

Grzyby izolowane z pochwy i ich wrażliwość na leki przeciwgrzybicze

Fungi isolated from the vagina and their susceptibility to antifungals

Macura Anna B., Skóra Magdalena

Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii, Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Kraków, Polska

Streszczenie

Wstęp: Ze względu na różnorodność gatunków grzybów i ich zmieniające się spektrum w grzybicy pochwy konieczne staje się dokonywanie okresowego przeglądu gatunkowego wraz z oceną ich wrażliwości na leki przeciwgrzybicze.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wrażliwości na leki przeciwgrzybicze grzybów wyizolowanych z pochwy oraz analiza gatunków grzybów odpowiedzialnych za grzybicę pochwy pacjentek zgłaszających się w okresie 7 letniej obserwacji.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono na grupie pacjentek skierowanych z podejrzeniem grzybicy pochwy w okresie od 1 stycznia 2005 r. do 31 grudnia 2011 r. Wykonano analizę gatunków grzybów wyizolowanych z pochwy oraz ich wrażliwości na 6 leków przeciwgrzybiczych (5-fluorocytozynę, amfoterycynę B, mikonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol) metodą pół ilościową za pomocą Fungitestu.

Wyniki: Oceniono 4775 wyników badań mykologicznych. Grzyby stwierdzono w 30,6% materiałów. Gatunkiem najczęściej izolowanym był *C. albicans* (80,2%), następnie *C. glabrata* (5,8%), *S. cerevisiae* (5,5%). Stwierdzono najłagodniejsze działanie itraconazolu na wyizolowane grzyby. Najbardziej opornym na leki przeciwgrzybicze, w tym na flukonazol, okazał się gatunek *C. krusei*.

Wnioski:

1. Gatunkiem grzyba najczęściej izolowanym z pochwy jest *C. albicans*. Gatunek ten wykazuje wysoką wrażliwość na powszechnie stosowane w leczeniu grzybicy pochwy leki z grupy azoli.
2. Najlepszą aktywność przeciwgrzybiczą *in vitro* wśród badanych leków azolowych wykazuje ketokonazol, a najłagodniejszą itraconazol.
3. Gatunki *Candida non-albicans*, w szczególności *C. krusei*, cechują się obniżoną wrażliwością na leki przeciwgrzybicze.
4. Najlepsze działanie przeciwgrzybicze w stosunku do szczepów *Candida* i *S. cerevisiae* wyizolowanych z pochwy wykazują amfoterycyna B i 5-fluorocytozyna – leki, które z powodu wysokiej toksyczności nie są wykorzystywane w terapii grzybicy pochwy.

Słowa kluczowe: grzybica pochwy / *Candida sp.* / wrażliwość / leki przeciwgrzybicze /

Adres do korespondencji:

Anna B. Macura
Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii UJ-CM,
Polska, 31-121 Kraków, ul. Czysza 18,
tel. (12) 633 08 77, fax (12) 423 39 24,
e-mail: mbmacura@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 08.02.2012
Zaakceptowano do druku: 14.05.2012

Abstract

Introduction: Because of the presence of various fungi and changes in their spectrum in the mycosis of vagina it is necessary to perform periodic overviews including testing their susceptibility to antifungal agents.

Objective: The objective of the study was to evaluate susceptibility of the fungi isolated from vaginas to antifungal drugs and to analyse the fungi responsible for vaginal mycosis in patients referred during a 7-year study.

Materials and methods: The study was carried out in a group of patients suspected of vaginal mycosis between January 1, 2005 and December 31, 2011. An analysis of the fungi isolated from their vaginas was performed. The susceptibility of the fungi to six antifungals (5-fluorocytosine, amphotericin B, miconazole, ketoconazole, itraconazole and fluconazole) was evaluated using a semiquantitative Fungitest.

Results: A total of 4775 mycological test results were evaluated. Fungi were present in 30.6% of the material. *C. albicans* was the most frequently isolated fungal species (80.2%), followed by *C. glabrata* (5.8%), and *S. cerevisiae* (5.5%). Itraconazole turned out to be the least effective drug. *C. krusei* was the species most resistant to antifungals, including fluconazole.

Conclusions:

1. *C. albicans* is the species most frequently isolated from a vagina. It is highly susceptible to azoles, the antimycotics generally used in the treatment of vaginal mycosis.
2. Out of the azoles under study, ketoconazole was the most active against fungi *in vitro* while itraconazole was the least active.
3. The *Candida non-albicans* species, and particularly *C. krusei*, are less susceptible to antimycotics.
4. Amphotericin B and 5-fluorocytosine are most effective against *Candida* strains and *S. cerevisiae*, however they are not used in the treatment of vaginal mycosis because of their high toxicity.

Key words: **vulvovaginal candidosis / *Candida* sp. / susceptibility / antifungal agents /**

Wstęp

Grzybica dróg rodnych należy do najczęstszych postaci klinicznych grzybicy u kobiet, zaś efekt jej leczenia pozostaje w ścisłym związku z prawidłowym doбором leku. Szacuje się, że około 70-75% kobiet w wieku rozrodczym przynajmniej raz doświadczy grzybicy sromu lub pochwy [1, 2]. Większość tego typu zakażeń powodowana jest przez grzyby należące do rodzaju *Candida* – najczęściej przez gatunek *Candida albicans*, ale także przez inne gatunki *Candida* zwane *Candida non-albicans* [3-5]. Inne drożdże tj. *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces cerevisiae* również mogą być przyczyną tych zakażeń.

Sz szczególnie uciążliwa dla pacjentek w okresie reprodukcyjnym jest nawrotowa postać drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu (*recurrent Vulvo Vaginal Candidiasis – rVVC*), która powoduje w ciągu roku 3-4 krotne nawroty u 5 do 10% populacji kobiet. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące etiopatogenezy i leczenia tego schorzenia zawiera pewne schematy leczenia w zależności od gatunku grzyba wywołującego chorobę [6]. Autorzy podkreślają jednakże coraz częstsze pojawianie się szczepów grzybów opornych na zalecane przez nich leki. Podobne obserwacje zgłaszają inni autorzy, widząc w lekooporności na najczęściej stosowane leki przeciwgrzybicze przyczynę niepowodzeń terapeutycznych zakażeń grzybiczych [7-9].

Spektrum gatunkowe grzybów wywołujących zakażenia u ludzi ulega ciągłym zmianom. W Zakładzie Mykologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum od lat zajmujemy się tym zagadnieniem obserwując na naszym terenie zmiany w częstości występowania różnych gatunków odpowiedzialnych za grzybicę pochwy oraz zmiany wrażliwości grzybów na antymykotyki [10-15]. W związku z tym konieczne staje się dokonywanie okresowych przeglądów gatunków wraz z oceną ich wrażliwości na leki przeciwgrzybicze.

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie, na podstawie 7-letnich danych, spektrum grzybów będących czynnikami etiologicznymi grzybicy pochwy oraz wrażliwości wyizolowanych szczepów na leki przeciwgrzybicze.

Materiał i metody

Wykonano retrospektywną analizę wyników badań mykologicznych dróg rodnych kobiet zgłaszających się do Zakładu Mykologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2011 roku.

Pacjentki kierowane do badań mykologicznych dróg rodnych były kierowane przez lekarzy ginekologów, dermatologów i lekarzy pierwszego kontaktu z podejrzeniem grzybicy pochwy. Wiek pacjentek był w granicach od 15 do 85 lat. Średniego wieku nie wyliczono, ponieważ nie zawsze lekarz kierujący podawał na skierowaniu wiek pacjentki. Nie analizowano związku pomiędzy istnieniem grzybicy a współistniejącymi czynnikami ryzyka zakażenia grzybiczego, gdyż nie było to celem pracy.

Materiał do badań stanowiły wymazy z pochwy pobierane wymazówkami z tylnej ściany pochwy. Materiały kliniczne posiewano na agar Sabourauda z dodatkiem chloramfenikolu i inkubowano w temperaturze 37°C przez okres do 5 dni. Identyfikację wyizolowanych grzybów prowadzono w oparciu o ocenę: makro i mikromorfologii kolonii na podłożu Sabourauda, mikromorfologii w hodowlach na podłożu ryżowym (Rice Extract Agar) pod szkiełkiem nakrywkowym, auksanogramów węglowodanowego i azotowego w teście Api 20 C AUX (bioMérieux). Wrażliwość grzybów na 6 leków przeciwgrzybiczych – amfoterycynę B (AMB), 5-fluorocytozynę (FC), mikonazol (MCZ), ketokonazol (KET), itraconazol (ITR), flukonazol (FCZ) określano za pomocą półilościowego testu Fungitest (Bio-Rad).

Grzyby izolowane z pochwy i ich wrażliwość na leki przeciwgrzybicze.

Wyniki

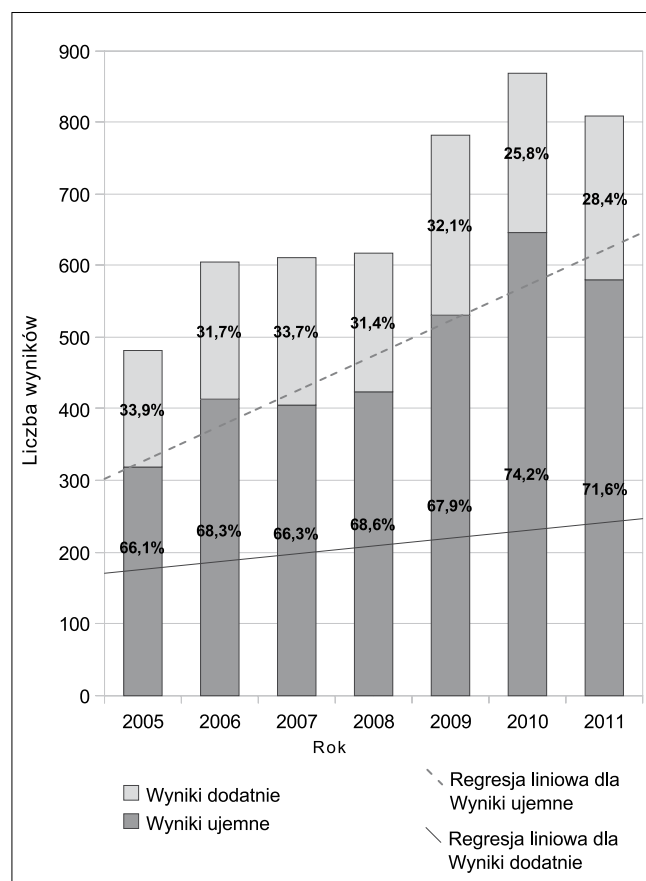
Analizie retrospektywnej poddano 4775 wyników badań mykologicznych wymazów z pochwy. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli i na rycinach.

W analizowanym okresie zaobserwowano tendencję wzrostową w ilości wykonywanych badań. Odsetek wyników dodatnich w poszczególnych latach utrzymywał się na podobnym poziomie i wyniósł średnio 31%. (Rycina 1).

W badanym okresie grzyby wyizolowano z 1460 materiałów (30,6%). Stwierdzano następujące gatunki grzybów: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*. (Rycina 2). Gatunkiem najczęściej izolowanym był *C. albicans* (80,2%), następnie *C. glabrata* (5,8%), *S. cerevisiae* (5,5%), *C. tropicalis* (2,2%), *C. krusei* (1,6%). Pozostałe gatunki stanowiły łącznie 1,6% wszystkich izolatów, natomiast 3,4% wyizolowanych grzybów zidentyfikowano jedynie do poziomu rodzaju (*Candida sp.*).

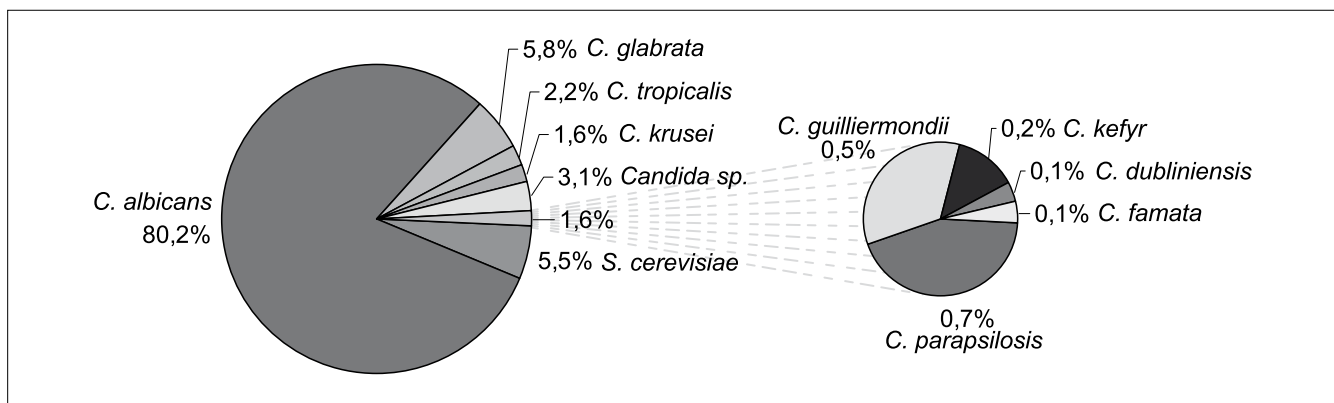
Zaobserwowano tendencję wzrostową w izolacji *C. albicans* i gatunków *Candida* innych niż *C. albicans* oraz tendencję spadkową w izolacji grzybów identyfikowanych jedynie do poziomu rodzaju (*Candida sp.*). *S. cerevisiae* izolowano z porównywalną częstością w całym analizowanym okresie. (Rycina 3).

Wyniki badania lekowrażliwości grzybów wyizolowanych z pochwy w okresie 2005-2011 r. przedstawiono w tabeli I i na rycinie 4. Izolaty *C. albicans* wykazywały wrażliwość w stosunku do FC, AMB, MCZ, KET i FCZ. Jedynie dla ITR odsetek szczepów wrażliwych był niższy (70,6%), a 28,1% izolatów wykazywało słabą wrażliwość. Dla *C. glabrata* aktywność FC i AMB była porównywalna z *C. albicans*, natomiast dla leków z grupy azoli niższa. Najniższą aktywność wykazywały ITR i FCZ. Dla ITR jedynie 4,8% izolatów było wrażliwych, natomiast 79,8% i 15,5% odpowiednio słabo wrażliwych i opornych. Wrażliwość *C. glabrata* na FCZ była wyższa niż na ITR. Stwierdzono 67,9% izolatów wrażliwych, 26,2% słabo wrażliwych i 6,0% opornych na FCZ. W stosunku do szczepów *C. tropicalis* dobrą aktywność wykazywały FC, AMB, KET i FCZ. MCZ i ITR miały słabszą aktywność – odpowiednio 62,5% i 43,8% izolatów było wrażliwych, 34,4% i 53,1% słabo wrażliwych oraz 3,1% opornych dla obu tych leków. Wśród wszystkich wyizolowanych gatunków *Candida* najslabsze działanie przeciwgrzybicze badanych leków wykazano dla *C. krusei*. Większość izolatów tego gatunku była

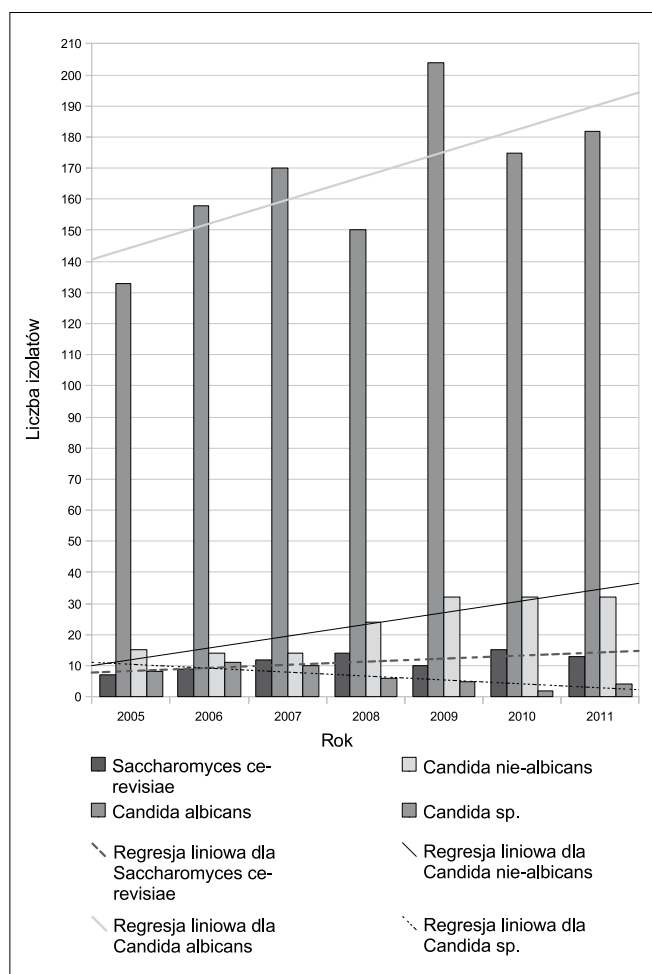


Rycina 1. Wyniki badań mykologicznych wymazów z pochwy wykonanych w Zakładzie Mykologii Katedry Mikrobiologii UJ-CM w okresie 2005-2011 r.

słabo wrażliwa na FC (87,0%), 8,7% szczepów było opornych i zaledwie 4,3% wrażliwych. Dla AMB 69,6% izolatów *C. krusei* wykazywało wrażliwość, 13,0% było słabo wrażliwych, a 17,4% opornych. Dla leków azolowych stwierdzono wysokie odsetki szczepów słabo wrażliwych (91,3% dla MCZ, 73,9% dla KET, 78,3% dla ITR i 69,6% dla FCZ). Wysoki był również odsetek izolatów opornych na FCZ (21,7%). W stosunku do *S. cerevisiae* FC i AMB oraz FCZ wykazywały dobrą aktywność, natomiast pozostałe azole słabszą. Najslabsze działanie wykazywał ITR – 22,1% izolatów było wrażliwych, 76,6% słabo wrażliwych, a 1,3% opornych.



Rycina 2. Gatunki grzybów izolowane z wymazów z pochwy.



Rycina 3. Zmiany w częstości izolacji różnych gatunków grzybów z pochwy w okresie 2005-2011 r.

Dyskusja

Najczęstszym gatunkiem izolowanym z pochwy jest niezmiennie *C. albicans* [3-5, 16, 17]. Potwierdzają to również nasze badania, w których gatunek ten stanowił 80,2% wszystkich grzybów stwierdzonych w wymazach z pochwy. W ostatnich latach obserwowana jest również tendencja wzrostowa w izolacji gatunków *Candida non-albicans*, które zazwyczaj wykazują obniżoną wrażliwość na powszechnie stosowane leki przeciwgrzybicze [3-5, 16-19].

Nasza analiza także wskazuje tendencję wzrostową w izolacji gatunków *Candida* innych niż *C. albicans*, ale przy równoczesnym wzroście izolacji *C. albicans* oraz spadku izolacji grzybów identyfikowanych jedynie do poziomu rodzaju *Candida*. Może to oznaczać, iż w tym przypadku wzrost izolacji gatunków *Candida non-albicans* jest pozorny i wynika z rozwoju diagnostyki mykologicznej, która umożliwia identyfikację coraz większej liczby gatunków grzybów.

W naszych badaniach czynnikami etiologicznymi grzybiczy pochwy oprócz gatunków *Candida* był również gatunek *S. cerevisiae*. Dane literaturowe wskazują, że infekcje pochwy spowodowane tym gatunkiem są niezwykle rzadkie i szacowane są na poziomie poniżej 1% [20]. Zespół Posteraro w badaniu 513 kobiet ze stanem zapalnym pochwy stwierdził jednak *S. cerevisiae*

u 5,5% pacjentek [21]. W naszej analizie *S. cerevisiae* stwierdziliśmy w 1,7% analizowanych materiałów klinicznych, a izolaty tego gatunku stanowiły 5,5% wszystkich wyhodowanych grzybów.

Ocena wrażliwości grzybów na leki przeciwgrzybicze wykonywana jest w wielu ośrodkach przy użyciu różnych metod ilościowych (np. testy komercyjne – E-test, ATB Fungus, metody referencyjne – standardy *Clinical and Laboratory Standards Institute*, standardy *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) lub półilościowych (np. metoda dyfuzyjno-krażkowa, Fungitest). Stosowanie różnych metod oznaczania lekowrażliwości może prowadzić do uzyskiwania odmiennych, często nawet sprzecznych, wyników. Pomimo tego w literaturze podkreślany jest problem narastającej oporności grzybów *Candida non-albicans* na leki imidazolowe oraz zwiększanie się liczby szczepów *C. albicans* o słabej wrażliwości na te leki, co najprawdopodobniej ma związek z powszechnym używaniem imidazoli w profilaktyce i terapii empirycznej grzybic [22, 23].

W naszych badaniach do oceny lekowrażliwości grzybów wyizolowanych z pochwy zastosowaliśmy komercyjnie dostępny półilościowy test Fungitest. Liczne badania nad wiarygodnością tego testu wykazały, iż wyniki uzyskiwane za pomocą Fungitestu są w większości przypadków zgodne z wynikami uzyskiwanymi referencyjnymi metodami ilościowymi opracowanymi przez *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [24-27] oraz przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [28].

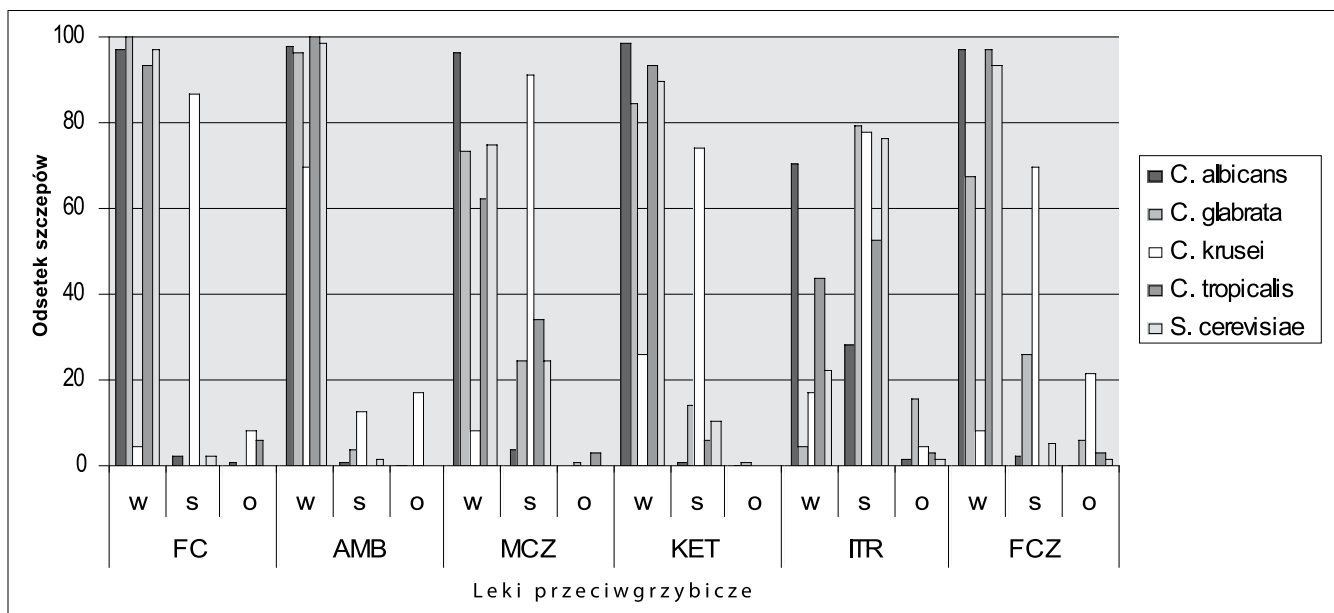
Oceniając wrażliwość grzybów wyizolowanych z pochwy na leki przeciwgrzybicze za pomocą testu półilościowego Fungitest wykazaliśmy dobrą aktywność dla FC i AMB oraz niższą dla leków azolowych. Podobne wyniki uzyskał zespół Nawrot i wsp. badając za pomocą Fungitestu wrażliwość gatunków *Candida* wyizolowanych od chorych z chorobami hematologicznymi [29].

W naszej analizie większość izolatów *C. albicans* była wrażliwa w stosunku do badanych leków, natomiast gatunki *Candida non-albicans* odznaczały się niższą wrażliwością. Najśłabsze działanie badanych antymykotyków uzyskaliśmy dla izolatów *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Nasze obserwacje potwierdzają badania Schmalreck i wsp. [30].

Należy podkreślić, iż najśłabsze działanie przeciwgrzybicze wśród badanych leków stwierdziliśmy dla ITR. Najniższą aktywność tego leku wykazaliśmy dla gatunków: *C. glabrata* (15,5% izolatów opornych, 4,8% wrażliwych), *C. guilliermondii* (12,5% izolatów opornych, 50,0% wrażliwych), *C. krusei* (4,3% izolatów opornych, 17,4% wrażliwych), *C. tropicalis* (3,1% izolatów opornych, 43,8% wrażliwych). FLU wykazywał lepszą aktywność w stosunku do grzybów wyizolowanych z pochwy niż ITR. Najśłabsze działanie FLU *in vitro* stwierdziliśmy dla izolatów *C. krusei* (21,7% szczepów opornych, 8,7% wrażliwych), co dowodzi jego małej skuteczności w terapii zakażeń wywołanych przez ten gatunek.

Szczepy grzybów wyizolowane z przypadków zakażeń dróg rodnych mogą znacząco różnić się wrażliwością na leki przeciwgrzybicze. Dlatego też przed rozpoczęciem terapii przeciwgrzybiczej wskazane jest pobranie materiału klinicznego z miejsca zmienionego chorobowo i poddanie go badaniu mykologicznemu obejmującemu ocenę lekowrażliwości izolatów grzybów.

Grzyby izolowane z pochwy i ich wrażliwość na leki przeciwgrzybicze.



Rycina 4. Wrażliwość na leki przeciwgrzybicze gatunków najczęściej izolowanych z pochwy.

Tabela I. Wyniki badania wrażliwości grzybów wyizolowanych z pochwy w okresie 2005-2011 r.

Gatunek grzyba	Liczba testów	FC			AMB			MCZ			KET			ITR			FCZ		
		w	s	o	w	s	o	w	s	o	w	s	o	w	s	o	w	s	o
<i>C. albicans</i>	1132	97,3	2,1	0,6	98,2	1,2	0,5	96,3	3,7	0,0	98,6	1,2	0,2	70,6	28,1	1,3	97,5	2,3	0,2
<i>C. dubliniensis</i>	1	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
<i>C. famata</i>	1	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0
<i>C. glabrata</i>	84	100,0	0,0	0,0	96,4	3,6	0,0	73,8	25,0	1,2	84,5	14,3	1,2	4,8	79,8	15,5	67,9	26,2	6,0
<i>C. guilliermondii</i>	8	100,0	0,0	0,0	87,5	0,0	12,5	50,0	37,5	12,5	75,0	25,0	0,0	50,0	37,5	12,5	75,0	12,5	12,5
<i>C. kefyr</i>	3	66,7	33,3	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	66,7	33,3	0,0	100,0	0,0	0,0
<i>C. krusei</i>	23	4,3	87,0	8,7	69,6	13,0	17,4	8,7	91,3	0,0	26,1	73,9	0,0	17,4	78,3	4,3	8,7	69,6	21,7
<i>C. parapsilosis</i>	10	100,0	0,0	0,0	80,0	10,0	10,0	10,0	90,0	0,0	100,0	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0	70,0	30,0	0,0
<i>C. tropicalis</i>	32	93,8	0,0	6,3	100,0	0,0	0,0	62,5	34,4	3,1	93,8	6,3	0,0	43,8	53,1	3,1	96,9	0,0	3,1
<i>Candida sp.</i>	40	95,0	2,5	2,5	95,0	5,0	0,0	77,5	22,5	0,0	95,0	5,0	0,0	52,5	45,0	2,5	97,5	2,5	0,0
<i>S. cerevisiae</i>	77	97,4	2,6	0,0	98,7	1,3	0,0	75,3	24,7	0,0	89,6	10,4	0,0	22,1	76,6	1,3	93,5	5,2	1,3

W tabeli przedstawiono odsetki szczepów wrażliwych (w), słabo wrażliwych (s), opornych (o) na dany lek.

FC – 5-fluorocytozyna, AMB – amfoterycyna B, MCZ – mikonazol, KET – ketokonazol, ITR – itraconazol, FCZ – flukonazol

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje wykonanie badania mykologicznego przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza w przypadkach rVVC [6]. Takie postępowanie umożliwi zastosowanie leczenia celowanego, które znacznie obniża koszty terapii i ją przyspiesza.

Wnioski

1. Gatunkiem grzyba najczęściej izolowanym z pochwy jest *C. albicans*. Gatunek ten wykazuje wysoką wrażliwość na powszechnie stosowane w leczeniu grzybicy pochwy leki z grupy azoli.
2. Najlepszą aktywność przeciwgrzybiczą *in vitro* wśród badanych leków azolowych wykazuje ketokonazol, a naj słabszą itraconazol.

3. Gatunki *Candida non-albicans*, w szczególności *C. krusei*, cechują się obniżoną wrażliwością na leki przeciwgrzybicze.
4. Najlepsze działanie przeciwgrzybicze w stosunku do szczepów *Candida* i *S. cerevisiae* wyizolowanych z pochwy wykazują amfoterycyna B i 5-fluorocytozyna – leki, które z powodu wysokiej toksyczności nie są wykorzystywane w terapii grzybiczy pochwy.

Piśmiennictwo

1. Zeng J, Zong L, Mao T, [et al.]. Distribution of *Candida albicans* genotype and *Candida* species is associated with the severity of vulvovaginal candidiasis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011, 31, 1649-1653.
2. Paiva L, Vidigal P, Donatti L, [et al.]. Assessment of in vitro biofilm formation by *Candida* species isolates from vulvovaginal candidiasis and ultrastructural characteristics. *Micron*. 2012, 43, 497-502.
3. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species. *Med Monatsschr Pharm*. 2010, 33, 324-333.
4. Mahmoudi Rad M, Zafarhandi S, Abbasabadi B, Tavallae M. The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011, 155, 199-203.
5. Kennedy M, Sobel J. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights. *Curr Infect Dis Rep*. 2010, 12, 465-470.
6. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 869-873.
7. Lopez-Martinez R. Candidosis, a new challenge. *Clin Dermatol*. 2010, 28, 178-184.
8. Denning D, Hope W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol*. 2010, 18, 195-204.
9. Davis J, Harper A. FPN'S clinical inquires: treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician*. 2011, 83, 1482-1484.
10. Pawlik B, Macura A. Rola patogenetyczna grzybów w zakażeniach dróg rodnych. *Post Dermatol*. 1992, 9, 97-114.
11. Pawlik B, Macura A. Grzyby izolowane z dróg rodnych – wrażliwość na leki przeciwgrzybicze. *Mikol Lek*. 1995, 2, 205-208.
12. Pawlik B, Macura A. Znaczenie kompleksowej oceny biocenozy pochwy u chorych na grzybicę pochwy. *Post Dermatol*. 2000, 17, 285-290.
13. Pawlik B, Macura A. Infekcje egzogenne i endogenne dróg rodnych. *Przegl Lek*. 2005, 62, 703-712.
14. Macura A, Skóra M. Wrażliwość grzybów wyizolowanych z pochwy na leki przeciwgrzybicze. *Mikol Lek*. 2009, 16, 140-143.
15. Macura A, Skóra M, Witalis J. Grzyby izolowane z materiałów klinicznych i ich wrażliwość na leki przeciwgrzybicze. *Zakażenia*. 2010, 10, 60-64.
16. Singh S, Sobel J, Bhargava P, [et al.]. Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis*. 2002, 35, 1066-1070.
17. Sobel J. *Candida* vulvovaginitis. *Semin Dermatol*. 1996, 15, 17-28.
18. Dun E. Antifungal resistance in yeast vaginitis. *Yale J Biol Med*. 1999, 72, 281-285.
19. Sobel J. Treatment of vaginal *Candida* infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2002, 3, 1059-1065.
20. McCullough M, Clemons K, Farina C, [et al.]. Epidemiological investigation of vaginal *Saccharomyces cerevisiae* isolates by a genotypic method. *J Clin Microbiol*. 1998, 36, 557-562.
21. Posteraro B, Sanguinetti M, D'Amore G, [et al.]. Molecular and epidemiological characterization of vaginal *Saccharomyces cerevisiae* isolates. *J Clin Microbiol*. 1999, 37, 2230-2235.
22. Zomorodian K, Rahimi M, Pakshir K, [et al.]. Determination of antifungal susceptibility patterns among the clinical isolates of *Candida* species. *J Glob Infect Dis*. 2011, 3, 357-360.
23. Manfredi M, McCullough M, Polonelli L, [et al.]. In vitro antifungal susceptibility to six antifungal agents of 229 *Candida* isolates from patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol*. 2006, 21, 177-182.
24. Swinne D, Raes-Wuytack C, Van Looveren K, Desmet P. Comparative evaluation of Fungitest-, Neo-Sensitabs- and M27-NCCLS broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses*. 1999, 42, 231-237.
25. Willinger B, Apfalter P, Hirschl A, [et al.]. Susceptibility testing of *Candida* species: comparison of NCCLS microdilution method with Fungitest. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000, 38, 11-15.
26. Davey K, Holmes A, Johnson E, [et al.]. Comparative evaluation of FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol*. 1998, 36, 926-930.
27. Willinger B, Engelmann E, Hofmann H, [et al.]. Multicenter comparison of Fungitest for susceptibility testing of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002, 44, 253-257.
28. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela L. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida* spp. of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect*. 2005, 11, 486-492.
29. Nawrot U, Nowicka J, Juszczyk K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of *Candida* species isolated from paediatric and adult patients with haematological diseases. *Mycoses*. 2005, 48, 385-390.
30. Schmalreck A, Willinger B, Haase G, [et al.]. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*. 2012, 55, 124-137.



SEKCJA ULTRASONOGRAFII
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
GINEKOLOGICZNEGO



Sekcja Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

serdecznie zaprasza na kursy

Diagnostyka Ultrasonograficzna w niepłodności i ginekologii onkologicznej

21.06.2012 warsztaty Poznań

22.06.2012 kurs Poznań

Diagnostyka ultrasonograficzna wad serca płodu i gruczołu sutkowego

27.09.2012 warsztaty Poznań

28.09.2012 kurs Poznań

Diagnostyka Ultrasonograficzna wad rozwojowych płodu

13.12.2012 warsztaty Poznań

14.12.2012 kurs Poznań

Szczegółowe informacje na stronie internetowej Sekcji USG PTG:

www.usgptg.pl

Zgłoszenia listownie, faxem lub e-mailem:

Sekcja Ultrasonografii PTG,
60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 8419-334, 560 fax. 061 8419-647

e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl

Proszę przy zgłoszeniu podać nr NIP oraz dane do faktury