

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

MARTA WRÓBLEWSKA^{1, 2} | BEATA SULIK-TYSZKA^{1, 2} | EWA LANGWIŃSKA-WOŚKO^{3, 4} | GRAŻYNA BRONIEK⁴ | JACEK P. SZAFLIK^{3, 4}

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I LECZENIE ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH W OKULISTYCE

LABORATORY DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS IN OPHTHALMOLOGY

STRESZCZENIE: Układowe zakażenia grzybicze wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*. Zakażenie gałki ocznej może być powikłaniem 2–45% kandydemii, jednak *endophthalmitis* występuje w tych przypadkach rzadko. Infekcje oka mogą też być wywołane przez grzyby pleśniowe, z których w okulistyce duże znaczenie mają grzyby z rodzaju *Aspergillus* spp. oraz *Fusarium* spp. Ocena mikroskopowa preparatów bezpośrednich ma szczególne znaczenie w rekomendacjach diagnostyki okulistycznej. Umożliwia szybkie stwierdzenie czynnika etiologicznego infekcji grzybiczej i właściwy wybór terapii. Hodowla i identyfikacja szczepu grzyba wyizolowanego z materiału klinicznego nadal stanowi tzw. złoty standard w diagnostyce grzybic. Metoda ta pozwala na identyfikację wyhodowanego patogenu do gatunku i umożliwia ocenę lekowrażliwości danego szczepu, a tym samym zastosowanie u pacjenta antybiotykoterapii celowanej.

SŁOWA KLUCZOWE: diagnostyka mykologiczna, leczenie przeciwgrzybicze, zakażenia grzybicze oka

ABSTRACT: The most common etiological agents of systemic fungal infections are yeast-like fungi of the genus *Candida* spp. and moulds *Aspergillus* spp. Candidemia (2–45% of cases) may result in an infection of the eyeball, however *endophthalmitis* is rare. Eye infections may also be caused by moulds, of which the most important in ophthalmology are *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. Microscopic evaluation of direct preparations is very important in making a diagnosis. It allows rapid detection of the etiological agent and determines the choice of antifungal therapy. Culture and identification of the fungal strain isolated from the clinical material remains the “gold standard” in laboratory diagnostics of fungal infections. It makes it possible to identify the fungus to the species level, to evaluate its antimicrobial susceptibility and thereby to administer targeted antibiotic therapy to the patient.

KEY WORDS: antifungal therapy, fungal infections of the eye, mycological diagnostics

1 Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego

2 Zakład Mikrobiologii Samodzielnego
Publicznego Centralnego Szpitala
Klinicznego w Warszawie

3 Katedra i Klinika Okulistyki Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

4 Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital
Okulistyczny w Warszawie

✉ BEATA SULIK-TYSZKA
Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,
Tel.: 22 599 17 77, Fax: 22 599 17 78,
e-mail: zmsstb@gmail.com

Wpłynęło: 12.04.2018

Zaakceptowano: 19.04.2018

DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2018016

WSTĘP

Zapalenie tkanek gałki ocznej może być wynikiem zakażenia endogennego (drogą krwiopochodną z odległego anatomicznie ogniska zakażenia) lub egzogennego – jako następstwo urazu penetrującego gałkę oczną, powikłanie zabiegu operacyjnego lub progresja zapalenia rogówki [1, 2].

Zapalenie rogówki często jest związane z czynnikami przerywającymi ciągłość jej nabłonka. Zakażenie to ma charakter procesu szybko postępującego, który w konsekwencji może zagrażać widzeniu. Konieczna jest szybka konsultacja okulistyczna, gdyż postępująca infekcja może spowodować destrukcję tkanki rogówki. Do najczęstszych czynników ryzyka zakażeń grzybiczych należą: używanie soczewek

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

kontaktowych, urazy penetrujące oka, stosowanie skażonych preparatów okulistycznych, niedobory immunologiczne, jak również współistniejące inne schorzenia [3, 4].

Głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń grzybiczych w okulistyce są grzyby drożdżopodobne, rzadziej grzyby pleśniowe. Grzyby drożdżopodobne występują na błonach śluzowych jako składnik flory fizjologicznej. Zakażenia przez nie wywołane są zwykle pochodzenia endogennego. Do zakażeń grzybami pleśniowymi dochodzi najczęściej w sposób egzogenny poprzez inhalację zarodników do dróg oddechowych, a zdecydowanie rzadziej poprzez uszkodzoną skórę [5].

Do inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) predysponują liczne czynniki ryzyka, przed wszystkim jednak neutropenia (<500 granulocytów/ μ l) oraz limfopenia – głównie w zakresie limfocytów CD4+. Grupą chorych, u których występuje szczególnie duże ryzyko układowych zakażeń grzybiczych, są pacjenci poddani chemio- i/lub radioterapii, leczeni glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi oraz biorcy allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych [6–9]. Do osób szczególnie narażonych na rozwój IZG należą również pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności (np. zespół nabytego upośledzenia odporności – AIDS), skrajne grupy wiekowe (>60. roku życia i noworodki) oraz osoby przewlekle niedożywione. Zaburzenie funkcji barierowej skóry i błon śluzowych oraz uszkodzenie struktury tkanek i narządów (w wyniku zabiegów chirurgicznych, jak również stosowanie cewników centralnych lub dializacyjnych, rurek intubacyjnych, tracheostomijnych oraz wykonywanie zabiegów w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej) są również przyczynami zakażeń grzybiczych. Choroby współistniejące – np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP), niewydolność nerek lub wątroby – a także zaburzenie funkcji narządów spowodowane niewyrównaną cukrzycą predysponują do infekcji grzybiczych [5–7, 9–12].

Układowe zakażenia wywołane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*. Zakażenie gałki ocznej może być powikłaniem 2–45% kandydemii, szczególnie o etiologii *Candida albicans*, jednak zapalenie wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*) występuje w tych przypadkach rzadko [13, 14]. Infekcje oka mogą też być wywołane przez grzyby pleśniowe. W okulistyce największe znaczenie mają grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus* spp. oraz *Fusarium* spp.

Objawy kliniczne zakażeń grzybiczych oka są zwykle nieswoiste, co utrudnia ich rozpoznanie. Uważa się, że infekcje grzybicze – w porównaniu do zakażeń bakteryjnych – cechuje bardziej podstępny początek i dłuższy przebieg choroby.

DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA GRZYBICZYCH ZAKAŻEŃ OKA

ZASADY POBIERANIA MATERIAŁU DO BADAŃ MYKOLOGICZNYCH W OKULISTYCE

Próbki kliniczne do badań mykologicznych należy pobrać bezpośrednio z miejsca toczącego się zakażenia, uwzględniając objawy kliniczne pacjenta. W przypadku grzybiczego zapalenia struktur wewnętrznych oka, do badań mykologicznych należy pobrać próbkę ciała szklistego. Proces zapalny może toczyć się jedynie w tylnym odcinku gałki ocznej, dlatego też można uzyskać ujemne wyniki posiewów cieczy wodnistej przy dodatnim wyniku posiewu szklistki. Ciecz wodnistą pobiera się przez nakłucie igłą do iniekcji rogówki w jej rąbku i zaaspirowanie próbki o objętości 0,1 ml. Przy podejrzeniu zapalenia rogówki należy pobrać zeszkrobiny jałową platynową eżą [15]. Materiałem do badań mykologicznych mogą też być bioptaty, a u osób użytkujących soczewki kontaktowe także przesłane soczewki oraz płyn i pojemniki, w których są przechowywane [15, 16].

Materiał do badań mykologicznych należy pobierać przed rozpoczęciem terapii przeciwgrzybiczej. Jeśli jednak leczenie było już wcześniej wdrożone, wskazane jest pobranie próbki co najmniej dwa tygodnie po odstawieniu terapii miejscowej i co najmniej miesiąc po zakończeniu terapii przeciwgrzybiczej podawanej ogólnie. Transport próbek do laboratorium powinien odbyć się jak najszybciej.

W okulistycznej diagnostyce laboratoryjnej dotyczącej zakażeń grzybiczych stosowane są różne metody: badania mikroskopowe, metody histopatologiczne, metody hodowlane z identyfikacją i oznaczeniem lekowrażliwości wyizolowanego szczepu, metody serologiczne (wykrywanie zarówno antygenów, jak i przeciwciał), a także metody molekularne.

W okulistyce badania mykologiczne często nie są wystarczające do potwierdzenia rozpoznania, podobnie jak w przypadku innej lokalizacji anatomicznej zakażenia grzybiczego, toteż konieczne jest uwzględnienie zarówno obrazu klinicznego, jak i wyników badań dodatkowych, np. obrazowych i histopatologicznych.

BADANIE MIKROSKOPOWE PREPARATU BEZPOŚREDNIEGO STOSOWANE W OKULISTYCE

Ocena mikroskopowa preparatów bezpośrednich ma szczególne znaczenie w diagnostyce okulistycznej. Technika ta umożliwia szybkie stwierdzenie obecności czynnika etiologicznego infekcji grzybiczej w badanym materiale oraz – na podstawie cech morfologicznych grzyba – orientacyjne ustalenie rodzaju grzybów, a tym samym właściwy dobór terapii. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku grzybów pleśniowych, gdyż czas oczekiwania na ich wzrost w metodzie hodowlanej

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Terapia empiryczna i celowana zakażeń grzybiczych oka.

Rozpoznanie	Etiologia	Leczenie standardowe	Leczenie alternatywne (np. uczulenie na lek standardowy)
Zapalenie powiek	<i>Malassezia furfur</i>	Ketokonazol	Flukonazol
	<i>Cryptococcus</i> spp.	Flukonazol	Amfoterycyna B
Zapalenie mieszków rzęs i brwi	Dermatofity	Terbinafina	–
Zapalenie spojówek	<i>Candida albicans</i>	Flukonazol	Worykonazol Amfoterycyna B
	<i>Candida krusei</i> <i>Candida glabrata</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Aspergillus</i> spp.	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Curvularia</i> spp.	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Kotrimoksazol	Pentamidyna
Zapalenie rogówki	<i>Candida albicans</i>	Flukonazol 2%	Worykonazol 1% Amfoterycyna B 0,15%
		Flukonazol p.o. lub i.v.	Worykonazol* Amfoterycyna B**
	<i>Candida krusei</i> <i>Candida glabrata</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Fusarium</i> spp.	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Fusarium</i> <i>Aspergillus</i> <i>Curvularia</i> <i>Alternaria</i> <i>Acremonium</i> <i>Penicillium</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
Typowe powikłania u użytkowników soczewek kontaktowych	<i>Fusarium</i> <i>Cladosporium</i> <i>Penicillium</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
Zapalenie twardówki i rogówki	<i>Scedosporium prolificans</i>	Worykonazol	
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Etiologia nieznaną	Worykonazol*	Amfoterycyna B + flucytozyna**
	<i>Candida albicans</i>	Flukonazol	Worykonazol Amfoterycyna B
	<i>Candida krusei</i> <i>Candida glabrata</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Candida parapsilosis</i>	Flukonazol	Amfoterycyna B Worykonazol
	<i>Aspergillus</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Fusarium</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Paecilomyces</i> <i>Lasiodiplodia</i> <i>Penicillium</i>	Worykonazol	Amfoterycyna B
Zapalenie siatkówki	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Flukonazol	Amfoterycyna B
Neuropatia nerwu wzrokowego	<i>Mucormycetes</i> <i>Cryptococcus</i>	Amfoterycyna B	Pozakonazol
		Flukonazol	Amfoterycyna B
Zakażenie tkanek oczodołu	<i>Aspergillus</i> spp.	Worykonazol	Amfoterycyna B
	<i>Mucor</i> spp.	Amfoterycyna B	Pozakonazol
	<i>Curvularia</i> spp.	Worykonazol	Amfoterycyna B
Zapalenie woreczka łzowego	<i>Candida albicans</i>	Flukonazol	Worykonazol Amfoterycyna B

* – w przypadku choroby grożącej utratą wzroku rozważyć podanie do ciała szklistego worykonazolu 100 µg w 0,1 ml;

** – w przypadku choroby grożącej utratą wzroku rozważyć podanie do ciała szklistego amfoterycyny B 5–10 µg w 0,1 ml.

może być długi. Bardzo ważna jest właściwa objętość uzyskanej próbki klinicznej, odpowiedniej dla danego rodzaju i lokalizacji zakażenia, co w okulistyce może stanowić problem [17].

W diagnostyce mykologicznej stosuje się preparaty niebarwione, preparaty rozjaśnione wodorotlenkiem potasu (KOH) – stosowane również do materiałów biopsyjnych,

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

jak też różne techniki barwienia, np. metodą Grama (czułość 35–90%) lub Giemsa (czułość 40–85%) [4]. W przypadku podejrzenia kryptokokozy wykonuje się preparat barwiony tuszem chińskim, który umożliwia uwidocznienie polisacharydowej otoczki tego patogenu. W badaniach histopatologicznych preparaty ocenia się mikroskopowo po barwieniu metodą PAS (ang. periodic acid-Schiff), po zastosowaniu której elementy grzybicze barwią się fuksyną na kolor ciemnoczerwony i są widoczne na tle słabo zabarwionej tkanki. W metodzie barwienia Gomoriego w modyfikacji Grocotta z zastosowaniem srebra (ang. Grocott-Gomori methenamine-silver stain) grzyby barwią się na kolor czarny, natomiast tło jest jasnozielone. Dodatni wynik histopatologiczny materiału biopsyjnego stanowi potwierdzenie zakażenia grzybiczego [17, 18].

HODOWLA I IDENTYFIKACJA SZCZEPÓW GRZYBÓW

Metoda hodowli pozwala na identyfikację wyhodowanego szczepu grzyba do gatunku i umożliwia ocenę lekowrażliwości danego szczepu. Hodowla i identyfikacja szczepu grzyba wyizolowanego z materiału klinicznego nadal stanowi tzw. złoty standard w diagnostyce grzybic. Wadą metod hodowlanych jest jednak stosunkowo długi okres czasu potrzebny do uzyskania wzrostu i oceny morfologii kolonii, zwłaszcza w przypadku grzybów pleśniowych [17, 18].

Uniwersalnym podłożem do hodowli grzybów jest agar Sabourauda. W diagnostyce okulistycznej – ze względu na zwykle bardzo małą objętość materiału klinicznego – w celu wykrycia czynnika etiologicznego zakażenia poza podłożem stałym Sabourauda powinno stosować się także podłoże płynne.

Do identyfikacji grzybów w laboratoriach klinicznych powszechnie używa się podłoża chromogenne oraz systemy identyfikacji oparte na testach biochemicznych (np.: API® AUX 20C, VITEK® 2 YST, MicroScan, AuxaColor™ czy Phoenix™ Automated Microbiology System). Najbardziej wiarygodne wyniki identyfikacji – oprócz badań genetycznych – uzyskuje się jednak za pomocą techniki MALDI-TOF-MS (ang. matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry). Metoda ta pozwala na szybkie (w ciągu kilku minut) zidentyfikowanie etiologicznego czynnika zakażenia. Dotyczy to zwłaszcza grzybic rzadkich i/lub wywołanych przez nowe gatunki grzybów (np. *Candida auris*), w przypadku których standardowe metody identyfikacyjne są często niewystarczające [17, 19–21].

OCENA LEKOWRAŻLIWOŚCI

W rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej do oznaczania lekowrażliwości grzybów używa się pasków z gradientem stężeń leku przeciwgrzybiczego, umożliwiających ocenę wartości najmniejszego stężenia hamującego wzrost wyizolowanego szczepu grzyba (ang. minimal inhibitory concentration – MIC). Stosowane są również metody

półilościowe, w których określa się stopień lekowrażliwości, biorąc pod uwagę tzw. stężenia krytyczne badanego leku. Złotym standardem w diagnostyce mykologicznej nadal jest metoda rozcieńczeniowa. Wykonuje się w niej serijne rozcieńczenia leku przeciwgrzybiczego metodą próbówką (w podłożu płynnym) lub płytkową (w podłożu stałym), oznaczając w mg/l lub µg/ml wartość MIC danego leku w odniesieniu do badanego szczepu grzyba [22].

BADANIA SEROLOGICZNE

Badania serologiczne służą do wykrywania rozpuszczalnych antygenów grzybiczych we krwi i w innych płynach ustrojowych, a także przeciwciał w surowicy krwi. Testy wykrywające obecność rozpuszczalnych antygenów grzybiczych są pomocne w diagnostyce zakażeń o tej etiologii, jak również pozwalają na monitorowanie przebiegu zakażenia grzybiczego. Należy jednak pamiętać o występowaniu u wielu pacjentów fałszywie dodatnich wyników tych testów. Z kolei wyniki dotyczące obecności przeciwciał przeciwgrzybiczych w surowicy krwi należy interpretować ostrożnie, ze względu na częste występowanie ich w populacji osób ogólnie zdrowych. W diagnostyce aktualnego zakażenia konieczne jest więc obserwowanie dynamiki narastania miana przeciwciał i analiza całego obrazu klinicznego oraz wyników innych badań dodatkowych. Przy badaniu obu markerów – antygenów i przeciwciał – czułość testów wynosi 80%, a swoistość 93% [23]. Testy lateksowe umożliwiają szybkie uzyskanie wyniku, ale dużo czulsze są testy immunoenzymatyczne [22].

BADANIA MOLEKULARNE

Techniki molekularne stosowane są do szybkiej diagnostyki zakażeń grzybiczych. Dzięki tym metodom można wykryć grzybiczy DNA w surowicy, w płynach ustrojowych i/lub w tkankach. Techniki te cechuje wysoka czułość i swoistość oraz możliwość wykonania oznaczeń ilościowych, jednak obecnie nie są one rekomendowane w rutynowej diagnostyce mykologicznej. Stanowią one metody dodatkowe, stosowane jako uzupełnienie metod klasycznych – mikroskopii bezpośredniej oraz technik hodowlanych [22, 24].

LECZENIE GRZYBICZYCH ZAKAŻEŃ OKA

Wybór leku przeciwgrzybiczego oraz droga jego podania w okulistyce zależy od lokalizacji i postaci klinicznej zakażenia (leczenie empiryczne), jak również od czynnika etiologicznego infekcji (terapia celowana) (Tabela 1). Należy pamiętać, że niektóre grzyby są naturalnie odporne na określone leki przeciwgrzybicze (Tabela 2). W celu optymalizacji stosowania leków przeciwgrzybiczych w danej placówce ochrony zdrowia, konieczne jest zróżnicowanie ich dostępności.

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 2. Oporność grzybów na leki przeciwgrzybicze.

Lek przeciwgrzybiczy	Rodzaje/gatunki odporne
Flukonazol	<i>Candida krusei*</i> , <i>Candida glabrata**</i> , <i>Candida dubliniensis</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.
Worykonazol	<i>Mucor</i> spp.
Echinokandyny	<i>Cryptococcus</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp.
Amfoterycyna B	<i>Aspergillus terreus</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i>
Gryzeofulwina	Drożdżaki

* – naturalna oporność na flukonazol; ** – naturalnie obniżona wrażliwość na flukonazol.

Uważa się, że terapię należy kontynuować przez 14 dni od momentu uzyskania ujemnych wyników posiewów i po ustąpieniu objawów klinicznych zakażenia grzybiczego. Zgodnie z wytycznymi IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America), leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej o etiologii grzybiczej powinno trwać co najmniej 4–6 tygodni, zależnie od stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie [25].

W okulistyce leki przeciwgrzybicze podaje się miejscowo, doustnie lub dożylnie, zależnie od ciężkości stanu klinicznego [1, 2, 4]. W przypadku zakażeń grożących utratą wzroku należy rozważyć również podanie leku przeciwgrzybiczego (worykonazolu, amfoterycyny B) w iniekcji bezpośrednio do ciała szklistego lub do komory przedniej oka [8, 25, 26]. Niekiedy konieczne jest wykonanie zabiegu operacyjnego.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* oraz *Candida tropicalis* zaleca się stosowanie flukonazolu ze względu na spektrum działania obejmujące te grzyby oraz doskonałą penetrację do gałki ocznej [8, 25, 27]. Lek ten osiąga w gałce ocznej podobne stężenie jak w osoczu krwi [8]. Należy jednak pamiętać, że flukonazol nie wykazuje aktywności wobec grzybów pleśniowych, wobec tego w przypadku podejrzenia infekcji o takiej etiologii konieczne jest zastosowanie worykonazolu lub amfoterycyny B. Worykonazol jest lekiem z wyboru w przypadku infekcji o etiologii *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp.

Amfoterycyna B jest lekiem o najszerszym spektrum przeciwgrzybiczym [8]. Charakteryzuje się działaniem grzybobójczym wobec szczepów *Candida* spp. (w tym opornych na flukonazol szczepów *C. krusei* i *C. glabrata*), *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Mucor* spp. (i inne z grupy *Mucormycetes*, w tym *Rhizopus* spp. i *Absidia* spp.) oraz *Scedosporium* spp. Gatunkami wykazującymi naturalną oporność na ten lek są *Aspergillus terreus* i *Scedosporium apiospermum*. Należy jednak pamiętać, że penetracja amfoterycyny B do tkanek oka jest ograniczona [27].

Flucytozyna ma ograniczone zastosowanie w okulistyce ze względu na słabą penetrację do tkanek oka [8]. Ze względu na ryzyko selekcji oporności, 5-fluorocytozyna nie może być stosowana w monoterapii i często jest podawana w terapii skojarzonej z amfoterycyną B [8, 27]. Echinokandyny – grupa leków obecnie często stosowanych w leczeniu IZG – nie są zalecane w terapii zakażeń grzybiczych oka ze względu na małą penetrację do tych tkanek [25]. Należy

zaznaczyć, że kotrimoksazol i pentamidyna, choć nie są lekami przeciwgrzybiczymi, mają jednak zastosowanie w leczeniu zakażeń o etiologii *Pneumocystis jirovecii*.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono

PIŚMIENNICTWO

1. Thomas PA, Kalliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(3):210–220.
2. Teh SW, Mok PL, Abd Rashid M et al. Recent updates on treatment of ocular microbial infections by stem cell therapy: a review. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):558.
3. Durand ML. *Endophthalmitis*. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(3):227–234.
4. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(11):1678–1689.
5. Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik Terapii Inwazyjnych Zakażeń Grzybiczych. *α-medica Press, Bielsko-Biała*, 2012.
6. Szmyd K, Wójcik D, Słociak M et al. Inwazyjna postać zakażenia *Aspergillus* u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Mik Lek* 2004;11(3):217–219.
7. Butrym A, Zywar K, Dziętzenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikol Lek* 2011;18(1):47–53.
8. Müller GG, Kara-José N, de Castro RS. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration. *Rev Bras Oftalmol* 2013;72(2):132–141.
9. Kacprzyk P, Sulik-Tyszka B, Basak GW. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory. Omówienie aktualnych wytycznych według NCCN. *Forum Zakażeń* 2016;7(4):265–274.
10. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013;56(6):638–645.
11. Dzierżanowska-Fangrat K, Gil L, Jakubas B et al. Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Post Nauk Med* 2015;28(6):411–418.
12. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. *Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej Sanforda*. Kohasso, Kraków, 2017.
13. Feman SS, Nichols JC, Chung SM, Theobald TA. Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:67–70.
14. Au L, Guduru K, Lipscomb G, Kelly SP. *Candida* endophthalmitis: a critical diagnosis in the critically ill. *Clin Ophthalmol* 2007;1(4):551–554.
15. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: diagnosis and treatment. *Curr Fungal Infect Rep* 2013;7(3):209–218.
16. Epstein AB. In the aftermath of the *Fusarium* keratitis outbreak: what have we learned? *Clin Ophthalmol* 2007;1(4):355–366.
17. Krzyściak P, Skóra M, Macura AB. *Atlas Grzybów Chorobotwórczych Człowieka*. 1st edn. MedPharm, Wrocław, 2011.
18. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(2):247–280.
19. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):9–18.
20. Mizusawa M, Miller H, Green R et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol* 2017;55(2):638–640.
21. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist* 2017;10:155–165.
22. Baran E. *Zarys Mikologii Lekarskiej*. 1st edn. Volumed, Wrocław, 1998.
23. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1510–1517.
24. Zhang SX. Enhancing molecular approaches for diagnosis of fungal infections. *Future Microbiol* 2013;8(12):1599–1611.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–e50.
26. Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial *endophthalmitis*: towards improving clinical outcomes. Current treatment regimens for endophthalmitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5(5):689–698.
27. Ross M. Fungal keratitis treatment and management. *Medscape* (online) 2017; <https://emedicine.medscape.com/article/1194167-treatment>