

Mikroflora fizjologiczna człowieka

Danuta Dzierżanowska

Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Drobnoustroje zasiedlają ce skóry oraz błony śluzowe dróg oddechowych i przewodu pokarmowego człowieka są reprezentowane głównie przez bakterie, które należą do światła roślin, stwierdzają powszechnie używanym terminem na ich określenie jest mikroflora fizjologiczna (1). Człowiek w sposób ciągły znajduje się w kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym poprzez komórki nabłonkowe błon śluzowych oraz skór, a proces ten jest konieczny dla zachowania procesów życiowych, z drugiej zaś strony może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia. Powierzchnia błuzówek zajmuje obszar 300 m², zaś skóry 2 m². Interakcja człowieka ze środowiskiem zewnętrznym rozpoczyna się już w momencie narodzin. Pierwotnie jałowy noworodek kontaktuje się ze środowiskiem podczas porodu i jest to moment wnikięcia drobnoustrojów na skórę, błuzówki przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego (2). W ten sposób dochodzi do kolonizacji bakteryjnej, a interakcje na tym etapie określane są jako komensalizm (3). Może się zdarzyć, że wśród drobnoustrojów zasiedlających noworodka będą drobnoustroje potencjalnie patogenne, w wyniku czego może rozwinąć się zakażenie. Noworodek z poważnym niedoborem odporności spowodowanym chorobą podstawową może rozwinąć zakażenie drobnoustrojami tworzącymi normalną mikroflorę. Zakażenia takie określamy mianem oportunistycznych. Różdłem drobnoustrojów kolonizujących noworodka jest mikroflora dróg rodnych matki, skóra osób odwiedzających, usta oraz nosogardziel osób pozostających w bezpośrednim kontakcie oraz drobnoustroje ze środowiska, a u noworodków wywionych sztucznie także od żywej (4). Cechą charakterystyczną mikroflory fizjologicznej jest zdolność zasiedlania błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz narządów moczowo-płciowych, adaptacja do zasiedlanej niszy, brak zagrożenia zakażeniem w miejscu normalnego pobytu, nabieranie właściwości inwazyjnej tkankowej przy zmianie lokalizacji. Warto podkreślić, że obecność mikroflory fizjologicznej niesie znaczne korzyści dla gospodarza, które polegają między innymi na konkurencji z potencjalnym patogenem o miejsce wiązania z receptorem komórki nabłonkowej, dając składniki odżywcze, wreszcie syntezie substancji o działaniu przeciwbakteryjnym, tzw. bakteriocyn. Należą do nich między innymi kolicyna wytwarzana przez pałeczki *Escherichia coli*, czy też saliwarycyna *Streptococcus salivarius* obecnego w jamie ustnej. Ta ostatnia hamuje wzrost paciorkowców odpowiedzialnych za próchnicę zębów. Warto pamiętać, że liczba gatunków drobnoustrojów jak i ich wzajemna proporcja w określonej niszy ekologicznej

pozostają w stałej równowadze. Zakłócenie stosunków ilościowych i jakościowych np. pod wpływem działania antybiotyków prowadzi do nadmiernego rozplemienia niektórych gatunków np. *Clostridium difficile* lub drożdżaków z rodzaju *Candida*.

Drobnoustroje stanowią ce mikroflorę jelitową np. pałeczki *E. coli* po zmianie miejsca pobytu, tj. zajęciu dróg moczowych i osłabieniu pewnej masy krytycznej (10^5 i >) mogą wywołać zakażenie. Innym mechanizmem chorobotwórczego działania mikroflory jelitowej po uszkodzeniu błuzówki przewodu pokarmowego jest translokacja do układu chłonnego i krwi, co spowoduje zakażenie manifestujące się klinicznie bakteriami lub sepsis. Ten sposób zakażenia nazywamy endogennym, bowiem czynnikiem etiologicznym zakażenia są własne drobnoustroje. Należą do nich typowe zakażenia oportunistyczne bakteryjne jak i grzybicze, zwłaszcza grzybami drożdżopodobnymi. Do zakażenia endogennego dochodzi najczęściej po uszkodzeniu ciągłości skóry (uraz mechaniczny, zabieg chirurgiczny), błon śluzowych w wyniku np. naświetlania czy chemioterapii, zakłócenia wspomnianej wcześniej równowagi między drobnoustrojami oraz osłabienia mechanizmów obrony naturalnej spowodowanego chorobą (nowotwór, AIDS) lub leczeniem immunosupresyjnym z powodu np. przeszczepu narządów (3). Obok zakażeń endogennych, rzadziej spotykane są zakażenia egzogenne np. gronkowcowe zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia laserczkami *Clostridium tetani*, zakażenia meningokokowe i inne. Pierwszym etapem zakażenia jest adhezja drobnoustroju do komórki nabłonkowej oraz namnożenie do pewnej masy krytycznej. Ten etap nazywamy kolonizacją, po którym rozpoczyna się inwazyjność tkankowa, czyli zakażenie, w którego następstwie rozwija się choroba manifestująca się klinicznie charakterystycznymi objawami jak gorączka, wzrost liczby leukocytów w krwi obwodowej, wzrost OB, białka ostrej fazy, czy też poziomu prokalcytoniny. Obok klasycznego zakażenia, drobnoustroje mogą powodować intoksykację ustroju, która polega na spożyciu produktów spożywczych zawierających gotowe toksyny. Będzie to tzw. zatrucie pokarmowe np. enterotoksyną gronkowców, czy też toksyną botulinową.

Skład mikroflory fizjologicznej różni się jako ciowo i ilościowo w zależności od zajmowanej niszy ekologicznej. Wśród drobnoustrojów jamy ustnej, których liczba osiąga wartość 10^{10} , a liczba gatunków około 500, tylko nieliczne są identyfikowane. Na mikroflorę składają się drobnoustroje zasiedlające dziąsła, powierzchnie zębów, kieszonki dziąsłowe, błuzki policzków i język. Drobnoustroje

ustroje na powierzchni z bów tworzą biofilm, który jest podstawowym elementem strukturalnym płytki nazębnej będącej pierwszym etapem w procesie rozwoju próchnicy z bów. Dominującymi drobnoustrojami biorącymi udział w tworzeniu płytki są różne gatunki paciorkowca α -hemolizującego oraz bakterie nitkowate z rodzaju *Actinomyces sp.* W kieszonkach dziąsłowych znajduje się ogromna liczba beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych, z których *Porphyromonas gingivalis* odgrywa istotną rolę w chorobach przyzębia, dalej *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium sp.*, *Bacteroides sp.* oraz pojedyncze drożdżaki z rodzaju *Candida*. Jeśli nie są regularnie czyszczone, płytka nazębna powiększa swoją objętość, a aktywno metaboliczna niektórych gatunków np. *Streptococcus mutans* prowadzi do uszkodzenia zębów, zaś produkty fermentacji wielocukrów uszkadzają emali zębów i rozpoczyna się próchnica. Czynnikiem kolonizacji jamy ustnej drożdżakami *Candida* dotyczy około 6% populacji osób zdrowych i może sięgać aż 47% u osób hospitalizowanych. Nosicielstwo może być nawet wysze u osób z protezami zębowymi i niedoborami odporności, a u cukrzyków może dotyczyć aż 100% populacji. Drożdżaki różnych gatunków *Candida* zagnieżdżają się na luzówkach przewodu pokarmowego począwszy od jamy ustnej do końcowego odcinka jelita grubego.

Bogate w mikroorganizmologicznie także luzówki górnych dróg oddechowych, tj. nosogardła. Do dróg oddechowych drobnoustroje dostają się wraz z wdychanym powietrzem, stąd są usuwane przez nabłonek rzęskowy oraz luz. Ten mechanizm zapobiega kolonizacji bakteryjnej dolnych dróg oddechowych, które w warunkach zdrowia są jałowe. Górne drogi oddechowe posiadają bardzo obfite florę, na którą składają się paciorkowce tlenowe i beztlenowe, gronkowce, maczugowce, ziarenkowce Gram-dodatnie i Gram-ujemne jak *Moraxella*, *Veillonella* oraz potencjalne patogeny jak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* oraz *Candida sp.*

Wśród paciorkowców dominującą pozycję zajmują paciorkowce zieleniejące (α -hemolizujące) należące do gatunków *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* oraz *Peptostreptococcus*. Obecne w nosogardzieli drobnoustroje, zwłaszcza paciorkowce α -hemolizujące blokują dostęp do receptorów komórkowych potencjalnym patogenom. Drobnoustroje mikroorganizmologicznej pobudzają mechanizmy obronne do syntezy sekrecyjnej immunoglobuliny sIgA, która hamuje pierwszy etap zakażenia, tj. adhezję bakterii. Obecnie gronkowca na błonach luzowych może zmniejszać skuteczność antybiotyków β -laktamowych w terapii z uwagi na zdolność syntezy przez ten drobnoustroj β -laktamazy rozkładające tę grupę leków (5). Cechą charakterystyczną mikroorganizmologicznej nosogardła są dynamiczne zmiany polegające na nabywaniu nowych szczepów czasem tego samego gatunku, eliminowanie i ponowne nabywanie tego samego lub innego gatunku. Potencjalne patogeny w warunkach zdrowia nie powodują choroby, natomiast przy osłabieniu mechanizmów obronnych rozprzestrzeniają się na otaczające tkanki oraz wędrują do krwi, gdzie rozpoczyna się zakażenie inwazyjne.

W pewnych warunkach bakterie potencjalnie patogenne mogą stanowić aż 90% mikroorganizmologicznej nosogardła. Niektóre z tych drobnoustrojów po leczeniu antybiotykiem mogą nabywać cechy lekooporności, np. *Streptococcus pneumoniae* na penicyliny, makrolidy, a pałeczki Gram-ujemne; *Haemophilus*, *Moraxella* – oporność na β -laktamy. Kolonizacja potencjalnymi patogenami dróg oddechowych rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia. Zdarza się także kolonizacja wieloma patogenami. Im większa populacja drobnoustrojów kolonizujących nosogardziel u dziecka, tym większe ryzyko rozwoju zapalenia ucha środkowego. Czas nosicielstwa tego samego szczepu jest bardzo zróżnicowany i wynosi od 1 miesiąca do 30 miesięcy (6). Czynnikiem nosicielstwa potencjalnych patogenów dróg oddechowych u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat jest zróżnicowana w zależności od pory roku i jest najwyższa w zimie i wczesnym wiosną. Jest to także u dzieci z domów dziecka oraz uczenniczek do przedszkoli w porównaniu do dzieci z domów rodzinnych (7). U dzieci leczonych antybiotykami z powodu nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych nosicielstwo potencjalnych patogenów dróg oddechowych może być częstsze niż w populacji zdrowej. Są to zazwyczaj szczepy lekooporne, a dziecko nosiciel uczenniczek do łóżka lub przedszkola może być źródłem zakażenia dla dzieci zdrowych i przyczynia się do szerzenia szczepów lekoopornych w środowisku. Istotne znaczenie w zmniejszeniu czynnika zakażeń dróg oddechowych szczepami *Streptococcus pneumoniae*, w tym szczepami lekoopornymi mają szczepienia ochronne z użyciem szczepionki 7, 10, 13-walentnej zawierającej najczęstsze serotypy odpowiedzialne za zakażenia.

Warto także dodać, że leczenie antybiotykami nie tylko wpływa na selekcję lekoopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae* czy *Haemophilus influenzae*, zmniejsza także w sposób znamienny liczbę komórek paciorkowca zieleniejącego i także wśród nich selekcjonuje warianty lekooporne. Lekooporne szczepy paciorkowca zieleniejącego mogą być źródłem genów oporności na penicylin dla *Streptococcus pneumoniae*. Geny takie przenoszone są w warunkach *in vivo* w procesie transformacji lub transdukcji. Liczba szczepów paciorkowca α -hemolizującego na powierzchni błon luzowych nosogardła spada w równym stopniu u pacjentów leczonych zarówno β -laktamami jak i makrolidami (8).

Najwęższym siedliskiem mikroorganizmologicznej jest przewód pokarmowy, przy czym liczba bakterii jest zróżnicowana w zależności od odcinka, i tak w ośrodku i dwunastnicy osiąga liczbę rzędu 10^1 - 10^3 kom/ml, w jelicie cienkim od 10^4 - 10^7 kom/ml, zaś w jelicie grubym 10^{11} - 10^{12} kom/ml (9).

Ośrodek oraz dwunastnica w warunkach zdrowia zawierają jedynie przejściowo bakterie. W tej niszy ekologicznej rolę ochronną przed kolonizacją pełni kwas solny, ośrodek oraz sok trzustkowy. Luzówka ośrodkowa może być skolonizowana bakteriami opornymi na środowisko kwasne jak *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus sp.*, a także *Helicobacter pylori*. Ten ostatni w sprzyjających warunkach może prowadzić do stanu zapalnego luzówki – gastritis oraz choroby wrzodowej. Warto jednak pamiętać, że zaledwie 20% osób skolonizowanych rozwija czynne

zaka enie. Górny odcinek jelita cienkiego zawiera tylko niewielk liczb bakterii ($10^4/g$), ale ich populacja wzrasta w ni szych odcinkach, tj. w jelicie kr tym. Mikro or tego odcinka tworzą głównie paciorkowce, *Lactobacillus sp.*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz beztlenowe pałeczki z rodzaju *Bacteroides sp.* W jelicie grubym liczba bakterii osi ga warto rz du $10^{11}/g$, z czego a 95% stanowi beztlenowce. Warto podkre li , e w przewodzie pokarmowym bakterie zajmują błon luzow i wiatło jelita a stosunek bakterii beztlenowych do tlenowych jest mniejszy na powierzchni ni w wietle jelita (10). Głównymi składnikami mas kałowych (w 60%) s pałeczki *Bacteroides sp.* i w mniejszym stopniu *E. coli*. Obydwa gatunki po przemieszczeniu poza jelito grube mogą powodować kie zaka enia ł cznie z seps . Po perforacji jelita grubego rozwija si zwykle rozlane zapalenie otrzewnej, po uszkodzeniu skóry lub ekstrakcji z ba drobnoustroje dostają si do krwi, a przez cie z okolicy odbytniczej do cewki moczowej mogą skutkować zaka eniem dróg moczowych.

Skład mikro ory jelitowej zależy od wielu czynników, między innymi wieku, diety, przyjmowanych leków neutralizujących pH soku oł dkowego, antybiotyków i leków immunosupresyjnych (11,12). Obecno mikro ory w przewodzie pokarmowym prowadzi do permanentnej stymulacji układu odporno ciowego odpowiedzialnego za ochron organizmu przed zaka eniem.

Kolejn nisz zajmowan przez drobnoustroje jest uj cie cewki moczowej oraz pochwa u kobiet. W ród mikro ory pochwy istotn rol odgrywają laseczki *Lactobacillus sp.*, *Staphylococcus epidermidis* oraz *Enterococcus faecalis*, czy te *Corynebacterium sp.* (13). Warto podkre li , e mikro ora pochwy zależy od fazy hormonalnej, i tak w okresie przed pokwitaniem dominują paciorkowce, gronkowce, dyfteroidy i pałeczki *E. coli*. W okresie pełnej dojrzałości dominującym drobnoustrojem s laseczki Gram-dodatnie z gatunku *Lactobacillus aerophilus*. Drobnoustrój ten fermentuje glikogen, obni a pH pochwy do wartości kwa nych, przez co zapobiega namnaniu innych drobnoustrojów (14).

MIKROFLORA SKÓRY

Flora bakteryjna skóry jest do rżnicowana w zależności od okolicy (15). Suche regiony b d ce w kontakcie ze środowiskiem zewn trznym nie s sprzyjającym środowiskiem dla namnania drobnoustrojów, st d ich liczba w tych okolicach jest niewielka. Zdecydowanie wi cej bakterii zagnie d a si na skórze w regionach wilgotnych, np. w obr bie fałdów skórnych, okolicy odbytniczej, w przestrzeniach między palców, pachach oraz głowie. Dominującym drobnoustrojem skóry jest *Staphylococcus epidermidis* tworzący 90% całej populacji, dalej beztlenowce z gatunku *Propionibacterium acnes* w liczbie $10^3-10^4/cm^2$ oraz *Staphylococcus aureus*. Nosicielstwo tego ostatniego w zdrowej populacji si ga 10-20%. W okresie dojrzewania w ród mikro ory skóry dominować mogą *Propionibacterium acnes* b d cy przyczyn tr dzika (16). Znaczna liczba dro d aków może być obecnych na skórze głowy oraz w okolicach wałów paznokciowych. Mog łątwa powodować zaka enia w regionach wilgotnych.

ROLA MIKROFLORY JELITOWEJ W ZACHOWANIU RÓWNOWAGI ORGANIZMU

Układ odporno ciowy człowieka rżnicuje drobnoustroje komensalne od potencjalnych patogenów. Nabłonek luzówki jelitowej jest pierwsz bardzo skuteczn lini obrony, a rozpoznanie ewentualnego zagrożenia odbywa si w kilku ni ej opisanych mechanizmach. Powierzchniowe enterocyty s komórkami sensorycznymi, które wyczuwają zagrożenie ze strony mikro rodowiska jelitowego odpowiadając syntez chemokiny i cytokiny. Substancje te ostrzegają system obrony naturalnej jak i adaptacyjnej (17). Kolejnym etapem w procesie ostrzegawczym s komórki M, które transportują antygeny jelitowe do komórek dendrytycznych i innych prezentujących antygen. Komórki dendrytyczne mają istotn rol w kontaktach z enterocytami, a proces ten nie prowadzi do uszkodzenia ci gło ci luzówki (18). Komórki dendrytyczne mogą pochłaniać bakterie komensalne i zostawiać je przy życiu w druj c dalej do w złów chłonnych krezki, gdzie odbywa si miejscowa indukcja układu odporno ciowego. Zapobiega to przemieszczaniu bakterii komensalnych do innych przestrzeni organizmu. Zdolno rżnicowania bakterii patogennych od komensalnych odbywa si za pośrednictwem dwóch systemów, tj. receptorów rozpoznających wzorce antygenowe na powierzchni drobnoustrojów (PRR) tworzących rodzin tzw. receptorów Toll-like oraz isoform NOD/CARD. Receptory PRR odgrywają kluczow rol w aktywacji układu odporno ciowego w odpowiedzi na obecno swoistych cz stek drobnoustrojów. Sygnały płyn ce z receptorów Toll-like uruchamiane przez bakterie komensalne i ich ligandy mają istotn rol w zachowaniu integralności bariery jelitowej i systemach reperacji przewodu pokarmowego (19). Wiele ligand PRR ma swój ekspresję na bakteriach komensalnych, st d te zdrowy przewód pokarmowy nie rozwija odpowiedzi zapalnej w stosunku do tych bakterii. Co wi cej, niektóre bakterie komensalne spełniają rol ochronn przez niwelowanie odpowiedzi prozapalnej indukowanej przez bakterie enteropatogenne (20,21).

Uszkodzona odpowied immunologiczna na antygeny jelitowe może prowadzić do chorób zapalnych jelita IBD (in ammatory bowel disease), które klinicznie manifestują si jako choroba Crohna lub wrzodziej ce zapalenie jelita grubego b d ce skutkiem braku tolerancji na bakterie komensalne. Wrodzona odporno na drobnoustroje komensalne wpływa na adaptację odpowiedzi na antygeny egzogenne. W pewnych okolicznościach bakterie komensalne stają si paliwem dostarczającym energii do progresji procesu nowotworowego w jelicie grubym poprzez uwalnianie reaktywnych metabolitów konwertujących prokarcynogeny w karcynogeny oraz zmieniających ekspresję w glowodorów gospodarza (22).

Najnowsze doniesienia sugerują , e mikro ora poszczególnych osób ma swoisty potencjał regulujący magazynowanie energii, a co za tym idzie okre la te skłonno ci do otyłości (23). Zatem wiele z chorób człowieka nie zależy tylko od samego gospodarza, ale jest wynikiem interakcji, jakie zachodzą między środowiskiem drobnoustrojów a gospodarzem. St d te mody kacja ory jelitowej przez

stosowanie probiotyków wydaje się być racjonalnym podejściem terapeutycznym i pro-laktycznym w wielu chorobach infekcyjnych, zapalnych, a nawet nowotworowych przewodu pokarmowego (24).

WPŁYW ANTYBIOTYKÓW NA MIKROFLOR PRZEWODU POKARMOWEGO

Skład jakościowy mikroflory jelitowej jest stabilny, jednak może ulec poważnym zakłóceniom po podaniu antybiotyków w terapii lub pro-laktyce (25). Zakres zmian mikroflory jelitowej jest zależny od spektrum przeciwbakteryjnego zastosowanego antybiotyku oraz jego stężenia w świetle jelita (26). Antybiotyki o dobrym wchłanianiu w górnym odcinku przewodu pokarmowego mają mniejszy wpływ na mikroflorę niż antybiotyki słabo wchłaniane. Podane drogą parenteralną dostają się do światła jelita wraz z łożyskiem oraz wydzielane są przez łożysko (27). Efektem tej ekspozycji są zmiany w składzie jakościowym i ilościowym mikroflory, selekcja szczepów opornych i nadkażenie drobnoustrojami niemieszczycającymi się w spektrum leku (*Clostridium difficile*, *Candida sp.*). Zasiadlanie przewodu pokarmowego przez szczepy lekooporne może prowadzić do zakażenia tym drobnoustrojem i dalszych problemów terapeutycznych, zarówno samego pacjenta jak i osób ze środowiska (szpital, dom przewlekłej opieki). Po prawie 70-letnim okresie stosowania antybiotyków w terapii lekooporne szczepy występują wśród wszystkich gatunków bakterii odpowiedzialnych za zakażenie człowieka. Nadmierny rozplamienie łożyszek *Clostridium difficile* prowadzi do biegunki poantybiotykowej, a w ciężkich przypadkach nawet do rzekomobłoniastego zapalenia błony śluzowej jelita grubego (28). Powikłania tego typu występują po stosowaniu prawie wszystkich antybiotyków z wyjątkiem wankomycyny i aminoglikozydów (29).

Innym problemem związanym ze stosowaniem antybiotyków jest kolonizacja przewodu pokarmowego

przez grzyby, szczególnie drożdżaki z rodzaju *Candida sp.* Zjawisko to jest szczególnie częste po stosowaniu antybiotyków, które wyraźnie zmniejszają populację bakterii beztlenowych w jelicie (30). Stąd też np. u pacjentów z neutropenią kluczową rolę zabezpieczającą przed inwazją grzybiczą ma zachowanie flory beztlenowej. U osób leczonych antybiotykami, zwłaszcza z neutropenią drożdżaki mogą penetrować głębiej do warstw łożyski przewodu pokarmowego i powodować zakażenie.

Wykazano, że podawanie antybiotyków szerokowahamularzowych zwiększa populację drożdżaków w przewodzie pokarmowym od 10 do 100 razy. Zmienia się także gatunek drożdżaków kolonizujących przewód pokarmowy po terapii antybiotykowej z *Candida albicans* na inne.

W tabeli 1 przedstawiono wpływ różnych antybiotyków stosowanych w terapii na czystość kolonizacji oraz gęstość populacji drożdżaków *Candida sp.* zasiedlających błonę śluzową (31).

Daje się zauważyć różnice dotyczące zarówno czystości kolonizacji jak i gęstości komórek drożdżaków w przewodzie pokarmowym w zależności od stosowanej terapii. Antybiotyki o aktywności wobec bakterii beztlenowych zwiększają zarówno czystość kolonizacji jak i wielkość populacji drożdżaków w porównaniu do leków niemających takiej aktywności (TMP/SMX).

Kolonizacja *Candida sp.* jest pierwszym etapem zakażenia inwazyjnego, je-li istnieją dodatkowe czynniki ryzyka np. zabieg chirurgiczny na przewodzie pokarmowym. U pacjentów z nowotworem źródłem zakażenia grzybiczych jest nie tylko przewód pokarmowy, ale także skóra oraz środowisko zewnętrzne (pleń) (32).

Pacjenci z nowotworem układu krwiotwórczego objęci są programem pro-laktyki przeciwgrzybiczej. Istotną rolę ochronną spełniają także probiotyki (33,34).

Tabela 1. Wpływ wybranych antybiotyków na kolonizację błony śluzowej jelit przez *Candida sp.*

Antybiotyk	Amoksylicyna/ klawulanian	Cyprofloksacyna	Trimetoprim/ sulfametoksazol	Ampicylina
Dawka	1,2 g co 6 godz.	200 mg co 12 godz.	800/160 mg co 12 godz.	1,0 g co 6 godz.
Liczba pacjentów skolonizowanych przed leczeniem	5	8	8	9
Liczba pacjentów skolonizowanych ostatniego dnia leczenia	10	9	8	10
Liczba pacjentów skolonizowanych 1 tydzień po zakończeniu terapii	6	8	8	9
Stężenie populacji drożdżaków przed leczeniem	0-0,5*	3,6 (0-5,5)	3,5 (0-7,3)	3,6 (0-6,3)
Stężenie populacji drożdżaków ostatniego dnia leczenia	3,9 (2,7-8,9)	5,8 (0-6,9)	4,8 (0-7,9)	4,7 (2,8-6,8)
Stężenie populacji drożdżaków 1 tydzień po zakończeniu terapii	3,4 (0-6,7)	3,4 (0-5,9)	3,8 (0-7,7)	4,3 (0-6,3)

* log. liczba kolonii/g kału

PI MIENNICTWO:

1. Evaldson G., Heimdahl L., Nord C.E.: The normal human micro flora. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982; 35: 9-15.
2. Bezirozoglou E.: The intestinal micro flora during the first weeks of life. *Anaerobe*. 1997; 3:173-7.
3. The host - parasite relationship - the normal flora in: *Mims Medical Microbiology*, 4th ed. Mosby Elsevier 2003, 63-73.
4. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T.: The intestinal micro flora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol. Immunol.*, 1984; 28: 975-86.
5. Brook I.: The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev. Infect. Dis.*, 1984; 6: 601-7.
6. Study group for upper respiratory tract bacterial flora. Bacterial dynamics of nasopharynx. *Jpn. J. Antibiotics*, 2004; 58 (Suppl. A): 2-130.
7. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., Fiett J., Hryniewicz W.: Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J. Clin. Microbiol.*, 2004; 42: 3942-9.
8. Konno M., Baba S., Mikawa H. et al.: Study of nasopharyngeal bacterial flora. Variations in nasopharyngeal bacterial flora in schoolchildren and adults when administered antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.*, 2007; 13: 235-54.
9. Sears C.L.: A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe*. 2005; 11: 247-51.
10. O'Hara A.M., Shanahan F.: The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.*, 2006; 7: 688-93.
11. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T.: Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.*, 2001; 48: 198-205.
12. Grönlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P.: Fecal micro flora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1999; 28: 19-25.
13. Bartlett J.G., Polk B.F.: Normal vaginal flora in relation to vaginitis. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.*, 1989; 16: 329-336.
14. Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe LK. et al.: The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 16 Suppl 4: S273-81.
15. Roth R.R., James W.D.: Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989; 20: 367-90.
16. Brook I., Frazier E.H.: Infections caused by *Propionibacterium* species. *Rev. Infect. Dis.*, 1991; 13: 819-22.
17. Shanahan F.: Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases I. Pathophysiological basis and prospects for probiotic therapy in inflammatory bowel disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005; 288: G417-21.
18. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B. et al.: Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat. Immunol.*, 2001; 2: 361-7.
19. Fukata M., Michelsen K.S., Eri R. et al.: Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005; 288: G1055-65.
20. Kelly D., Campbell J.I., King T.P. et al.: Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 104-12.
21. O'Hara A.M., O'Regan P., Fanning A. et al.: Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology*. 2006; 118: 202-15.
22. Hope M.J., Hold G.L., Kain R., El-Omar E.M.: Sporadic colorectal cancer--role of the commensal microbiota. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2005; 244: 1-7.
23. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004; 101: 15718-23.
24. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L.: Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001; 73 (2 Suppl): 451S-455S.
25. Peck J.J., Fuchs P.C., Gustafson M.E.: Antimicrobial prophylaxis in elective colon surgery. Experience of 1,035 operations in a community hospital. *Am. J. Surg.*, 1984; 147: 633-7.
26. Nord C.E., Heimdahl A., Kager L., Malmborg A.S.: The impact of different antimicrobial agents on the normal gastrointestinal micro flora of humans. *Rev. Infect. Dis.*, 1984; 6 Suppl 1: S270-5.
27. Edlund C., Nord C.E.: Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs*. 1999; 58 Suppl 2: 65-70.
28. Schröder O., Gerhard R., Stein J.: Antibiotic-associated diarrhea. *Z. Gastroenterol.*, 2006; 44: 193-204.
29. Finegold S.M.: Anaerobic infections and *Clostridium difficile* colitis emerging during antibacterial therapy. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 1986; 49: 160-4.
30. Huang M.Y., Wang J.H.: Impact of antibiotic use on fungus colonization in patients hospitalized due to fever. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2003; 36: 123-128.
31. Samonis G., Gikas A., Toloudis P. et al.: Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 13: 665-7.
32. Trenchel R., Peceny R., Runde V. et al.: Fungal colonization and invasive fungal infections following allogeneic BMT using metronidazole, ciprofloxacin and uconazole or ciprofloxacin and uconazole as intestinal decontamination. *Bone Marrow Transplant.*, 2000; 26: 993-7.
33. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J.: Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (2 Suppl): 430S-436S.
34. Kozłowska A.: Działanie probiotyków na organizm człowieka. Cz. I. Rola w zjologicznej przewodu pokarmowego. *Borgis, Postępy Fitoterapii*. 2008; 4: s.247-251.