału do badania bakteriologicznego.

WYNIKI

Na 372 zbadanych u 179 osób (48,1%) stwierdzono obecność grzybów w pobranym materiale. Najmłodszy chory miał 17 lat, najstarszy 67 lat. Najwięcej zakażeń dotyczyło gardła (24%) oraz ucha (23%), w następnej kolejności jamy nosa (18%) i zatok przynosowych (12%), najrzadziej – jamy ustnej, krtani, okolicy otworu tracheotomijnego, drzewa oskrzelowego i innych (1,6-10%). Szczegółowe dane na ten temat zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Ilościowy i procentowy rozkład zarażeń grzybami w poszczególnych narządach

Narząd	N (%)
Gardło	43 (24)
Ucho	41 (23)
Jama nosowa	33 (18)
Zatoki oboczne nosa	21 (12)
Jama ustna	18 (10)
Krtań	12 (7)
Drzewo oskrzelowe	4 (2,2)
Okolica tracheotomijna	4 (2,2)
Nieokreślone	3 (1,6)
Razem	179 (100)

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym były grzyby z rodzaju *Candida*; stwierdzono je w 152 przypadkach (84,9%). Znacznie rzadziej – 26 chorych (14,5%) – izolowano grzyby z rodzaju *Aspergillus*. W jednym przypadku wykazano obecność *Mucor*.

Procentowy i ilościowy rozkład poszczególnych gatunków z rodzajów *Candida* i *Aspergillus* przedstawiono w tabelach II i III.

W materiale pobranym od chorych z przewlekłym lub nawracającym zapaleniem ucha ze-

Tabela II. Częstość występowania poszczególnych gatunków grzybów z rodzaju *Candida*

Gatunek	N (%)
<i>C. albicans</i>	83 (55)
<i>C. glabrata</i>	20 (13)
<i>C. guilliermondii</i>	6 (4)
<i>C. inconspicua</i>	5 (3)
<i>C. kefyry</i>	3 (2)
<i>C. tropicalis</i>	5 (3)
<i>C. lambica</i>	3 (2)
<i>C. parapsilosis</i>	27 (18)
Razem	152 (100)

Tabela III. Częstość występowania grzybów z rodzaju *Aspergillus*

Gatunek	N (%)
<i>A. niger</i>	11 (41)
<i>A. fumigatus</i>	9 (34)
<i>A. flavus</i>	4 (17)
<i>A. nidulans</i>	2 (8)
Razem	26 (100)

wewnętrznego lub środkowego u 41 osób wyizolowano grzyby. Najczęstszymi patogenami były *Candida parapsilosis* oraz *Candida albicans*. W równoległe wykonanych badaniach bakteriologicznych stwierdzono 36 przypadków współistnienia zakażenia ucha bakteriami. Szczegółowe dane na ten temat zawierają tabele IV i V.

W materiale pobranym z jamy ustnej stwierdzono w 12 przypadkach *Candida albicans*, zaś w 6 – *Candida glabrata*. Badanie bakteriologiczne w 11 posiewach wykazało zakażenie mieszane i wzrost *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* oraz *Enterobacter cloacae*.

W ocenie mikrobiologicznej materiału pobranego z gardła najczęściej wyhodowano *Candida albicans* (12 przypadków), rzadziej *Candida glabrata* (3 przypadki) oraz w pojedynczych przypadkach *C. kefyry*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua* oraz *C. lambica*. U 12 chorych stwierdzono dodatkowo współistnienie infekcji bakteryjnej wywołanej przez *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, a także *Enterobacter cloacae*.

W materiale pobranym z jamy nosa grzyby wyhodowano u 33 chorych, w tym u 16 – *Candida albicans*, u 11 – *Aspergillus fumigatus*, u 3 – *Candida glabrata* oraz u 3 pozostałych – *Aspergillus niger*. W 20 przypadkach wykryto florę bakteryjną: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytocea*, a także *Citrobacter koseri*.

Tabela IV. Częstość występowania poszczególnych gatunków grzybów izolowanych z ucha zewnętrznego

Gatunek	N (%)
<i>Candida parapsilosis</i>	18 (45)
<i>Candida albicans</i>	10 (24)
<i>Aspergillus niger</i>	5 (11)
<i>Candida glabrata</i>	3 (6)
<i>Aspergillus flavus</i>	2 (5)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (3)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (3)
<i>Candida kefyr</i>	1 (3)
Razem	41 (100)

Tabela V. Częstość występowania bakterii izolowanych z ucha zewnętrznego

Gatunek	N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (39)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (28)
<i>Paeruginosa + S.aureus</i>	8 (22)
<i>Escherichia coli</i>	4 (11)
Razem	36 (100)

W materiale uzyskanym bezpośrednio z zatok przynosowych w czasie operacji endoskopowej stwierdzono 21 dodatnich posiewów mykologicznych, w których stwierdzono 12 przypadków *Candida albicans*, 4 – *Candida parapsilosis*, 4 – *Aspergillus nidulans* oraz 1 – *Mucor*. W czterech badaniach mikrobiologicznych wyhodowano: *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

W ocenie mikrobiologicznej materiału pobranego z okolicy tracheotomijnej stwierdzono w 2 przypadkach zakażenie mieszane: *Candida glabrata*, *Candida albicans* oraz po jednym przypadku zarażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*: *A. fumigatus*, *A. flavus*.

W drzewie oskrzelowym przeważała *Candida albicans* (N=2), w pojedynczych przypadkach wyhodowano *Candida parapsilosis* oraz *Aspergillus niger*.

W grupie analizowanych chorych stwierdzono pojedynczy przypadek mukormykozy, rzadkiej choroby wywołanej przez grzyby rodzaju *Rhizopus*, *Mucor*. Pacjent przyjęty był do Kliniki w ramach ostrego dyżuru z powodu ostrego zapalenia zatok powikłanego ropniem oczodołu ze współistniejącym porażeniem nerwów czaszkowych II, III, IV, V i VI. W trakcie hospitalizacji wykonano chirurgiczne odbarczenie zatok obocznych nosa i ropnia oczodołu oraz drenaż ww. struktur. Równocześnie włączono leczenie zachowawcze: dożylny wlew amfoterycyny B przez 26 dni. U pacjenta

pomimo cofnięcia wytrzeszczu, a także objawów ogólnych zakażenia – nie doszło do cofnięcia upośledzenia wzroku zajętej procesem chorobowym gałki ocznej.

DYSKUSJA

Grzybice narządów otolaryngologicznych obejmują szerokie spektrum stanów zapalnych związanych z kolonizacją przez grzyby najczęściej z gatunku *Candida* i *Aspergillus*.

W piśmiennictwie zwraca uwagę fakt, iż jeszcze do niedawna zdecydowanie najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń była *Candida albicans* oraz kolejno *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*; obecnie obserwuje się wzrost innych opornych szczepów, w tym *Candida krusei* i *Candida glabrata*. W materiale *Candida albicans* odpowiedzialna jest nadal za 55-70% zakażeń. Kolejne miejsca zajmują *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida inconspicua*. Grzyby z gatunku *Aspergillus* odpowiedzialne są za 15% zakażeń mykologicznych w analizowanym materiale [22,23]. W wykonanych dodatkowo badaniach bakteriologicznych wykazano współistnienie w 30-40% zarażenia mieszanego bakteriami: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter kosei*. Udowodniono, że bakterie z rodzaju *Escherichia*, *Streptococcus* hamują adhezję grzybów przez wypieranie ich z miejsca przylegania na błonę śluzową oraz przez stymulujące działanie na produkcję endogennych inhibitorów. W dostępnym piśmiennictwie zwraca się również uwagę na inny rodzaj zależności biochemicznej i ekologicznej, między bakteriami posiadającymi na swej powierzchni pile (*Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Vibrio*) a grzybami. Bakterie te mogą nasilać adhezję grzyba, umożliwiając tworzenie pseudostrzępek oraz ułatwiają jego wnikanie do komórek gospodarza. W naszym materiale zarażenia mieszane dotyczyły przede wszystkim ucha a najczęściej izolowanymi patogenami był rodzaj *Candida* oraz równocześnie *Pseudomonas aeruginosa* [21,24].

Mieszane zarażenia bakteriami i grzybami mogą poprzez swoje działanie synergiczne nasilać stan zapalny objętego narządu a równocześnie przyczyniać się do nieskuteczności powszechnie stosowanych leków.

Należy podkreślić, że wyniki badań mykologicznych muszą być zawsze rozpatrywane w ścisłym, indywidualnym powiązaniu z badaniem podmiotowym oraz przedmiotowym chorego oraz danymi klinicznymi [25].

WNIOSKI

1. Rodzaj *Candida* nadal pozostaje najczęstszą przyczyną infekcji mykologicznych w narządach otolaryngologicznych.
2. Obraz kliniczny infekcji mykologicznych w narządach otolaryngologicznych, bywa bardzo różny od mało nasilonych objawów zapalnych, po ciężkie zarażenia z powikłaniami oczodołowymi i wewnątrzczaszkowymi.

Piśmiennictwo

1. Almadori G, Bastianiani L, Bistoni F, Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Scuteri F. Microbial flora of nose and paranasal sinuses in chronic maxillary sinusitis. *Rhinology* 1986; 24: 257-64.
2. Hydzik-Sobocińska K, Składzień J, Zajdel K, Morawska A. Zakażenia grzybicze w otolaryngologii. *Terapia* 2007; 1(188): 16-20.
3. Dzierżanowska D. Zakażenia grzybicze, patogeneza, klinika i leczenie. *Terapia* 1998; 10: 3-8.
4. Kurnatowska A, Liberski P. Choroby układu nerwowego wywołane przez grzyby. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004.
5. Krzeski A, Jędrusik A. Współczesne poglądy na alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej jamy nosowej i zatok. *Immunologia* 2000; 6(2): 65-68.
6. Kurnatowska A. Mikologia medyczna. Promedi, Łódź, 2006: 10-35.
7. Biel MA, Brow CA, Levinson RM, Garvis GE, Paisner HM, Sigel ME, Tedford TM. Evaluation of the microbiology of chronic maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 942-5.
8. Jiang RS, Su MC, Lin JF. Nasal mycology of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 2: 131-3.
9. Karci B, Burhanoglu D, Erdem T, Hilmioglu S, Inci R, Veral A. Fungal infections of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2001; 122(1): 31-5.
10. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 426-8.
11. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569-74.
12. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(suppl): 167-75.
13. Ernest JF. Regulation of dimorphism in *Candida albicans*. *Contrib Microbiol* 2000; 5: 98-111.
14. Józefowicz-Korczyńska M, Kurnatowski P. Obraz kliniczny w grzybicach krtani. *Mikol Lek.* 2005; 12(2): 145.
15. Nadrous HF, Ryu JH, Lewis JE, Sabri AN. Cryptococcal laryngitis: case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(2): 121-3.
16. Mehanna HM, Kuo T, Chaplin J, Taylor G, Morton RP. Fungal laryngitis in immunocompetent patients. *J Laryngol Otol* 2004; 118(5): 379-81.
17. Wolf J, Blumberg HM, Leonard MK. Laryngeal histoplasmosis. *Am J Med. Sci* 2004; 327(3): 160-2.
18. Tami TA, Ferlito A, Rinaldo A, Lee KC, Singh B. Laryngeal pathology in the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(2): 214-20.
19. Isaacson JE, Frable MA. Cryptococcosis of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114(1): 106-9.
20. Mackenzie JJ. Preliminary report on aspergillus mycosis of the antrum maxillare. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1893; 4:9-10.
21. Marr KA. New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:445-50.
22. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Papuas PG. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
23. Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase. *Curr Top Med Mycol* 1996; 7:55-70.
24. Macura AB. Rola przylegania w interakcji pomiędzy grzybem *Candida* a organizmem gospodarza. *Postępy Dermatologii* 1990; 7:195.
25. Rooney PJ, Klein BS. Linking fungal morphogenesis with virulence. *Cell Microbiol* 2002; 4:127-37.