

707022

AKADEMIA MEDYCZNA IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA

W KRAKOWIE

Małgorzata Bulanda

FLORA SKÓRY I BŁONY ŚLIZOWEJ
JAMY USTNEJ U LUDZI CHORYCH
NA CUKRZYCĘ INSULINO-ZALEŻNĄ

PRACA DOKTORSKA

Bibl. Medyczna CM UJ



1816097002

Praca wykonana
w Zakładzie Bakteriologii
Instytutu Mikrobiologii
Akademii Medycznej
w Krakowie

KRAKÓW - 1984

Pragnę wyrazić głęboką wdzięczność
oraz złożyć wyrazy podziękowania
Panu prof.dr hab.Piotrowi B.Heczko
za kierownictwo,cenne rady i
nieocenioną pomoc przy opracowywaniu
powyższego tematu

Panu dr med. B. Pawlikowi
oraz Pani W. Jabłońskiej
pragnę serdecznie
podziękować za pomoc
w wykonaniu praktycznej
części pracy

SPIS TREŚCI

	Str.
I. WPROWADZENIE	4
II. DANE Z PIŚMIENNICTWA	6
1. Patogeneza i podstawowe zaburzenia metaboliczne występujące w cukrzycy	6
2. Zakażenia towarzyszące cukrzycy	13
3. Flora skóry zdrowego człowieka	30
4. Flora jamy ustnej	40
III. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	47
IV. MATERIAŁ I METODYKA	48
V. WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH	57
VI. DYSKUSJA	70
VII. WNIOSKI	83
VIII. PIŚMIENNICTWO	84

I. WPROWADZENIE

Odkryciem postępu, jaki dokonał się w ostatnich dziesiętnościach lat w medycynie, między innymi dzięki wykorzystaniu odkryć z dziedziny mikrobiologii, umożliwił wyeliminowanie większości zakażeń powodowanych przez pierwotnie patogenne drobnoustroje rozprzestrzeniające się epidemicznie. Stąd też uwaga klinicystów i mikrobiologów skupia się obecnie głównie na schorzeniach powodowanych przez drobnoustroje nie w wyniku zakażenia egzogenego, lecz autogenego na skutek zaburzeń ekologicznych normalnej flory ustroju ludzkiego.

Wiadomo bowiem, że wstępnym etapem rozwoju zakażenia powodowanego przez drobnoustroje pochodzące z własnej flory ustroju jest ich szybki rozwój w wyniku uzyskania przewagi nad pozostałymi składnikami flory danego regionu ciała.

Zatem prawidłowy i stały skład flory poszczególnych regionów ciała ludzkiego jest podstawowym mechanizmem obronnym ustroju chroniącym go przed zakażeniem autogennym. Innym, ważnym czynnikiem zabezpieczającym człowieka przed każdym zakażeniem jest sprawnie funkcjonujący układ immunologiczny.

Cukrzyca, jako typowe i najczęściej występujące schorzenie metaboliczne wydaje się być ciekawym modelem do obserwacji zależności pomiędzy ogólnoustrojowymi zaburzeniami metabolizmu, a składem mikroflory ciała chorego.

Występująca w cukrzycy dysfunkcja układu immunologicznego nie tłumaczy w pełni zwiększonej podatności diabetyków na różnego rodzaju infekcje. Istnieje możliwość, że zaburzenie ogólnoustrojowego metabolizmu komórkowego w cukrzycy, występujące zwłaszcza w okresie niewyrównania choroby, dotyczy również skóry i śluzówek, co w następstwie może prowadzić do zmian ilościowych i jakościowych flory tych regionów.

Te rozważania, oparte o możliwe do uzyskania wiadomości na temat badań prowadzonych przez innych autorów, zostaną szczegółowo przedstawione w następnej części rozprawy.

Koncepcja pracy obejmuje zarówno zagadnienia kliniki i patomechanizmu cukrzycy jak i mikrobiologii skóry i jamy ustnej człowieka. Obie te dziedziny oparte są na bardzo obszernej literaturze, zatem ich przedstawienie wymagało dokonania wyboru, istotnych tematów. Z zagadnień klinicznych postanowiono omówić zakażenia towarzyszące cukrzycy, a z bardzo złożonego problemu patomechanizmu tej choroby - zaburzenia metaboliczne, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń gospodarki lipidowej, mogącej wpływać w istotny sposób na skład drobnoustrojów. Natomiast mikrobiologia skóry i śluzówek jamy ustnej człowieka została ujęta z punktu widzenia ekologii i jej ewentualnych zaburzeń.

Wydaje się, że poznanie różnic w składzie flory skóry i śluzówek występujących u chorych na cukrzycę insulino-zależną, w porównaniu ze zdrowymi osobami, może przyczynić się do pełniejszego wyjaśnienia mechanizmów zakażeń towarzyszących tej chorobie.

II. DANE Z PIŚMIENNICTWA

1. Patogeneza i podstawowe zaburzenia metaboliczne występujące w cukrzycy.

Mechanizmy prowadzące do powstania ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych, manifestujących się zespołem objawów klasyfikowanych jako cukrzyca, są niezwykle złożone i szczegółowe ich przedstawienie przekracza zakres niniejszej rozprawy. Ponieważ przedmiotem pracy są zmiany jakościowe i ilościowe flory skóry i śluzówek pojawiające się w przebiegu cukrzycy insulino-zależnej, wydaje się niezbędnym bardziej szczegółowe omówienie tylko tych mechanizmów, które w efekcie doprowadzają do zaburzeń gospodarki lipidowej. Jak bowiem wiadomo, istnieje ścisła korelacja pomiędzy gospodarką tłuszczową organizmu, a składem flory bakteryjnej skóry.

Elementarnym mechanizmem powstawania każdej postaci cukrzycy jest upośledzenie aktywności biologicznie czynnej insuliny. W jawnym okresie cukrzycy insulino-zależnej, tkankowe zapotrzebowanie na ten hormon stale przewyższa zarówno podstawowe, jak i maksymalne jego wydzielanie.

Przypadki cukrzycy są niejednorodne z etiopatogenetycznego punktu widzenia /126/. Najogólniej można je pod tym względem podzielić na dwie grupy /125/ :

1. cukrzyca pierwotna, o genetycznie uwarunkowanej niewydolności sekrecji insuliny, powstała na skutek uszkodzenia receptora glukozy w komórce beta, uszkodzenia mechanizmów biosyntezy lub uwalniania hormonu.
2. cukrzyca wtórna powstała w wyniku albo tkankowej oporności na ten hormon, do której dochodzi pod wpływem zaawansowanego wieku, otyłości, czy też przewlekłych chorób jak np. mocznica, albo nabytego niedoboru

insuliny, związanego z uszkodzeniem układu wyspowego u osób bez genetycznej predyspozycji do zachorowania na cukrzycę. Do takiego uszkodzenia może dojść w następstwie niektórych infekcji wirusowych, zatrucia lekami lub raka trzustki.

Zatem do hypoinsulinizmu może dojść z wielu przyczyn, natomiast sam patomechanizm cukrzycy jest nadal przedmiotem hipotez. Najlepiej uzasadnione z nich zakładają istnienie kilku możliwych, podstawowych mechanizmów chorobowych:

1. genetycznych, działających wprost na syntezę insuliny, lub też usposabiających do działania czynników zewnętrznych, takich jak wirusy lub związki chemiczne uszkadzające komórki beta /29,30/.
2. immunologicznych, polegających na tworzeniu się auto-przeciwciał lub uczulonych komórek przeciw komórkom beta, czy też przeciwciał przeciwko receptorom insulinowym /26/
3. oporności tkankowej na działanie insuliny w wyniku zmian związanych z wiekiem, płcią, wpływami hormonalnymi, chorobami infekcyjnymi i innymi.

Żadna z tych hipotez nie wyjaśnia wystarczająco wszystkich znanych postaci klinicznych, ale nie należy zapominać, że w powstawaniu cukrzycy dochodzi nieraz do sumowania się kilku z wymienionych czynników przyczynowych i mechanizmów chorobowych.

Zmiany morfologiczne w trzustce nie są jednoznacznie skorelowane z występowaniem objawów cukrzycy. Wyjaśnienie tego faktu napotyka na trudności, z jednej strony bowiem u 50 % chorych cukrzycowych nie stwierdza się, przy użyciu obecnie stosowanych metod, zmian morfologicznych w trzustce,

zaś z drugiej - nie zawsze zmianom w trzustce towarzyszą objawy cukrzycy. Zmiany morfologiczne obserwowane w trzustce możemy podzielić na /33/ :

1. rozległe uszkodzenia tkanek trzustki /zapalenie trzustki, i hemochromatoza/
2. zmiany jakościowe komórek beta /zeszklwienie wysp, nacieczenie limfocytarne, zwyrodnienie wodniczkowe komórek beta/
3. zmiany ilościowe komórek beta

Nie należy jednak zbyt przeceniać znaczenia anatomicznego uszkodzenia komórek beta, chociażby z uwagi na dobrze znany fakt, że u wielu gatunków zwierząt doświadczalnych objawy cukrzycy rozwijają się dopiero po uszkodzeniu 90-95% trzustki.

Cukrzyca jest schorzeniem, w którym występują zaburzenia panny metaboliczne. Ich charakter jest uzależniony od szczególnych właściwości reagowania na brak insuliny przez różne narządy i tkanki/10/

W cukrzycy dochodzi do następujących, zasadniczych zaburzeń metabolizmu :

1. obniżenia komórkowego zużycia glukozy
2. zwiększenia wątrobowej produkcji glukozy w wyniku stymulacji glukoneogenezy
3. zwiększenia lipolizy
4. zwiększenia ketogenezy
5. rozpadu białek ustrojowych w hiperaminoacideміą
6. nagłych zmian w równowadze elektrolitowo-wodnej i kwasowo-zasadowej.

Powyższe zaburzenia najczęściej występują razem, a ich nasilenie uzależnione jest od efektów terapii.

Zgodnie z tym, co zostało zaznaczone na wstępie, szczegółowej zostaną omówione tylko zaburzenia gospodarki tłuszczowej z uwzględnieniem przemian kwasów tłuszczowych.

Na zaburzenia metabolizmu tłuszczów w przebiegu cukrzycy składają się : /6,31/

1. zwiększona lipoliza
2. nadmierny katabolizm kwasów tłuszczowych
3. niewydolność syntezy kwasów tłuszczowych
4. wtórna hiperlipoproteinemia

Przy niedoborze insuliny dochodzi do uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów do krwi. Jest to skutkiem dominacji rozkładu trójglicerydów, czyli lipolizy, w obrębie komórki tłuszczowej, nad syntezą, czyli estryfikacją wolnych kwasów tłuszczowych z fosforanem glicerolu do trójglicerydów. Czynnikiem, który decyduje o przewadze lipolizy, jest niedobór fosforanu glicerolu spowodowany spadkiem metabolizmu glukozy w komórce tłuszczowej. W efekcie dochodzi do przedostawania się coraz większej ilości wolnych kwasów tłuszczowych do krwi.

Nadmierne uwalnianie kwasów tłuszczowych z ich połączeń w trójglicerydach, zwiększa dalszy ich rozkład na drodze utleniania. Proces ten - beta oksydacja - toczy się etapami, aż do zupełnego utlenienia łańcucha kwasu tłuszczowego. Na każdym etapie utlenienia z cząsteczki kwasu tłuszczowego powstaje acetylokoenzym-A. Wchodzi on do przemian cyklu kwasów trójkarboksylowych i w normalnych warunkach zostaje ostatecznie utleniony do dwutlenku węgla. Niemożność przekształcenia się acetylokoenzymu-A do kwasu pirogronowego na skutek zmniejszenia dostępnej ilości kwasów szczawiooctowego, jabłkowego i fumarowego oraz obniżenie aktywności

syntetazy cytrynianowej /równolegle do zahamowania glikolizy/ powoduje szybkie nagromadzenie się acetylokoenzymu-A. Nadmiar tego związku cukrzycy kierowany jest do produkcji ciał ketonowych.

W cukrzycy, przy niedoborze insuliny ustaje zupełnie synteza kwasów tłuszczowych w adipocytach oraz ich spichrzanie w formie trójglicerydów. Natomiast we krwi, właśnie na skutek zahamowania glikogenezy i wzmocnienia lipolizy, podwyższa się poziom wolnych kwasów tłuszczowych. Do zahamowania lipogenezy dochodzi na skutek braku NADPH, zużywanego na każdym etapie biosyntezy kwasów tłuszczowych, którego produkcja ustaje przy zahamowaniu lipolizy w adipocytach.

Z wyżej wymienionych faktów wynika, że we wszystkich rodzajach cukrzycy jest podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Najwyższy ich poziom spotyka się w ketozie, niższy w cukrzycy wyrównanej insuliną. Randle i współpracownicy /103/ odkryli współzależność pomiędzy poziomem glukozy, a wolnych kwasów tłuszczowych. Jest to t.zw. cykl "glukoza - wolne kwasy tłuszczowe", w którym wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych we krwi hamuje zużycie glukozy przez komórki.

Dodatkowym czynnikiem regulującym gospodarkę lipidową jest działanie niektórych hormonów na uwalnianie kwasów tłuszczowych do krwi. Szybki i znaczny przyrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi wywołują : glukagon, adrenalina, noradrenalina, ACTH, kortyzol, hormon wzrostu i hormony tarczycy /21,45,120/.

Różnorodność czynników wpływających na gospodarkę tłuszczową, z których powyżej wymieniono tylko nieliczne, dowodzi, że zaburzenia przemian między kwasami tłuszczowymi a trójglicerydami są bardziej powikłane, aniżeli to się dotąd

wydawało.

Zarówno lekarze klinicyści, jak i badacze zajmujący się zaburzeniami gospodarki tłuszczowej, występującymi w cukrzycy, uwzględniają tylko zmiany zachodzące w ogólnej puli kwasów tłuszczowych, bez rozpatrywania ich na poziomie poszczególnych kwasów tłuszczowych.

Literatura na temat przemian poszczególnych kwasów tłuszczowych w cukrzycy - zwłaszcza dotycząca udziału tych związków w metabolizmie różnych narządów, a w szczególności skóry - jest niezwykle skąpa. A przecież tkanka skórna zbudowana jest między innymi z dużej ilości komórek tłuszczowych i tam właśnie przebiega wiele podstawowych procesów przemiany tłuszczowej, które ulegają w cukrzycy gwałtownym zaburzeniom.

Z badań przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych wynika, że w cukrzycy, oprócz opisanych powyżej, ogólnych zmian gospodarki tłuszczowej, dochodzi również do upośledzenia aktywności desaturaz $\Delta 6$ i $\Delta 9$ na skutek braku, czy niedoboru insuliny. Enzymy te, jak wiadomo są odpowiedzialne za przekształcenie nienasyconych kwasów tłuszczowych w kwasy nasycone. Zostało to udowodnione w badaniach na szczurach z cukrzycą alloxanową, u których wykazano upośledzenie przemiany kwasu linolenowego w kwas arachidonowy /106/. Zatem ogólnie obniżenie aktywności desaturaz $\Delta 5$, $\Delta 6$, $\Delta 9$ doprowadza do przesunięć ilościowych w gospodarce kwasów tłuszczowych na korzyść kwasów nienasyconych, oraz do zaburzeń proporcji poszczególnych związków w obrębie szeregu homologicznego kwasów nienasyconych /34,87/.

Opisane powyżej a zaobserwowane u zwierząt doświadczalnych zaburzenia gospodarki kwasów tłuszczowych zostały ostatecznie potwierdzone w badaniach klinicznych u dzieci chorych na

cukrzycę insulino-zależną. Mianowicie Bwald i współpracownicy w 1982 roku /37/ stwierdzili, iż u dzieci z cukrzycą wzrasta poziom kwasu linolenowego w stosunku do poziomu kwasu arachidonowego.

Inne zaburzenia metaboliczne występujące w cukrzycy mają także wpływ na odsetkowy skład poszczególnych, wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy. I tak, na przykład zwiększona aktywność syntetazy kwasów tłuszczowych, będąca wyrazem wyrównania upośledzonych aktywności innych chorób metabolicznych kwasów tłuszczowych /123/ powoduje wydłużenie się łańcuchów nasyconych kwasów tłuszczowych, a zatem przesunięcie odsetkowego obrazu wolnych kwasów tłuszczowych w kierunku dłuższych związków.

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej występują w cukrzycy nie tylko we krwi, ale również i w innych tkankach. Stwierdza się je na przykład w śluzówce jelita /104/, gdzie poziom trójglicerydów jest podwyższony w porównaniu z populacją zdrową.

Tak więc można przypuszczać, że również w skórze dochodzi do specyficznych zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych. Jest to tym bardziej prawdopodobne, że jak już wspomniano, w tkance tej fizjologicznie zachodzi intensywny metabolizm tłuszczów.

W ścisłym związku z metabolizmem związków lipidowych pozostaje przemiana cholesterolu. Biosynteza tego związku rozpoczyna się od acetylokoenzymu-A, którego w cukrzycy jest w nadmiarze i poprzez szereg substratów /kwas mewalonowy, skвален, lanosterol/ prowadzi do powstania jego cząsteczki. Do syntezy cholesterolu dochodzi w wątrobie i błonie śluzowej jelita krętego. Cholesterol stanowi stałą część lipoproteidów krwi. W cukrzycy niewyrównanej poziom cholesterolu we krwi podnosi się w sposób istotny /12/. Wyrównanie cukrzycy insuliną, normo-

lizuje to zaburzenie, z wyjątkiem przypadków cukrzycy skojarzonej z hipercholesterolemią rodzinną /14/.

2. Zakażenia towarzyszące cukrzycy

Postęp w leczeniu insuliną, przedłużając znacznie życie pacjenta z cukrzycą, a co za tym idzie, zwiększając czas trwania choroby, spowodował zmiany w obrazie klinicznym i anatomopatologicznym tego schorzenia. Dziś, głównym zagrożeniem dla diabetyka nie jest już śpiączka ketonowa i inne ostre komplikacje, związane z gwałtownymi wahaniami poziomu glukozy we krwi, ale t.zw. późne powikłania : zmiany o charakterze naczyniowym i neurologicznym, oraz różnorodne zakażenia, będące często jednym z następstw tych zmian. Co prawda, niebezpieczeństwo zgonu w wyniku zakażeń wybitnie zmalało w ostatnich latach, ale stało się tak dzięki rozwojowi chemioterapii, oraz lepszej opiece lekarskiej, a niemniejszej częstości występowania powikłań powodowanych przez drobnoustroje.

Od wielu lat badacze starali się wyjaśnić przyczyny większej podatności chorych z cukrzycą na zapalenia. W 1938 roku Marble i współpracownicy /77/ zanalizowali po raz pierwszy szereg czynników wpływających na zwiększoną wrażliwość chorych z cukrzycą na zakażenia. Szerszego przeglądu problematyki infekcji cukrzycy dokonali ponownie dopiero w 1959 roku Lipscomb, Dobson i Green /74/. Potwierdzili oni spostrzeżenia Marble'a, ale nie wyjaśnili wystarczająco mechanizmów powstawania zwiększonej podatności chorych z cukrzycą na zakażenie. Przez następne 11 lat zanotowano jedynie nieznaczny postęp w badaniach nad tym zagadnieniem. Dopiero w latach 70-tych, gdy dokładnie poznano ogólnoustrojowe mechanizmy odporno-

ściowe, stało się możliwe wyjaśnienie większości patomechanizmów ułatwiających występowanie infekcji w przebiegu cukrzycy. W tym okresie Sussman wraz z Marblem /122/ potwierdzili i poszerzyli spostrzeżenia swoich poprzedników dotyczące czynników, które prawdopodobnie wpływają na zwiększenie wrażliwości diabetyków na zakażenie.

Na podstawie tych prac uważa się obecnie, że zwiększona zapadalność chorych z cukrzycą na różne infekcje uzależniona jest od następujących czynników i współzależności tak ogólnych jak i miejscowych :

1. Zmienionej odporności cukrzyka z powodu :

- a. zwiększonej zawartości cukru we krwi, tkankach i płynach tkankowych
- b. upośledzonej lub zmniejszonej produkcji przeciwciał,
- c. zmniejszonego poziomu dopełniacza,
- d. obniżonej zdolności fagocytowej leukocytów
- e. obniżonej aktywności bakteriostatycznej i bakteriobójczej pełnej krwi
- f. zwiększonego poziomu ciał ketonowych
- g. odwodnienia i niedożywienia w następstwie katabolizmu wywołanego niedoborem insuliny

2. Zmienionej homeostazy tkanek i czynności narządów z powodu:

- a. upośledzonego dopływu krwi w następstwie gorszego, ogólnego odżywienia i hipoksji komórek
- b. neuropatii

3. Czynników jatrogennych /np. częste cewnikowanie prowadzące do zakażeń dróg moczowych/.

Bezspornie najistotniejszym momentem usposabiającym do wystąpienia infekcji w cukrzycy jest stan jej niewyrównania z typowymi zaburzeniami metabolicznymi : hiperglikemią,

ketoacidozą i spadkiem ilości glikogenu w wątrobie.

Niewyrównana cukrzyca powoduje zawsze obniżenie odporności organizmu i to wszystkich jej rodzajów : nieswoistej, humoralnej i komórkowej, przy czym dotąd poznane mechanizmy powodujące te zaburzenia są różnorakie.

Do najistotniejszych z nich zaliczamy podwyższony poziom glukozy we krwi, tkankach i moczu upośledzający funkcję żerną granulocytów na skutek zwiększonej osmotyczności płynów ustrojowych /59/. Także kwasica ketonowa wpływa na opóźnienie wczesnej reakcji zapalnej zmniejszając, poprzez zahamowanie mobilizacji, odpowiedź leukocytów na bodźce chemotaktyczne /59/. Dochodzi także do zaburzeń metabolicznych w samych leukocytach, nieprawidłowego wychwytywania glukozy i usuwania produktów metabolizmu kwasu mlekowego /91/, oraz spadku ilości glikogenu. Jednakże ostatnio okazało się, że obniżenie odpowiedzi na bodźce chemotaktyczne jest nie tylko zależne od zaburzeń metabolicznych takich jak hiperglikemia czy ketoacidoza. Jak wynika z prac Molenaarsa i współpracowników /89/ może być ono wynikiem występującego u chorych z cukrzycą wrodzonego defektu granulocytów, w których stwierdza się rozzerwanie struktury mikrotubuli i mikrofilamentów, oraz redukcję liczby receptorów na błonie leukocytowej. Potwierdzeniem tego spostrzeżenia może być odkrycie przez tego samego autora podobnego zjawiska u zdrowych najbliższych krewnych osób chorych na cukrzycę.

Chociaż aktywność dopełniacza w badaniach bezpośrednich nie różni się pomiędzy ludźmi zdrowymi a diabetykami, udowodniono, że u chorych z cukrzycą upośledzona jest alternatywna droga aktywacji dopełniacza /15,59/.

Związane ze spadkiem poziomu glikogenu w wątrobie obniżenie produkcji przeciwciał zachodzi tylko w przypadku cukrzycy

będącej w stadium niewyrównania /59/.

Funkcje limfocytów odpowiedzialnych za odpowiedź komórkową jest także zaburzona, prawdopodobnie na skutek upośledzenia przemian glukozy w cyklu pentożowym zachodzącym w tej komórce /20/. Mechanizm ten wyjaśniłby fakt zwiększonej zapadalności chorych z cukrzycą na choroby, w których ta odpowiedź odgrywa istotną rolę jak np. w gruźlicy.

Niedokrwienie i hipoksja tkanek są również ważnymi czynnikami patogennymi prowadzącymi do wystąpienia infekcji w cukrzycy, gdyż nieodłącznym elementem odczynu zapalnego jest zawsze czynne, miejscowe przekrwienie tkanek, do którego w cukrzycy, z powodu mikroangiopatii, nie dochodzi w pełnym zakresie. Następstwem tego stanu jest zmniejszona dostawa tlenu, substratów energetycznych i czynników odpornościowych do ogniska zapalnego, a co za tym idzie, pogorszenie się czynnego oczyszczania ogniska z toksyn. W efekcie dochodzi do lokalnego nagromadzenia enzymów proteolitycznych doprowadzającego do znacznego uszkodzenia tkanek.

Zakażenia występujące w przebiegu cukrzycy mogą dotyczyć różnych tkanek i narządów oraz manifestować się różnorodnymi objawami klinicznymi. Suszman i Marble /122/ zaproponowali podział tych zakażeń uwzględniający stopień ich współzależności z cukrzycą. Wymieniają oni trzy grupy schorzeń. Do pierwszej zaliczają zakażenia występujące prawie wyłącznie równolegle z cukrzycą: mukormykozę i melioidozę. Drugą grupę stanowią schorzenia, których obraz kliniczny, w przypadku współistnienia z cukrzycą, zmienia się na zupełnie nietypowy. Przykładem takich jednostek klinicznych może być zapalenie pęcherza moczowego z wytwarzaniem gazu /pneumaturia, ang. Emphysematous cystitis/ oraz infekcja gazotwórcza skóry /ang. Nonclostri-

dial cutaneous gas infection/. W trzeciej grupie wymieniają schorzenia, których przebieg kliniczny ulega zaostrzeniu na skutek współistnienia cukrzycy; są to np. schorzenia układu moczowego lub ropne zapalenia skóry.

Biorąc pod uwagę czynnik etiologiczny oraz obraz kliniczny schorzenia, zakażenia występujące w cukrzycy możemy podzielić następująco :

I. Zakażenia bakteryjne

1. Odmaiedniczkowe zapalenie nerek/pyelonephritis diabeticorum/
a. martwica brodawek nerkowych /papillitis necroticans diabeticorum/
2. Zapalenie pęcherza moczowego /cystitis diabeticorum/
3. Zakażenia gazotwórcze
4. Zespół stopy cukrzycowej
5. Ropne zakażenia skóry
6. Infekcje płucne
7. Gruźlica
8. Przyszębica
9. Melioidoza

II. Zakażenia grzybicze

1. Drożdżycy błon śluzowych
2. Drożdżycy narządowe
3. Mikomykoza

Wymienione zakażenia zostaną omówione bardziej szczegółowo poniżej.

Infekcje układu moczowego

Nazwą nefropatii cukrzycowej określa się zespół kliniczny, będący wynikiem występowania w obrębie nerek i dróg moczowych różnorodnych powikłań naczyniowych i neurologicznych cukrzycy.

Ważnym czynnikiem doprowadzającym do zespołu nefropatii cukrzycowej są między innymi nawracające infekcje dróg moczowych i nerek.

W całej populacji ludzkiej śmiertelność z powodu chorób nerek wynosi około 9 %, natomiast u chorych z długotrwałą cukrzycą insulino-zależną wzrasta ona do 40 %. Wystąpienie nefropatii cukrzycowej zależy przede wszystkim od czasu trwania cukrzycy.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje u około 6,6 % chorych na cukrzycę /123/. Czynnikiem pośrednio usposabiającym do wystąpienia tego schorzenia są zmiany naczyniowe w nerkach oraz nefrogenne zaburzenia czynności miedniczek nerkowych, moczowodów, przede wszystkim zaś pęcherza moczowego /122/. Natomiast czynnikami bezpośrednio sprzyjającymi wystąpieniu zakażenia dróg moczowych i nerek w cukrzycy są : wahania poziomu glukozy, występowanie kwasicy ketonowej i częste cewnikowanie chorych /59/. Odróżnienie krwiopochodnego, odmiedniczkowego zapalenia nerek od wstępującego, jest bardzo trudne w okresie pełnego rozwoju choroby. W 80 % przyczyną ostrego zapalenia odmiedniczkowego nerek jest pałeczka okrężnicy, często jednak stwierdza się zakażenia mieszane.

Przewlekłe, odmiedniczkowe zapalenie nerek może przybierać postać licznych małych ropni nerek. Względnie częstym powikłaniem zakażenia nerek, zwłaszcza w cukrzycy źle kontrolowanej, jest martwica brodawek nerkowych. Powstaje ona w części rdzeniowej nerki w następstwie niedokrwienia i zakażeń. Przebieg kliniczny tego powikłania jest z zasady bardzo gwałtowny, z objawami posocznicy i narastającej mocznicy. Znacznie mniejsza liczba przypadków ma przebieg kliniczny łagodny, z objawami o podostym nasileniu. Przyczyną zakażenia nerek, a następnie martwicy brodawek nerkowych z posocznicą najczęściej jest

Escherichia coli oraz *Enterobacter aerogenes* /7,110/.

Neurogenne zaburzenia czynności pęcherza moczowego występują zazwyczaj u osób z długotrwałą, nie kontrolowaną cukrzycą /122/. Polegają one na zaburzeniu odruchów rdzeniowych, kontrolujących skurcz oraz napięcie mięśni opróżniających pęcherz moczowy. W efekcie tych zmian dochodzi do zalegania moczu, co sprzyja wystąpieniu zakażenia dróg moczowych i nerek. Czynnikiem etiologicznym tych infekcji są także pałeczki Gram-ujemne, najczęściej *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* oraz grzyby drożdżopodobne. Drobnoustroje te poprzez fermentację glukozy /glukozuria/ wytwarzają gaz, dając charakterystyczny obraz radiologiczny pęcherza, określany jako pneumaturia.

Zakażenia gazotwórcze

Do schorzeń, których obraz kliniczny przy współistnieniu cukrzycy jest zupełnie nietypowy, można zaliczyć tzw. infekcje gazotwórcze /136/. U chorych z cukrzycą obserwuje się w obrębie zakażonych tkanek tworzenie się pęcherzyków gazu /1/. Badając obmacywaniem wyczuwa się w zmienionej zapalnie tkance podskórnej typowe trzeszczenia, a obecność gazu potwierdza badanie radiologiczne /122/. Także dane kliniczne sugerują, jakoby czynnikiem etiologicznym tych zakażeń była łaseczka zgorzeli gazowej /122/. Nie ona jednak jest przyczyną tych infekcji, lecz bakterie z gatunków *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Streptococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, a do wytwarzania gazu przez drobnoustroje dochodzi na skutek fermentacji glukozy w warunkach hiperglikemii. Infekcje gazotwórcze najczęściej występują na kończynach, jakkolwiek mogą również dotyczyć

innych regionów ciała /jak np. opisana wcześniej pneumaturgia/.

Zgorzel kończyn dolnych

Zmiany w obrębie kończyn dolnych występują w następstwie niedokrwienia / miażdżycy tętnic i mikroangiopatii / oraz zaburzeń spowodowanych przez neuropatie. W jego efekcie dochodzi do owrzodzeń zakażonych w 30 % florą bakteryjną /75/. Objawy te są tak charakterystyczne u ludzi chorych na cukrzycę, że wprowadzono kliniczne określenie zespołu stopy cukrzycowej. Zespół ten występuje u chorych w wieku 50-70 lat, a zakażenia dotyczą zarówno tkanek miękkich jak i kości. Posiewy ran zgorzelinowych kończyn wykazują obecność bakterii wywołujących zakażenia gazotwórcze / wymienione powyżej /, a także bakterii niefermentujących z rodzaju *Pseudomonas*, oraz bakterii beztlenowych z rodzajów *Bacteroides* i *Peptococcus* /75/.

Najczęściej zakażenie kończyn jest spowodowane florą mieszaną, co bardzo utrudnia prawidłowy dobór antybiotyku. Niedokrwienie i rozprzestrzeniające się zakażenie doprowadza w efekcie do zgorzeli stopy.

Infekcje płucne

Zapadalność na różnego rodzaju zakażenia płuc jest większa wśród ludzi chorych na cukrzycę, niż u pozostałej populacji /122/. Najczęściej występuje u nich bakteryjne, odoskrzelowe zapalenie płuc, rzadziej zapalenie płuc o innej etiologii np. wirusowej. Komplikacje płucne mogą być u chorych z cukrzycą przyczyną wywołującą lub wiskającą ketozę cukrzycową.

Gruźlica występuje około 3 razy częściej u diabetyków w porównaniu z pozostałą populacją /122/. Blum i Atagun /17/

podają, że współczynnik śmiertelności z powodu gruźlicy przy współistnieniu cukrzycy wynosił w 1963 roku 26,8 %, natomiast u ludzi nie wykazujących niedoboru insuliny - 19,9 %. Cukrzyca usposabia do wystąpienia gruźlicy o dynamicznym przebiegu, oraz do rozwoju postaci wysiękowych tej choroby. Zwiększona zapadalność na gruźlicę występuje szczególnie u młodych cukrzyków, ze źle kontrolowaną chorobą podstawową /131/.

Prawidłowe leczenie przeciwprątkowe, jeżeli zostało odpowiednio wcześniej zastosowane, przynosi podobne wyniki lecznicze jak u chorych na gruźlicę niepowikłaną cukrzycą pod warunkiem dobrej kontroli samej cukrzycy.

Przyzębica

Zmiany zapalne dziąseł występują 3-krotnie częściej u diabetyków niż w pozostałej populacji. Finestone i współpracownicy /40/ stwierdzili, że u cukrzyków stany chorobowe przyzębia mają o wiele cięższy przebieg kliniczny, a Burket i Sindoni /22/, że zmiany patologiczne dziąseł występujące w cukrzycy mogą przyjmować różne postacie kliniczne - od prostych zapaleń dziąseł /gingivitis/, aż do przewlekłego ropotoku zębodołowego, prowadzącego do często obserwowanej w cukrzycy utraty zębów /59,122/.

Czynniki usposabiające do częstszego wystąpienia przyzębicy są nadal nie znane. Wiadomo natomiast, że cukrzyca zmienia metabolizm kolagenu w kości i w dziąśle. Szczególnie zmniejsza zdolność degradowania włókien kolagenu, zwiększa aktywność elastazy zawartej w leukocytach. Podobnie jak w całym ustroju cukrzyca doprowadzając do uszkodzeń błony podstawowej dziąseł upośledza wiele funkcji leukocytów w kieszenkach zębowych zwłaszcza ich zdolności chemotaksyczne /49/.

Opisano także badania w których twierdzono, że oprócz zaburzeń immunologicznych w pojawieniu się przyzębicy odgrywa ważną rolę także zmienna flory bakteryjnej jamy ustnej./82/ Sanchez /108/ sugeruje, iż pojawiające się w jamie ustnej w zbyt dużej liczbie gronkowce mogą odgrywać istotną rolę w patogeniezie paradontozы. Niewątpliwie, w powstawaniu tej choroby mają jednak decydujące znaczenie zaburzenia immunologiczne, i one to głównie powodują zwiększoną zachorowalność na przyzębicę u diabetyków, szczególnie w przypadku niewyrównanej, insulino-zależnej cukrzycy. Ostatnio stwierdzono, że u szczurów z cukrzycą doświadczalną, zdecydowanie opóźnione jest gojenie się dziąseł, co jest następstwem upośledzonej migracji leukocytów /49/.

Melioidoza i Mukormykoza

Zarówno melioidoza jak i mukormykoza to schorzenia występujące bardzo rzadko i prawie zawsze równocześnie z cukrzycą /48/.

Melioidozę, zaliczoną do chorób odzwierzęcych, wywołuje pałeczka *Pseudomonas pseudomallei*. Choroba rozwija się głównie w płucach, a jej objawy przypominają nosaciznę zwierząt /48/.

Mukormykoza spowodowana jest przez grzyby z rodzaju *Mucor* i *Rhizopus*. Ponad 90 % przypadków tej choroby występuje u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, natomiast pozostałe 10 %, u chorych z marskością wątroby lub niewydolnością nerek z mocznicą /44/.

Mukormykoza charakteryzuje się nagłym początkiem, krótkim przebiegiem oraz bardzo wysoką śmiertelnością /122/. Wrotami zakażenia jest nosogardziel, skąd grzyby przedostają się do centralnego systemu nerwowego wywołując tam zakrzepy, a nastę-

nie wylewy wewnętrzne, co jest zazwyczaj bezpośrednią przyczyną zgonu.

Zakażenia grzybicze

Zakażenia grzybicze w cukrzycy są to przede wszystkim infekcje drożdżakowe skóry oraz błon śluzowych /48,59/, które bliżej zostaną omówione w następnym rozdziale. Opisywano także przypadki kandydiazy narządowej w postaci zapalenia wśierdza /125/ oraz zapalenia płuc /131/. W narządzie oddechowym, poza kandydazą, może także rozwijać się aspergiloza płuc /131/.

Zwiększona zapadalność cukrzyków na zakażenia grzybicze jest prawdopodobnie spowodowana osłabieniem odporności organizmu wskutek zmniejszenia się syntezy niektórych składników dopełniacza C_3 , oraz upośledzenia odpowiedzi komórkowej, czyli zakłócenia funkcjonowania mechanizmów niezwykle istotnych dla obrony przeciugrzybiczej.

Zakażenia skóry i błon śluzowych

Z obserwacji klinicznych wynika, że u chorych z cukrzycą częściej występują różnorodne zakażenia skóry. Jak dotąd, nie ma wystarczających dowodów statystycznych potwierdzających to spostrzeżenie, jakkolwiek wiadomo, że niektóre schorzenia infekcyjne skóry szczególnie często współistnieją z cukrzycą /59/.

Zakażenia bakteryjne oraz grzybicze skóry i błon śluzowych występują u chorych z cukrzycą, zwłaszcza w okresie niewyrównania choroby. Wiadomo, że w ciężkich przypadkach niewyrównanej cukrzycy, na skórze pacjentów może pojawiać się zwiększona - w stosunku do populacji ludzi zdrowych - liczba

bakterii Gram-ujemnych, natomiast u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą liczba bakterii patogennych na skórze jest ograniczona /43,78,114/.

Występujące u chorych na cukrzycę zakażenia skóry i błon śluzowych lokalizują się na ogół w typowych regionach ciała, trudniej się one leczą niż u ludzi bez cukrzycy, mają skłonność do nawrotów, a przede wszystkim pogłębiają schorzenie podstawowe, prowadząc nawet w krańcowych przypadkach do śpiączki ketonowej /59/.

Zmiany infekcyjne na skórze są niejednokrotnie pierwszymi symptomami klinicznymi, sugerującymi lekarzowi cukrzycowe tło schorzenia - np. rozległy łupież rumieniowaty o ciężkim przebiegu częstokroć wyprzedza wystąpienie pełnoobjawowej cukrzycy /48/.

Jak podano w poprzednim rozdziale podatność chorych z cukrzycą na czynniki zakaźne jest pochodną upośledzonego stanu odporności całego organizmu. Sprawność układu immunologicznego jest uzależniona od stanu zdrowia człowieka. Cukrzyca - a szczególnie takie wakażniki jej niewyrównania jak : hiperglikemia, ketoza, zmniejszona ilość glikogenu w wątrobie, odbiałczenie i odwodnienie ustroju - prowadzi do upośledzenia zarówno nieswoistej, jak i swoistej odporności organizmu.

Bezpośredni wpływ podwyższonego poziomu glukozy we krwi na odporność nieswoistą skóry jest trudny do oceny. Jednym z pierwszych badaczy, który interesował się tym tematem i badał eksperymentalnie wpływ hiperglikemii na przebieg zakażeń skórnych był już w 1882 roku, Odo Bujwid. Po uprzednim zakażeniu śródskórnym gronkowcem złocistym, wstrzykiwał on królikom 25 % roztwór glukozy w miejsce wprowadzenia bakterii lub podawał ją im dożylnie. Zdaniem Bujwida, zakażenia skórne

u zwierząt, którym podano glukozę, przebiegały ciężiej. Pomimo, iż inni badacze nie potwierdzili wyniku eksperymentów Rajwida, stały się one punktem wyjścia dla dalszych prac doświadczalnych w tym kierunku. Urbach i współpracownicy w 1929 roku /25/ określili zawartość glukozy w skórze zdrowego człowieka i stwierdzili, że stanowi ona 40 % zawartości tego cukru we krwi. Ci sami autorzy próbowali też wprowadzić pojęcie tzw. "cukrzycy skóry", to jest stanu chorobowego, w którym przy braku glikozurii i prawidłowej glikemii - zawartość glukozy w skórze jest wyższa niż normalnie. Współcześnie uważa się, że skóra diabetyków magazynuje glukozę: poziom wolnej glukozy w skórze chorych na cukrzycę jest wyższy niż u ludzi zdrowych. /41/ Przypisywanie decydującej roli etiologicznej w powstawaniu zwiększonej podatności cukrzyków na zakażenia skórne - podwyższonemu lokalnie poziomowi glukozy byłoby znacznym uproszczeniem. /73/

Zaiany skórne występują u około 30 % chorych na cukrzycę, z czego powikłania o charakterze infekcyjnym stanowią jedynie niewielką część /48/. Typowymi, niezakaźnymi zmianami skórnymi w cukrzycy są zaburzenia powstające na tle naczyniowym i neurotroficznym, jak na przykład: obumieranie tłuszczakowate skóry /necrobiosis lipoidica diabetica/ owrzodzenie neurotroficzne /ulcus trophicus diabetica/, dermatopatia cukrzycowa /dermatopathia diabetica/ czy rumieniec cukrzycowy /rubeosis diabetica/. W przebiegu cukrzycy dochodzi też do objawów skórnych wywołanych zaburzeniami przemian karotenu i lipidów /carotenosis diabetica i xanthoma diabetica/, jak również do zanikowej lipodystrofii poinsulinowej. Istnieją też zespoły chorobowe o różnej etiologii, z towarzyszącą im cukrzycą objawową, manifestujące się zmianami skórnymi, np.

porfirie skórna późna /porphyria cutanea tarda/, zespół Wernera /syndroma Werneri/, proteinoza lipidowa /proteinosis lipidica/, łagodna postać rogowacenia ciemnego /akanthosis nigricans/ oraz hemochromatoza /hemochromatosis/ /48/.

Biorąc pod uwagę rodzaj czynnika zakażającego lub obraz kliniczny schorzenia, możemy infekcje skórne występujące w cukrzycy podzielić następująco :

I. Zakażenia grzybicze

a/ drożdżycy /candidiasis/

b/ inne grzybice powierzchniowe /dermatomycoses/

II. Zakażenia bakteryjne

a/ Gronkowce :

1/ czyrak /furunculus/

2/ czyrak gromadny /carbunculus/

b/.Gronkowcowe i paciorkowcowe: nieasztowice /ecthyma/

c/.Paciorkowcowe - /streptoderma/

d/.Wywołane przez paciorkowce: łupież pstry /erythrasma/.

Infekcje drożdżakowe w cukrzycy - w odróżnieniu od zakażeń wywoływanych przez inne grzyby lub bakterie - mogą równocześnie pojawiać się na błonach śluzowych i skórze. U chorych z cukrzycą infekcje te występują częściej niż w pozostałej populacji, jednakże nie udało się dotychczas dowieść bezpośredniej współzależności pomiędzy występowaniem zmian drożdżakowych na śluzówkach, a hyperglikemią, glikozurią i ketoacidozą /99/ i dlatego niektórzy autorzy zakładają istnienie związku jedynie pomiędzy ciężkimi przypadkami drożdżycy, a niewyrównaną cukrzycą /109/. Poszukując przyczyn zwiększonej podatności chorych z cukrzycą na drożdżycę śluzówek wykazano zwiększoną częstość kolonizacji śluzówek jamy ustnej przez *C.albicans*. Stwierdzono np. że u cukrzyków z rozległą

kandidazą śluzówkowo-skórną działanie grzybobójcze aureowicy jest zmniejszone, prawdopodobnie w następstwie zaburzenia aktywacji dopełniacza na drodze alternatywnej /76/.

Najczęstszymi formami zakażeń drożdżakowatych na błonach śluzowych są: zapalenie cewki moczowej /urethritis blastomycetica/, zapalenie żołędzi /balanitis blastomycetica/, zapalenie pochwy /vaginitis blastomycetica/ oraz stany zapalne jamy ustnej /stomatitis blastomycetica/. Semerville /119/ stwierdziła u 19 % cukrzyków obecność grzybów z gatunku *C.albicans* na dziąsłach.

Zakażenia drożdżakowate skóry lokalizują się zazwyczaj w okolicy fałdów skórnych oraz w otoczeniu płytek paznokciowych, czasem też pojawiają się one na pograniczu skóry i błony śluzowej w postaci zajęzów /cheilosis/. Charakterystyczną postacią kliniczną zakażenia skóry grzybami drożdżopodobnymi w cukrzycy jest wywołane przez *C.albicans* wyprzenie /intertrigo/. Ten drobnoustrój wg.Semerville /119/ występuje na skórze w okolicy pachwinowej aż u 13 % chorych z cukrzycą. Według tej samej autorki stwierdzono obecność *C.albicans* tylko w 4 % materiałów z innych regionów skóry człowieka. W przebiegu cukrzycy, najważniejszym czynnikiem usposabiającym do pojawienia się drożdżycy wyprzeniowej jest otyłość i świąd skóry /48/.

Częstość występowania grzybicy powierzchownych, wywoływanych przez inne grzyby niż *C.albicans* nie jest w przebiegu cukrzycy większa, niż u ludzi zdrowych /48/. Występują one najczęściej w postaci klinicznej grzybicy stóp oraz grzybiczego zakażenia płytki paznokciowej.

Grzybicę stóp wywołują zazwyczaj różne gatunki *Trichophyton*, rzadziej *Epidermophyton floccosum*. U chorych na cukrzycę grzybica stóp ma częstokroć ciężki i obfity przebieg w komplikacje

przebieg kliniczny: prowadzi ona niejednokrotnie do powstania ostrego zapalenia tkanki podskórnej stopy o typie cellulitis poprzez lymphadenitis aż do zgorzeli stopy /122/.

Infekcja płytki paznokciowej, łożyska paznokcia i przylegających tkanek nie jest w cukrzycy wywoływana wyłącznie przez dermatofity, szczególnie *Trichophyton rubrum*. Około tych 50 % infekcji powodują inne grzyby: *C.albicans*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* sp. lub bakterie *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus* sp./75/.

Zakażenia bakteryjne skóry występujące w przebiegu cukrzycy to przede wszystkim procesy ropne. Wywołuje je najczęściej gronkowiec złocisty /*Staphylococcus aureus*/ i zazwyczaj mają one wtedy charakter zmian zlokalizowanych, rzadziej powodują je paciorkowce i w tym przypadku proces ropny ma tendencję do rozprzestrzeniania się na skórze i w tkance podskórnej przez ciągłość lub drogami limfatycznymi. Wyniki obserwacji klinicznych sugerują, iż infekcje gronkowcowe skóry są w istotny sposób częstsze u diabetyków, niż w pozostałej populacji. Jednak aktualny stan prac badawczych nie pozwala statystycznie ani potwierdzić, ani wykluczyć istnienia takiej skłonności /59/.

Johnson /59/ powołując się na jedną z prac /88/ podaje, że u pacjentów z nawracającymi czyrakami wywołanymi przez gronkowca złocistego współistnienie cukrzycy zdarza się rzadko. Jednak w innej cytowanej pracy ten sam autor pisze, że pewne czynniki, jak zaawansowany wiek i zmiany o charakterze naczyniowym zwiększają znacznie, nawet o 50 % prawdopodobieństwo wystąpienia zmian ropnych /28/ w przebiegu cukrzycy. Innymi czynnikami sprzyjającymi lokalnie powstawaniu zakażeń ropnych w cukrzycy są przeczesy i drobne urazy skóry, będące następ-

ptwem świądu oraz licznych wstrzyknięć insuliny.

Przebieg kliniczny zakażeń ropnych skóry u chorych z cukrzycą jest niewspółmiernie cięższy, niż w przypadkach niepowikłanych tą chorobą. U cukrzyków, w przypadku wystąpienia posocznicy gronkowcowej, będącej niekiedy uogólnieniem ograniczonego ropnego zakażenia skóry, współczynnik umieralności jest znacznie wyższy /28/. Nie bez znaczenia jest też fakt, że ropne infekcje skóry zwiększają u chorego na cukrzycę zapotrzebowanie na insulinę, komplikując przebieg leczenia.

Wywołane przez gronkowca złocistego ropne zakażenia skóry przyjmują najczęściej kliniczną postać czyraków i czyraków mnogich, a zakażenia mieszane - paciorkowcowo-gronkowcowe-nieszowic. Nieszowice występują w cukrzycy rzadziej, niż zakażenia o etiologii wyłącznie gronkowcowej, typowym rejonem ich lokalizacji na skórze są podudzia po stronie prostowników.

Łupież pstry to zakażenie bakteryjne skóry wywołane przez mączugowce /*Corynebacterium minutissimum*/. Jak już wspomniano, ciężkie przypadki erythrasma poprzedzają niejednokrotnie wystąpienie pełnoobjawowej cukrzycy. Somerville stwierdziła u przebadanych 98 pacjentów z cukrzycą aż 47 przypadków współistnienia łupieżu pstrego /119/.

Flora skóry zdrowego człowieka

Skład i podstawowe czynniki nań wpływające

Drobnoustroje namnażające się na skórze ludzkiej wykorzystują jako źródło pożywienia substancje produkowane przez skórę. Ponadto, iż okolice skóry zasiedlane przez drobnoustroje znajdują się w różniących się znacznie między sobą regionach ciała jak np. na twarzy, rękach, stopach, skórze głowy, czy w okolicy krocza, to jednak różnorodność drobnoustrojów zdolnych kolonizować te obszary jest ograniczona. W różnych rejonach skóry, znajdują się te same rodzaje bakterii, lecz ich liczby znacznie odbiegają od siebie. Niektóre z nich, jak np. bakterie Gram-ujemne występują prawie wyłącznie na obszarach wilgotnych, np. w okolicy pachowej, stanowiąc tam około 1 % flory tlenowej. *Escherichia coli* zasiedla przede wszystkim tylną okolicę krocza w rejonie odbytu /105/. Specyfika lokalizacyjna tych okolic wiąże się ze składem mikroflory ust, odbytu i przedsionka pochwy. Bakterie namnażające się w jamie ustnej, odbycie lub pochwie rozprzestrzeniają się wtórnie na skórę tych okolic, stanowiących naturalne przejście pomiędzy śluzówkami a skórą właściwą. Spostrzeżenia te sugerują, że istnieją ściśle wymagania środowiskowe dla mikroorganizmów stanowiących florę skóry /73, 95/.

W 1938 roku Price /100/ zaproponował rozróżnienie drobnoustrojów stale występujących na skórze od pojawiających się tam przejściowo. Aktualnie nie zakłada się istnienia ostrego rozdziału pomiędzy florą rezydującą, a przejściową. Dokładniejszym określeniem dla drobnoustrojów przejściowo występujących na skórze powinno być "drobnoustroje zanieczyszczające", co dotyczy się zarówno organizmów dostających się na skórę ze źró-

deł wewnętrznych to jest innych regionów ciała /usta, pochwa/, jak i z zewnętrznych. Skóra w pewnych warunkach umożliwia przeżycie prawie wszystkich rodzajów mikroorganizmów, dlatego też ścisłe określenie składu stałej flory bakteryjnej skóry jest niezbędne dla uniknięcia błędnej interpretacji wyników badań. Liczba "kontaminantów" na skórze jest odbiciem ich obfitości w otoczeniu, czego dowodem jest np. spostrzeżenie Williamsa /133, 134/, że gronkowca złocistego można wykryć na skórze 50-80 % badanych ludzi, w zależności od kontaktu, czy też wyizolowanie *Streptococcus pyogenes* z normalnej zdrowej skóry przedramienia u aż 1/4 dzieci mieszkających w internacie, gdzie z pościeli używanej przez nie izolowano również ten drobnoustroj /32/.

Ogólnie rzecz biorąc mikroflora skóry człowieka stale tam występująca jest dość uboga, zaliczają się do niej beztlenowe mączugowce z rodzaju *Propionibacterium*, tlenowe mączugowce z rodzaju *Corynebacterium* /obecnie *Brevibacterium*/ /99/, tlenowe ziarenkowce z rodzaju *Staphylococcus* i *Micrococcus* oraz grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Pityrosporum*.

Jak już wspomniano, na mikroflorę skóry składa się kilka rodzajów drobnoustrojów pojawiających się w różnej liczbie, uzależnionej nie tylko od regionu ciała, lecz również od takich czynników jak : wiek, płeć, zawód, klimat /73/, oraz inne, bliżej nieokreślone różnice osobnicze.

Wiek jest jednym z ważniejszych czynników kształtujących całkowitą liczbę bakterii na skórze. Zmiany ilościowe flory bakteryjnej związane z wiekiem /117/ występują szczególnie wyraźnie na skórze twarzy /72/ : noworodki i dzieci mają tam najmniej bakterii, dorośli najwięcej, a u młodzieży stwierdza się wartości pośrednie.

Wiadomo także, że gęstość populacji bakterii na skórze

jest większa u dorosłych mężczyzn niż u kobiet./72,117/.

Cechy osobnicze każdego człowieka mają duży wpływ na liczbę izolowanych bakterii, lecz tylko w zakresie poszczególnych regionów skóry /65/, całkowita gęstość flory bakteryjnej skóry jest dla każdego osobnika wartością zdumiewająco stałą /35/. Ludzie, zarówno o bogatej, jak i o ubogiej florze skóry wykazują w tym względzie stabilność przez długi okres czasu.

Na podstawie przedstawionych faktów można stwierdzić, że mikroflora skóry jest różna u każdego człowieka pod względem jakościowym i ilościowym, i że jest ona w danym okresie czasu jego stałą, osobniczą cechą.

Umiejscowienie bakterii na skórze

Dzięki użyciu mikroskopu świetlnego o dużym powiększeniu, poznano dokładnie powierzchowne warstwy skóry, ulegające kolonizacji drobnoustrojami. Natomiast potwierdzenie hipotezy, iż drobnoustroje umieszczone są na samej powierzchni tkanki skórnej, uzyskano wprowadzając badania za pomocą taśm samoprzylepnych. Próbkę pobierano tą metodą kolejno, ale zawsze z tego samego miejsca skóry, wykazując, że drobnoustroje znajdują się tylko w kilku pierwszych z nich, podczas gdy w późniejszych nie stwierdza się wcale obecności bakterii /36/.

Z kolei, użycie mikroskopu elektronowego do badań skóry umożliwiło stwierdzenie, że przeważająca część mikroflory skupia się w rozszerzonych ujściach mieszków włosowych /90/. W warstwie rogowej naskórka, poza mieszkami, znajdowano zaledwie po kilka bakterii, najczęściej zamkniętych pod powierzchnią łuszczącej się skóry. W końcowych odcinkach gruczołów potowych nie znajdowano w zasadzie żadnych drobnoustrojów. Bakterie zatem skupiają się w lejkowatych zachyłkach mieszków włosowych, gdzie

panuje większa wilgotność, a temperatura jest zbliżona do temperatury ciała. Takie, a nie inne umiejscowienie bakterii w skórze jest szczególnie ważne dla rozwoju bakterii beztlenowych, ponieważ tylko tam, w głębi zachyłka, występuje odpowiednio niskie ciśnienie parcjalne tlenu. Natomiast tlenowe ziarenkowce i maczugowce znajdują się w mieszkach włosowych bardziej powierzchniowo. Wzrost tak umiejscowionych bakterii tlenowych prawdopodobnie wspomaga wytwarzanie warunków beztlenowych koniecznych np. dla *Propionibacterium*. W ujściach mieszków włosowych występuje wyraźna linia rozdzielająca je na terytoria dla bakterii tlenowych i beztlenowych. Ten podział występuje szczególnie wyraźnie w mieszkach znajdujących się na skórze twarzy i górnych części tułowia.

Znajomość lokalizacji bakterii w skórze, uzyskana dzięki badaniom w mikroskopie elektronowym, wyjaśniła różnice ilościowe występujące pomiędzy wynikami badań flory skóry za pomocą zeskrobywania z użyciem detergentu, a za pomocą wymazów czy też odcisków garowych.

Metoda wymazów, czy odcisków agarowych ujawnia tylko mikroorganizmy zgrupowane powierzchniowo w mikrokolonie u ujścia mieszków włosowych. Zastosowane metody zdrapywania powierzchni skóry z użyciem detergentu daje najbardziej reprezentatywny obraz mikroflory badanego miejsca, uzyskuje się bowiem wtedy więcej niż 90 % obecnych tam drobnoustrojów. /111, 135/.

Mechanizmy ekologiczne

Badania ekologiczne flory skóry mają na celu nie tylko określenie rodzaju i liczby obecnych na niej drobnoustrojów, lecz również ustalenie dynamicznych współzależności pomiędzy środowiskiem, a zasiedlającymi go mikroorganizmami, a także

efektów wzajemnego oddziaływania poszczególnych drobnoustrojów na siebie /55,56,57/. Wyniki dotychczasowych prac badawczych pozwalają jedynie na nieznaczny wgląd w mechanizmy regulujące florę skóry człowieka, gdyż w zdecydowanej większości z nich starano się poznać własną mikroflorę skóry człowieka i przeciwstawiano ją zbiorowisku drobnoustrojów chorobotwórczych. Ten kierunek badań ograniczał się głównie do oceny zasadniczych czynników kształtujących chorobotwórczą florę skóry, czego wynikiem było stworzenie szeregu teorii, tłumaczących złożone zjawiska ekologiczne skóry w sposób uproszczony i mechaniczny. Np. wiadomo, że łagodny odczyn kwaśny, a taka jest kwasowość /pH 5,5-6,5/ na przeważającej powierzchni skóry, jest czynnikiem niesprzyjającym dla rozwoju potencjalnie chorobotwórczych drobnoustrojów /93/.

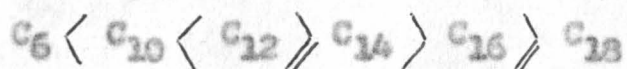
Na podstawie takich obserwacji powstała obowiązująca przez lata teoria tzw. "płaszcza kwasowego", która okazała się błędna, ponieważ drobnoustroje patogenne, a nawet zupełnie obce dla skóry człowieka są w równym stopniu wrażliwe na obniżone pH środowiska, jak flora stała, bądź mogą wzrastać przy kwasocie jeszcze niższej niż ta, która panuje na normalnej skórze. Takie obserwacje w sposób oczywisty wykluczają odczynowość jako jedyny czynnik decydujący o składzie flory skóry.

W efekcie dalszych prób dążących do wyjaśnienia zdolności skóry do samodzielnego usuwania drobnoustrojów patogennych, powstała koncepcja tzw. "samojakłowienia" skóry. Stwierdzono bowiem doświadczalnie, iż drobnoustroje chorobotwórcze giną w krótkim czasie po nałożeniu ich na normalną skórę. Istnieje wiele publikacji dotyczących tego zagadnienia. Stały się one podstawą koncepcji zakładającej, że istnieją specyficzne i niespecyficzne mechanizmy ochronne, zabezpieczające skórę przed bakteriami patogenymi. /94/

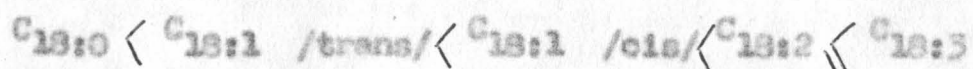
Ta teoria stała się obecnie znów aktualna./2/ Wielu autorów utożsamia substancje "oczyszczające" skórę z drobnoustrojów chorobotwórczych z kwasami tłuszczowymi lipidów powierzchniowych. Niektóre z tych związków są rzeczywiście inhibitorami pewnych drobnoustrojów, ale ich efekt supresyjny występuje również w stosunku do flory stałej./57,98/. Własności przeciwbakteryjne kwasów tłuszczowych zostały poznane, zanim stały się przedmiotem zainteresowania badaczy zajmujących się ekologią skóry ludzkiej. Galbraith i współpracownicy./42/, badając kwasy tłuszczowe o różnej liczbie atomów węgla od C 8 /kwas kaprynowy/ do C 18 /kwas linolenowy/ wobec kilkunastu gatunków bakterii, stwierdzili, że działanie antybakteryjne tych kwasów dotyczy tylko bakterii Gram-dodatnich. Badacze ci, określając najmniejsze stężenie hamujące /MIC/ dla *Bacillus megaterium*, stwierdzili, że z szeregu kwasów nasyconych, najsilniejsze własności hamujące wzrost bakterii posiada kwas laurynowy /C_{12:0}/. Jego aktywność jest jednak niższa od odpowiednich kwasów nienasyconych o łańcuchu zawierającym 18 atomów węgla.

W chwili obecnej, dzięki cytowanym już pracom Galbraitha i wsp./42/ a także Kodiceka i Wordena./69/ poświęconym zagadnieniu wpływu wolnych kwasów tłuszczowych na różne rodzaje bakterii wiemy, że własność hamowania wzrostu bakterii przez szereg homologicznych kwasów tłuszczowych jest uzależniona od liczby atomów węgla, oraz liczby podwójnych wiązań w tych związkach. I tak, w szeregu kwasów nasyconych, kwasy o 6 atomach węgla nie działają antybakteryjnie, natomiast aktywność hamująca rośnie w kwasach o 8 atomach, osiągając maksimum w kwasach o 12 atomach węgla, a następnie spada do minimum w kwasach o 18 atomach węgla. Tę prawidłowość przedstawia

poniższy wzór :



Zatem najsilniejsze własności antybakteryjne posiada kwas laurynowy. Aktywność kwasów nienasyconych o 18 atomach węgla wygląda następująco :



Najsilniejsze działanie hamujące na wzrost bakterii posiada kwas nienasycony o trzech podwójnych wiązaniach - kwas linolenowy.

Ogólne prawidła oddziaływania kwasów tłuszczowych na wzrost bakterii odnoszą się również do drobnoustrojów bytujących się na skórze. Stwierdza się jedynie różnice gatunkowe w zakresie najniższego stężenia hamującego /MIC/. *Staphylococcus aureus* jest hamowany szczególnie aktywnie przez kwas linolenowy, a z kwasów nasyconych - przez kwas laurynowy i kaprylowy. Szczepy z gatunku *Staphylococcus epidermidis* są nieco bardziej odporne na kwas linolenowy, natomiast podobnie jak *Staphylococcus aureus* wrażliwe na działanie hamujące kwasu laurynowego i kaprylowego. Maczugowce beztlenowe są ogólnie wrażliwe na działanie hamujące kwasu laurynowego, ale także kwasu linolenowego i kaprylowego /56/. Dalsze badania wpływu wolnych kwasów tłuszczowych na wzrost maczugowców beztlenowych ujawniły jeszcze większą specyficzność działania niektórych kwasów tłuszczowych na ten rodzaj bakterii. Poszczególne gatunki /*P.acnes*, *P.avidus*, *P.granulosus*/ różniły się stopniem wrażliwości na hamujące lub stymulujące działanie tych związków /68/.

Wiadomo obecnie, że wszystkie drobnoustroje osiadłe w ujściach mieszków włosowych mają zdolność do uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z trójglicerydów, co w porównaniu z ich

wrażliwością na działanie tych kwasów stwarza unikalny mechanizm zwrotny regulacji poziomu kwasów i liczby bakterii na skórze /54/. Przeciwnicy tej teorii wysuwają kontrargument, iż rezultaty eksperymentów nad "samoczyszczaniem" skóry można także przypisać wysychaniu, lecz, jak się wydaje, nie jest to mechanizm, który mógłby aż w tym stopniu decydować o indywidualnym składzie flory skóry. Przeprowadzono bowiem badania dotyczące bezpośredniego wpływu łożu ludzkiego na wzrost *Staphylococcus aureus* i wykazano różnice osobnicze w zakresie hamowania wzrostu tego gatunku bakterii przez łóż poszczegól- nych osób /5/.

Wprowadzenie do badań chromatografii gazowej umożliwiło określenie odsetkowego składu kwasów tłuszczowych w łożu ludzkim, oraz wykazanie ścisłej zależności pomiędzy zdolnością hamowania wzrostu bakterii skórnych przez łóż pochodzący od pojedynczej osoby *in vitro* a procentową zawartością poszczególnych wolnych kwasów tłuszczowych w tym łożu /11/.

Na podstawie przedstawionych wyżej prac można zatem wnioskować, że skład kwasów tłuszczowych w łożu skórnym może kształtować skład flory skórnej u człowieka.

Zawartość wody w skórze jest także istotnym czynnikiem, który reguluje skład flory, zmieniając warunki współzawodnictwa pomiędzy występującymi tam mikroorganizmami /79/. Hipoteza, iż słabe nawodnienie skóry jest czynnikiem odpowiedzialnym za niskie poziomy drobnoustrojów Gram-ujemnych została potwierdzona poprzez wykonanie doświadczeń polegających na implantacji pałeczek Gram-ujemnych na sztucznie nawodnioną skórę przedramienia /79/.

Te i inne badania wskazują na ścisłe ograniczenie rodzaju bakterii, które mogą zasiedlać dany obszar skóry i utrzymywać

go wobec innych konkurencyjnych drobnoustrojów /78,94/. Ciągłe jeszcze istnieje mało danych na temat sił ekologicznych, które regulują skład mikroflory na skórze, tym niemniej na podstawie szeregu doniesień można twierdzić, że normalna, zdrowa skóra nie jest w stanie zapewnić odpowiednich warunków odżywczych dla takich drobnoustrojów jak *Staphylococcus aureus*, *Proteus* sp., *Escherichia coli*.

Najważniejszym odkryciem w badaniach ekologicznych skóry było stwierdzenie, że mikroflora skóry jest sama w sobie siłą ograniczającą wzrost obcych drobnoustrojów /65/. Dowodem na to są doświadczenia nad sztuczną implantacją *Staphylococcus aureus* na skórze /2,80,112/.

W wyniku tych eksperymentów okazało się, że implantowany drobnoustrój nie jest w stanie osiedlić się na skórze, gdyż wszystkie nisze ekologiczne są już zajęte przez inne bakterie.

Podsumowując należy stwierdzić, że nie ma specjalnych, pojedynczych mechanizmów fizjologicznych, za pomocą których skóra pozbywałaby się obcych bakterii, oraz że główną przeszkodą chroniącą skórę przed wtargnięciem patogennych mikroorganizmów jest obecność flory stałej skóry.

Zaburzenia ekologiczne

Od szeregu lat prowadzi się szersze badania porównawcze nad mikroflorą skóry w okresie zdrowia i choroby. Głównym zagadnieniem prac ekologicznych dotyczących skóry w latach 60-tych było tylko narastanie oporności występujących tam bakterii, spowodowane nagminnym stosowaniem antybiotyków oraz dezodorantów zawierających środki dezynfekcyjne. Prowadziło to zazwyczaj do zachwiania równowagi ekologicznej skóry /64/.

Natomiast ważnym problemem jest obecnie określenie wpływu schorzeń ogólnoustrojowych na skład i liczbę mikroflory skóry. W rozdziale omawiającym skład mikroflory zdrowej skóry zostało powiedziane, że najistotniejszym mechanizmem zabezpieczającym przed wtargnięciem drobnoustrojów patogennych jest własna, rodzima flora, a jej stan z kolei jest wypadkową funkcjonowania całego organizmu. Wydaje się, więc że nawet niewielkie zmiany biochemiczne w podłożu, a tym jest tkanka skórna dla znajdujących się na niej drobnoustrojów, zmieniają liczbę i wzajemne proporcje występujących mikroorganizmów. W cukrzycy, chorobie doprowadzającej do ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych, skład mikroflory skóry powinien zatem różnić się od jej składu u zdrowego człowieka, zwłaszcza, że w tej chorobie ulega poważnym zaburzeniom gospodarka kwasami tłuszczowymi, które, jak już wcześniej wspomniano, odgrywają zasadniczą rolę w procesie "samojakowienia" skóry.

Niewiele badaczy zajmowało się dotychczas badaniami nad składem mikroflory skóry u cukrzyków, lecz i w tych, nielicznych doniesieniach potwierdzona została częściowo koncepcja zakładająca występowanie różnic w mikroflorze pomiędzy ludźmi chorymi na cukrzycę, a zdrową populacją /78, 119/.

Marples wykonała badania, stosując technikę odbitek na welwiec celem pobierania flory skóry z okolic rasion i przedramion u 78 diabetyków i 68 ludzi zdrowych. Niedoskonałością tej pracy było zastosowanie wyłącznie jakościowych metod, co uniemożliwiło porównanie ilościowe, konieczne dla wykazania ewentualnych istotnych różnic istniejących pomiędzy mikroflorą skóry ludzi zdrowych i cukrzyków. Tym niemniej wyniki badań Marples potwierdziły hipotezę, że dyfteroidy w mniejszym stopniu kolonizują skórę osób chorych na cukrzycę, niż zdrowych /78/.

Flora jamy ustnej

Ekologia ogólna

Badanie ekologiczne flory jamy ustnej u człowieka ma na celu, podobnie jak w przypadku badania skóry, nie tylko określenie rodzajów i liczb występujących tam drobnoustrojów, ale również poznanie działających w tym rejonie mechanizmów obronnych oraz czynników modyfikujących liczebność i skład bakteriologiczny flory.

Środowisko jamy ustnej człowieka jest bardzo zróżnicowane, tak pod względem fizyko-chemicznym, jak i bakteriologicznym. W jamie ustnej człowieka, flora bakteryjna występuje w dużym nasileniu i charakteryzuje się znaczną różnorodnością. Obliczono, że w 1 ml śliny, znajduje się od 43 mln do 5,5 miliarda drobnoustrojów, zaś w płytce nazębnej aż 2×10^{11} bakterii na 1 gram masy.

W jamie ustnej człowieka drobnoustroje koncentrują się w regionach, gdzie mogą najlepiej zaspokajać swe potrzeby życiowe. Drobnoustroje zatem skupiają się głównie na grzbiecie języka, w płytce nazębnej oraz w zachyłku dziąsłowym. Skład ilościowy i jakościowy flory jamy ustnej jest wypadkową przemian ogólnoustrojowych, dlatego też w okresie choroby dochodzi do zmian stałej mikroflory w tym rejonie. Również dobór spożywanych pokarmów, warunki środowiskowe, stosowanie antybiotyków, używki oraz dbałość o higienę jamy ustnej mają znaczny wpływ na florę jamy ustnej, bądź to ją wzbogacając o nowe drobnoustroje, bądź to zaburzając jej stały skład /19/. Jednym z najważniejszych czynników kształtujących ilościowy i jakościowy skład flory jamy ustnej jest wiek /23/. Jama ustna płodu jest jałowa. Po urodzeniu skolonizowana jest normalną florą narządu rodnej matki. Znajdują się więc tam:

Lactobacillus, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, paciorkowce bez-tlenowe, grzyby drożdżopodobne, pierwotniaki i, prawdopodobnie wirusy. Po 6-10 godzinach od urodzenia dochodzi do gwałtowne-go wzrostu liczby drobnoustrojów. Zwiększa się też różnorod-ność flory - pojawia się kilka gatunków *Lactobacillus*, *Veillo-nella*, *Sarcina*, *Neisseria*, *Staphylococcus* oraz tlenowe i beztle-nowe paciorkowce. Większość z tych bakterii występuje spora-dycznie i uważana jest za florę przejściową, jedynie *Strepto-coccus salivarius* znajdowany jest u większości noworodków, a co za tym idzie jest traktowany jako flora stała. Jak podaje Mc Carthy i współnicy /83/ u 1/6 dwudniowych noworodków stwierdza się zupełnie jakową jamę ustną, natomiast u pozosta-łych 5/6 - w 98 % występują paciorkowce, a w 10 - 20 % : *Candida*, pałeczki Gram-ujemne, *Lactobacillus* i *Neisseria*. Pod koniec pierwszego roku życia u wszystkich niemowląt dominuje *Streptococcus* /70-80 %/ oraz *Staphylococcus*, *Neisseria* i *Veillonella*. U 50 % dzieci w tym wieku występuje w jamie ustnej *Actinomyces*, *Nocardia*, *Lactobacillus* i *Fusobacterium* - jest to flora związana z procesem żąbkowania. Natomiast *Bacteroi-des*, *Leptotrichia* i *Corynebacterium* stwierdza się u mniej niż 50 % dzieci. Tak więc w tym okresie życia, aż do wystąpienia żąbkowania, w jamie ustnej dziecka przeważa flora tlenowa, natomiast po żąbkowaniu wzrasta liczba bakterii beztlenowych.

Między 3 a 6 rokiem życia skład flory jamy ustnej stabili-zuje się: wzrasta jedynie liczba takich bakterii jak *Strepto-coccus mutans*, *S. sanguis* i *S. salivarius* /24/. Natomiast skład flory jamy ustnej dziecka po drugim żąbkowaniu różni się od składu apotykanego u człowieka dorosłego jedynie liczbą *Bacteroides melaninogenicus* oraz obecnością *Spirochaeta* w kieszonce dziąsłowej.

około 18 roku życia następuje pewne ustabilizowanie się składu flory bakteryjnej jamy ustnej. W tym okresie zmniejsza się liczba drobnoustrojów związanych z uaktywnieniem się procesów próchnicowych, natomiast zwiększa się liczba drobnoustrojów takich jak krętki, wrzecionowce, G-ujemne pałeczki beztlenowe i niektóre promieniotwórcy, związanych z powstawaniem i nasilaniem się zapalnych postaci chorób przyzębia. W starszym wieku, po całkowitej utracie uzębienia, następuje gwałtowne zmniejszenie się liczby drobnoustrojów w jamie ustnej i powrót do przewagi flory tlenowej. Natomiast po uzupełnieniu braków zębowych obserwuje się selektywne zwiększenie się liczby pewnych tylko drobnoustrojów.

Mechanizmy ekologiczne

Jama ustna jest stale narażona na kontakt z drobnoustrojami obecnymi w otoczeniu człowieka i, jeżeli stosunkowo rzadko dochodzi w niej do zakażenia, to dzieje się tak głównie za sprawą ciągłego przepływu zawierającej substancje bakteriobójcze śliny oraz antagonistycznego działania stałej flory.

W skład flory jamy ustnej wchodzi bardzo różnorodne drobnoustroje, które jednakże, dzięki mechanizmom współżycia, tworzą stabilną populację o znacznym stopniu specjalizacji. I tak np. paciorkowce jamy ustnej wpływają na liczbę gronkowców i dyfteroidów, a gronkowce z kolei wpływają antagonistycznie na liczbę *Lactobacillus* i *Klebsiella pneumoniae* /47/.

Mechanizmy oddziaływania poszczególnych drobnoustrojów na siebie, są różnorodne i nie wszystkie zostały dogłębnie poznane. Dochodzi tu albo do oddziaływania bezpośredniego np. przez produkcję bakteriocyn hamujących wzrost innych bakterii, albo do oddziaływania pośredniego, np. na drodze stwarzania silnie zakwaszonego środowiska lub wytwarzania pośrednich produktów

metabolizmu wykorzystywanych przez inne bakterie./51/. Poniżej podano kilka wybranych, z nielicznych dobrze poznanych, przykładów takich powiązań. *Streptococcus sanguis* produkuje dekstran z sacharozy, jest on odkładany w płytce nazębnej, co stwarza dogodne warunki do jej kolonizacji przez bakterie, które wykorzystują ten związek /46/. Lewany produkowane przez *Streptococcus salivarius*, a także amyllopektyny, wytwarzane przez *Neisseria*, są zużywane przez inne paciorkowce, czy też *Lactobacillus* /70/. *Treponema microdentium* potrzebuje putrescyny i spermidyny, które to substancje produkowane są przez niektóre dyfteroidy. *Spirochaeta* wymaga do swego rozwoju niskiego pH, a właśnie paciorkowce odgrywają istotną rolę w zakwaszaniu środowiska jamy ustnej, mogą więc w pewnym sensie wspomagać ich rozwój./47/.

Z innych mechanizmów znany jest także fakt wytwarzania przez paciorkowce bakteriocyn hamujących wzrost innych drobnoustrojów. Powiedziano np. że *Streptococcus sanguis* hamuje wzrost *Lactobacillus*.

W jamie ustnej, poza stałą florą utrudniającą namnażanie się bakterii chorobotwórczych, ważnym czynnikiem obronnym jest również ślina. W ślinie występują takie czynniki antybakteryjne jak lizozym, laktoferyna, peroksydaza oraz swoiste przeciwciała.

Lizozym /muranidaza/ jest niskomolekularnym białkiem o charakterze enzymatycznym rozkładającym mukopeptyd ściany komórkowej bakterii, co w efekcie prowadzi do bakteriolizy. Lizozym w wysokim stężeniu występuje w granulocytach wielojądrzastych i makrofagach płucnych, oraz płynach i wydzielinach ciała. W ślinie jego działanie polega na uszkodzeniu ściany wielu bakterii.

Laktoferyna jest to białko mające zdolność chelatowania żelaza. Produkowana jest ona przede wszystkim przez gruczoły mleczne, ale występuje także w płynach i wydzielinach ustrojowych. Dzia-

łanie jej polega na konkurencyjnym stosunku do drobnoustrojów chorobotwórczych, wiązaniu jonów żelaza.

Peroksydaza obecna w ślinie działając, podobnie jak peroksydaza mleczna wraz z nadtlenkiem wodoru oraz tiocyjanianami, powoduje zabijanie bakterii, głównie paciorkowców, stanowiąc prawdopodobnie jeden z zasadniczych czynników regulujących poziom bakterii w zachyłkach dziąsłowych. /27,50/.

Immunoglobuliny śliny są bardzo silną bronią przeciwko zakażeniu miejscowym jamy ustnej. Zasadniczą rolę odgrywają tu wydzielnicze przeciwciała klasy IgA tworzone przez komórki plazmatyczne. Głównym źródłem wydzielniczej IgA są ślinianki. IgA to dwie drobinny połączone łańcuchem J z przyłączonym fragmentem sekrecyjnym /SC/ wytwarzane przez komórki nabłonkowe. IgA zwiększając aglutynację *Streptococcus mutans* powoduje zmniejszenie się liczby bakterii przylegających do powierzchni zęba, a co za tym idzie, przyhamowuje proces próchniczny /61/. Natomiast nadal nieznana jest rola IgA w patomechanizmie przyzębicy.

Dodatkowo, jako czynniki regulujące skład flory jamy ustnej należy wymienić również niektóre mikroelementy zawarte w ślinie. Działają one jako aktywatory wielu enzymów koniecznych do wzrostu bakterii. I tak np. jony żelaza konieczne są do rozwoju flory tlenowej, a jony manganu do wzrostu *Lactobacillus* /23/. Jony zawarte w ślinie mogą również wywierać wpływ na drobnoustroje przy zastosowaniu innych mechanizmów działania. Np. jony chloru mogą aktywować niektóre enzymy zawarte w ślinie np. amylazę, która z kolei będzie dostarczać bakteriom substancji odżywczych.

Także istotny wpływ na zachowanie się drobnoustrojów jamy ustnej posiadają systemy buforowe, oraz szybkość wydzielania śliny, od której jest uzależniona jej pojemność buforowa.

Mikroflora śluzówki jamy ustnej.

Jak wspomniano skład mikroflory człowieka dorosłego jest różny w zależności od regionu jamy ustnej. Inny jest na grzbiecie języka, inny w płytce nazębnej, czy zachyłku zębowym.

Skład drobnoustrojów znajdujących się w ślinie jest odzwierciedleniem flory przede wszystkim grzbietu języka, oraz błony śluzowej policzków. W ślinie przeważają paciorkowce, stanowiąc 1/2 wszystkich drobnoustrojów tam bytujących. Ze wszystkich gatunków paciorkowców jamy ustnej najliczniej występuje *Streptococcus salivarius*, oprócz niego występuje też w dużej liczbie *Streptococcus mitis*, izolowany głównie z błony śluzowej policzków. Poza paciorkowcami występują: beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie /*Peptostreptococcus*/, beztlenowe ziarenkowce Gram-ujemne /*Veillonella*/, *Neisseria* sp., *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus*, dyfteroidy, pałeczki Gram-ujemne, oraz tzw. drobnoustroje filamentarne takie jak *Actinomyces odontolyticus*/23/.

W płytce nazębnej występują paciorkowce stanowiąc tam 1/4 wszystkich drobnoustrojów. Dominuje *Streptococcus sanguis*, często występuje też *Streptococcus mutans*. Stwierdza się także obecność takich drobnoustrojów jak: *Actinomyces*, *Lactobacillus* /stanowiący mniej niż 1 % całej flory/, *Neisseria*, *Veillonella*, pałeczki Gram-ujemne i *Fusobacterium* /51/.

Natomiast w zachyłku dziąsłowym, poza tymi samymi drobnoustrojami, które występują w płytce nazębnej stwierdza się obecność: *Peptostreptococcus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Spirochaeta*. Dwie ostatnie grupy drobnoustrojów pojawiają się bardzo rzadko przed 12 rokiem życia, stanowiąc stałą florę ludzi dorosłych. Dokładny skład wymienionych drobnoustrojów poszczególnych regionów jamy ustnej opisany został

przez Sacranaky'ego /116/, podano go za tym autorem w tabeli 1.

Zaburzenia ekologiczne

Nabłonek, błona śluzowa i tkanka podśluzówkowa stanowią barierę ochronną przed wielu drobnoustrojami. W stanie zdrowia warstwy te są nieprzenikliwe dla większości bakterii. Ta własność nie odnosi się jednak do wirusów, które bez trudu przedostają się przez tkanki osłaniające jamę ustną. Stan anatomiczny nabłonka, błony śluzowej, tkanki podskórnej, oraz ochronne działanie śliny mają decydujące znaczenie w obronie przed zakażeniem jamy ustnej. Natomiast takie czynniki ogólne jak nieodpowiednie odżywianie, choroby zakaźne i metaboliczne oraz ogólne wyczerpanie ustroju, usposabiają do wystąpienia zapalenia jamy ustnej.

Infekcje jamy ustnej klasyfikujemy biorąc pod uwagę zmiany morfologiczne, czynniki etiologiczne lub obraz kliniczny.

Cukrzyca jako ogólnoustrojowa choroba metaboliczna usposabia do występowania zmian zapalnych jamy ustnej. Są one mało charakterystyczne, poza drożdżycą śluzówek jamy ustnej /97/. U chorych z cukrzycą stwierdza się także zwiększoną częstotliwość występowania przyzębicy o ciężkim przebiegu klinicznym /82/. Oba te procesy chorobowe zostały omówione w innym rozdziale tej rozprawy.

III. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Celem niniejszej rozprawy było przeprowadzenie badań porównawczych nad ilościowym składem flory drobnoustrojowej skóry i błon śluzowych policzka u chorych na cukrzycę insulino-zależną i u osób zdrowych. Ze względu na różny przebieg kliniczny, jak i na możliwości wpływu ujednoliconego środowiska na skład flory, postanowiono przeprowadzić badania w dwóch grupach osób chorych: dzieciach leczonych w specjalistycznej przychodni, oraz hospitalizowanych ludzi dorosłych, dobierając do tych dwóch grup odpowiednie wiekiem i płcią kontrole.

Dodatkowo zaplanowano przeprowadzenie analiz wewnątrz badanych grup, dotyczących wpływu pór roku oraz stopnia wyrównania cukrzycy na obraz flory. Analizy takie miały na celu wyjaśnienie niektórych zależności wpływających na zmiany składu flory badanych chorych.

Uboecznym celem niniejszych badań było sprawdzenie powtarzalności i wiarygodności niektórych elementów użytej metodyki.

IV. MATERIAŁ I METODYKA

Badane osoby

Badania przeprowadzono na dwóch grupach chorych na cukrzycę insulino-zależną: jedną stanowili ludzie dorośli, drugą dzieci. Do grupy dorosłych chorych wybrano pacjentów hospitalizowanych w Klinice Endokrynologicznej Instytutu Medycyny Wewnętrznej Akademii Medycznej w Krakowie. Chorzy ci byli w wieku od 21-70 lat, bez żadnych widocznych zmian skóry o charakterze infekcyjnym. Grupa liczyła 30 osób - 20 kobiet i 10 mężczyzn. Pacjenci byli hospitalizowani z powodu cukrzycy, która w dniu przyjęcia była z różnych powodów w okresie niewyrównania. Wynik badań laboratoryjnych, takich jak: glikemia na czczo, profil dobowy cukru we krwi, cukromocz dobowy, poziom trójglicerydów, poziom cholesterolu, potwierdzały rozpoznanie kliniczne niewyrównanej cukrzycy.

Grupę kontrolną, stworzoną dla porównania z grupą badaną, stanowili pracownicy Instytutu Mikrobiologii Akademii Medycznej w Krakowie w liczbie 15 osób, w tym 10 kobiet i 5 mężczyzn, w wieku od 24 - 58 lat.

Drugą grupę badaną reprezentowało 19 dzieci chorych na cukrzycę insulino-zależną; 12 dziewczynek i 7 chłopców, w wieku od 6 - 17 lat, leczonych ambulatoryjnie w Poradni Endokrynologicznej przy Specjalistycznym Zespole Matki i Dziecka w Krakowie. Dzieci te różniły się między sobą długością przebiegu schorzenia /od 1 roku do 14 lat/, dynamiką rozwoju choroby oraz stanem klinicznym w dniu badania. U kilkorga z nich występowały w przeszłości okresy niewyrównania cukrzycy, powikłania naczyniowe, czy różnego rodzaju zakażenia.

Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dzieci w liczbie 15 ; 10

dziewczynek i 5 chłopców w wieku od 7 do 16 lat.

Zarówno u ludzi dorosłych, jak i dzieci stanowiących grupy kontrolne nie stwierdzano w dniu badania żadnych zmian patologicznych na skórze, oraz śluzówkach.

Zasady przeprowadzania badań

Badania grupy dorosłych były przeprowadzone dwukrotnie. Jedno z nich wykonano w pierwszych dniach po przyjęciu chorych na klinikę, w okresie niewyrównania cukrzycy, stwierdzonego na podstawie wymienionych powyżej badań analitycznych oraz badania fizykalnego. Drugie badanie zostało przeprowadzone w okresie tzw. cukrzycy wyrównanej. Odstęp czasu pomiędzy pierwszym, a drugim badaniem był różny dla poszczególnych pacjentów. Zależał on od poprawy ich stanu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych i wahał się od 6 dni do 2 miesięcy. Dwukrotne badanie zostało przeprowadzone u 23 osób hospitalizowanych w latach 1981 i 1982. U pozostałych 7 pacjentów wykonano w tych samych latach tylko jedno badanie w okresie niewyrównania cukrzycy.

W grupie kontrolnej ludzi dorosłych celem oceny powtarzalności wyników badań ilościowych wykonano trzykrotne badania w odstępach dwutygodniowych.

Badania w grupie dzieci chorych na cukrzycę insulino-zależną były przeprowadzone wielokrotnie - co najmniej trzykrotnie - w odstępach dwutygodniowych w porze zimnej /listopad, grudzień, styczeń, luty, marzec/ i ciepłej /kwiecień, maj, sierpień i wrzesień/ w roku 1981 i 1982.

W grupie kontrolnej dzieci wykonano trzykrotne badania, również w odstępach dwutygodniowych, w tym samym, co w grupie badanej okresie lat 1981 i 1982.

Ilościowe badanie flory skóry i śluzówek

Badania flory skóry przeprowadzono metodą podaną przez Williamssona i Klignana /135/.

U każdej badanej osoby pobierano próbki ze środkowej części skóry czoła, powyżej łuków brwiowych oraz z grzbietowej powierzchni przedramienia, w 1/3 odległości od nadgarstka. Przeznaczone do badania miejsce skóry oddzielano przez dociągnięcie dwoma palcami jałowego cylindryka szklanego, do którego następnie nalewano pipetą 1 ml roztworu zmywającego, składającego się z 0,1 % Tweenu 80 w 0,075 M buforze fosforanowym o pH 7,9. Powierzchnię skóry pocierano pałeczką teflonową lekko naciskając przez jedną minutę. Płyn ściągano pipetą, a następnie całą procedurę powtarzano przy użyciu 1 ml świeżego roztworu zmywającego. Po pobraniu materiału, obie płyny łączono razem, by następnie sporządzić cztery kolejne rozcieńczenia w tym samym rozcieńczalniku /1/10, 1/100, 1/1000, 1/10 000/ traktując płyn ziany z obu pobrą jako zawiesinę wyjściową. Z przygotowanych rozcieńczeń wysiewano po 0,02 ml zawiesiny na podłoża odpowiednie dla wzrostu poszczególnych drobnoustrojów skórnych.

Badanie ilościowe flory jamy ustnej przeprowadzono według metody podanej przez Bollgrona i Winberga /18/.

Miejscem pobrania próbki była zawsze wewnętrzna strona policzka. Materiał do badania pobierano za pomocą strzykawki o pojemności 5 cm³ z obciętym końcem, uprzednio wysterylizowanej i napełnionej w boksie aseptycznym 12 % roztworem upłynnionej jałowej żelatyny w soli fizjologicznej, który następnie zestawiano w pionowej pozycji strzykawki w temperaturze 4° C. Przed pobraniem materiału wysuwano słuzkę żelatyny ze strzykawki na wysokość 1 cm, odciskano śluzówkę policzka całą powie-

rzechnią podstawy skłupka, a następnie ucinano jałowym skalpelem 1 cm warstwę żelatyny i przenoszono ją do próbki z 1 ml 0,1% Tweenu 80 w 0,075 M buforze fosforanowym o pH 7,9. Próbki z materiałem wytrząsano w cieplarni w temperaturze 37° C przez 30-50 minut. Żelatyna w tej temperaturze ulegała rozpuszczeniu. Z otrzymanej zawiesiny, podobnie jak przy badaniu ilościowym skóry, wykonywano w tym samym buforze rozcieńczenia 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10 000. Z każdego rozcieńczenia wysiewano na odpowiednie podłoża po 0,02 ml próbki.

Należy zaznaczyć, że w pierwszym etapie przeprowadzenia badań, roztwór zmywający stanowił 0,1 % Triton X-100 rozpuszczony w 0,075 M buforze fosforanowym o pH 7,9, a nie wyżej opisany 0,1 % Tween 80.

Zmiany tej dokonano pod wpływem nowych danych zaczerpniętych z literatury /63/, jakoby 1 % Tween 80 zapewniał lepsze warunki przeżywalności drobnoustrojów bytujących na skórze. Wyniki uzyskane z doświadczeń z użyciem Tritonu X-100 zostały osobno zebrane i porównane z odpowiednimi wynikami badań opartych na zastosowaniu Tweenu 80.

Celem uzyskania najlepszej powtarzalności wyników, do badań używano gotowych podłoży produkowanych przez firmę Difco oraz najwyższej czystości odczynników wytwarzanych przez firmy Serva, Sigma i Merck. Wszystkie podłoża sterylizowano w temperaturze 115-121° C przez 15 minut, po czym zawsze rozlewano je miarowo w ilości 15 ml do płytek Petriego o średnicy 10 cm. Podłoża płynne nalewano w ilości 2-5 ml do probówek serologicznych.

Jako podstawowe podłożo do hodowli bakterii tlenowych zastosowano Tryptic Soy Broth /TSB/ z dodatkiem 2 % agaru i 5 % odwiłkniętej krwi baraniej. Do hodowli pałeczek hemo-

filnych stosowano podłoże Casmana z dodatkiem 2 % hemoglobiny, 2,5 % wyciągu drożdżowego wg. Fildesa /39/ i bacytracyny w ilości 7 j/ml podłoża. Do hodowli bakterii beztlenowych używano podłoże Casmana z dodatkiem 1 % glukozy. Jako podłoże wybierane do hodowli tlenowych maczugowców skórnych zastosowano agar PTO /113/. Skład jego przedstawiał się następująco :

Tryptic Soy Broth	40,0 g
Furazolidon	0,01 g
Wyciąg drożdżowy	1,0 g
Tween 80	5,0 ml
Agar	2,0 g
Aqua destillata	ad 100,0 ml

Do hodowli grzybów drożdżopodobnych zastosowano podłoże Sabouraud, oraz specyficzne podłoże dla wzrostu *Pityrosporum* /102/ zmodyfikowane według receptury Zakładu Mykologii A.M. w Krakowie o składzie jak poniżej :

Malt Extract Agar	6,0 g
Żółta wołowa	2,0 g
Tween 40	1,0 g
Monocolejan glicerolu	0,25 g
Aqua destillata	ad 100,0 ml

Płytki Petriego z wysianymi, kolejnymi rozcieńczeniami materiału inkubowano w cieplarni w temperaturze 37° C. Podłoże z dodatkiem krwi inkubowano przez 48 godzin, podłoże Casmana z hemoglobina przez 48 godzin w komorze wilgotnej, podłoże Casmana z glukozą w anaerostacie w atmosferze beztlenowej przez 6 dni, podłoże Sabouraud przez 48 godzin, a podłoże dla *Pityrosporum* przez 2 tygodnie w komorze wilgotnej. Wszystkie kolonie o jednakowych cechach morfologicznych, wyrosłe z da-

nego rozcieńczenia liczone, a ich reprezentantów izolowano i różnicowano wetypnie na podstawie oceny preparatu barwionego metodą Gram.

Wyizolowane szczepy przechowywano na skłóbach agarowych zawierających TSA, a następnie identyfikowano na podstawie przeprowadzonych testów biochemicznych.

Gronkowce i bakterie z rodzaju *Micrococcus* różnicowano na podstawie testów zalecanych przez Podkomitet Taksononii Gronkowców i Mikrokoków IC98 /9/.

Paczugowce identyfikowano za pomocą testu na lipofilność według metody opracowanej przez Somerville /118/.

Ustalenie gatunku bakterii z rodzaju *Propionibacterium* opierano na podstawie wyników szeregu testów biochemicznych stosowanych w Instytucie Mikrobiologii A.M.w Krakowie /62/ według metod proponowanych przez kilku autorów /98, 101, 121/.

Palcuszki Gram-ujemne identyfikowano na podstawie standardowych testów biochemicznych /60/.

Identyfikację rodzajową paciorkowców opierano na wyglądzie kolonii, obecności różnego rodzaju hemolizy, oraz braku produkcji katalazy. Paciorkowce β -hemolizujące testowano serologicznie i ustalono ich przynależność do odpowiedniej grupy serologicznej. Enterokoki identyfikowano na podstawie obecności wzrostu na podłożu z azydkiem sodu, zaś *S. pneumoniae* na podstawie wrażliwości na optochinę.

Paciorkowce zieleniące identyfikowano według schematu Fachlana /38/. Inne bakterie /dwainki Gram-ujemne, promieniotwórcze, laseczki/ identyfikowano tylko na podstawie preparatu mikroskopowego.

Ustalenie gatunku grzybów przeprowadzono na podstawie oceny

cech morfologicznych, próby filamentacji, obecności pseudogrzyni i chlamydospor na podłożu zubożonym, oraz prób biochemicznych: fermentacji cukrów i asymilacji związków węglowodanowych i azotowych /113, 129, 130/.

W wyniku przeprowadzonej identyfikacji ostatecznie wyróżniono 20 grup drobnoustrojów, które opatrzone odpowiednimi symbolami użytymi w przedstawionych dalej tabelach i wykresach :

- SA Staphylococcus aureus
- SE Staphylococcus epidermidis
- MS Micrococcus species
- CS Corynebacterium species
- CSL Corynebacterium lipophilicum
- SV Streptococcus viridans
- SF Streptococcus faecalis
- SP Streptococcus pyogenes
- NS Neisseria species
- PG⁺ Pałeczka Gram ujemna /Enterobacteriaceae/
- AC Actinomyces species
- PA Propionibacterium acnes
- GD Candida species
- GD⁺ Inne grzyby drożdżopodobne
- SSP Streptococcus species
- DP Streptococcus pneumoniae
- SS Staphylococcus saprophyticus
- PAV Propionibacterium avidum
- PG Propionibacterium granulosum
- "Inne"

Do "innych" zaliczono wszystkie bakterie rzadko występujące, a nie mieszczące się w wymienionych grupach.

Liczbę wyhodowanych drobnoustrojów należących do każdej z grup przeliczano na 1 cm² powierzchni badanego regionu skóry

lub śluzówek, według wzoru :

$$X = LK \cdot W \cdot R$$

X - liczba drobnoustrojów przypadająca na 1 cm^2 powierzchni badanej

LK - liczba bakterii jednej grupy

W - stały współczynnik wynikający z powierzchni obejmowanej przez narzędzie badawcze /26,3 dla skóry, 38,49 dla śluzówek

R - dane rozcieńczenie

Obliczono także dla każdego regionu całkowitą liczbę bakterii tlenowych i osobno beztlenowych oraz ich ogólną sumę, określając w ten sposób całkowitą florę danej powierzchni skóry i śluzówek.

Opracowanie statystyczne badań ilościowych

Wszystkie dane dotyczące liczebności flory bakteryjnej w przeliczeniu na jednostkę powierzchni zostały wstępnie przekształcone przez zastosowanie transformacji logarytmicznej /przy podstawie 10/. Miało to na celu stabilizację wariancji oraz zmniejszenie asymetrii rozkładu liczebności flory. Następnie przeprowadzono statystykę opisową obliczając średnie geometryczne liczebności drobnoustrojów i odchylenia standardowe dla odpowiednich grup, przy uwzględnieniu dodatkowych czynników, jak miejsce badania, metoda badania, pora roku w której przeprowadzono badania i t.d. Wartości średnich przedstawiono w tabelach stosując transformację odwrotną do logarytmicznej /wykładniczą przy podstawie 10/, zaś odchylenia standardowe pozostawiono w postaci logarytmicznej. Uwaga ta nie dotyczy wykresów, na których średnie liczebności ukazano także w formie logarytmicznej. Różnice między średnimi oceniano na ogół na podstawie wyników testu t-Studenta przy założeniu poziomu ufności $p=0,05$.

wyjątkiem są obliczenia dotyczące wpływu stężenia wyrównania
cukrzycy, użytego roztworu żywienia oraz pory roku na śred-
nie liczebności flory bakteryjnej, gdzie stosowano test
t-Studenta dla danych sparowanych przy takim samym poziomie
znaczenia /8,96/.

V. WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH

Z 604 próbek pobranych ze skóry badanych osób wyizolowano około 3600 szczepów należących do różnych gatunków i grup drobnoustrojów. Zdecydowaną większość stanowiły szczepy bakterii z rodziny Micrococcaceae, które zaliczano do rodzajów :

Micrococcus / MS / bez podziału na gatunki / 183 szczepy /
i Staphylococcus z uwzględnieniem 3 gatunków : Staphylococcus aureus / SA / - 65 szczepów, Staphylococcus epidermidis / SE / - 781 szczepów i Staphylococcus saprophyticus / SS / - 47 szczepów. Także bardzo liczną grupę stanowiły maczugowce tlenowe podzielone tylko na 2 grupy : zależnych / CSL / - 92 szczepy i niezależnych / CS / - 193 szczepy; od lipidowych dodatków wzrostowych.

Maczugowce beztlenowe zostały zidentyfikowane bliżej jako należące do 3 gatunków : Propionibacterium acnes / PA / - 342 szczepy, Propionibacterium granulosum / PG / - 6 szczepów i Propionibacterium avidum / PAV / - 8 szczepów.

Do drobnoustrojów rzadziej występujących na skórze należały pałeczki Gram- ujemne / PG⁻ / z rodziny Enterobacteriaceae / 10 szczepów /, a w szczególności z gatunków Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae i Proteus vulgaris, oraz bliżej nieokreślone pałeczki niefermentujące, których było znacznie więcej / 112 szczepów /. Z pozostałych bakterii należy wymienić nieliczne szczepy paciorkowców podzielonych wstępnie na 3 grup : paciorkowce zieleniejące / SV / - 20 szczepów, kałowe / SF / - 3 szczepy, β -hemolizujące / SP / - 4 szczepy i Streptococcus species / SSP / - 21 szczepów, oraz promieniolowce / AC / - 19 szczepów.

W jamie ustnej / 302 próbek, około 2300 szczepów / przeważały paciorkowce, także podzielone na grupy :

paciorkowce zieleniejące / SV / - 527 szczepów, kałowe / SF / - 59 szczepów, β -hemolizujące / SP / - 13 szczepów, *Streptococcus pneumoniae* / DP / - 10 szczepów, oraz *Streptococcus species* / SSP / - 97 szczepów, tlenowe dwójniki *Gras-ujeane* / NS / - 217 szczepów. Do drobnoustrojów rzadziej występujących na śluzówkach należały : szczepy z rodzajów *Micrococcus* / MS / - 29 i *Staphylococcus* z uwzględnieniem dwóch gatunków *Staphylococcus epidermidis* / SE / - 47 szczepów i *Staphylococcus aureus* / SA / - 11 szczepów.

Ponadto znaleziono pałeczki niefermentujące *Gras-ujeane* bliżej nieokreślone / PG⁺/ - 31 szczepów, za wyjątkiem 2 szczepów, należących do gatunku *Proteus mirabilis* i *Citrobacter freundii*. Maczugowce tlenowe podzielono podobnie jak przy badaniach skóry na 2 grupy : zależnych / CSL / - 16 i niezależnych / CS / - 26, od lipidowych składników wzrostowych. Poza wyżej opisanymi bakteriami należy także wymienić szczepy promieniowców / AC / występujące w liczbie 63.

Dzięki uprzejmości Pracowni Ziarenkowców Zakładu Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny dokonano próby bliższej identyfikacji szczepów paciorkowców zieleniejących. Okazało się, że w tej grupie występują szczepy należące do 8 następujących gatunków, stwierdzanych w jamie ustnej badanych osób : *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. MG-intermedius*, *S. acidominimus*, *S. uberis*, *S. sanguis* I, *S. sanguis* II.

Określono także przynależność paciorkowców β -hemolizujących do grup serologicznych znajdując 3 szczepy grupy A, oraz 10 szczepów grupy B.

Oprócz bakterii, na skórze i o wiele częściej na śluzówkach, znajdowano szczepy grzybów drożdżopodobnych /GD/, należących

głównie do rodzaju *Candida* / 163 szczepy /, rzadko do innych: *Torulopsis* / 13 szczepów /, *Pityrosporum* / 2 szczepy /. Również i w przypadku grzybów drożdżopodobnych wykonano dzięki pomocy dr. B. Pawlika z Zakładu Mykologii Instytutu Mikrobiologii A.M. w Krakowie identyfikację gatunkową szczepów z rodzaju *Candida* stwierdzając, że należą do następujących gatunków :

C.albicans, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.pulcherima*, *C.kruzei*, z olbrzymią przewagą gatunku *C.albicans*.

Do celów statystycznych podzielono wszystkie badane drobnoustroje na 20 grup, jak to podano w rozdziale "Materiały i metody". Drobnoustroje sporadycznie występujące w badanych materiałach zebrane w grupę tzw. "innych" do której zaliczane pojedyncze szczepy sporujących laseczek tlenowych i pałeczek hemofilnych. Zgodnie z metodami przedstawionymi w podrozdziale p.t. "Materiały i metody" obliczono bezwzględne liczby drobnoustrojów w przeliczeniu na 1 cm^2 powierzchni skóry i śluzówek, osobno dla badanego regionu ciała i kolejnego badania każdej osoby. Następnie obliczono wartości średnie liczb drobnoustrojów w poszczególnych ich grupach dla kolejnych badań przeprowadzanych u jednej osoby, w celu sprawdzenia powtarzalności wyników. Taka kontrola użytych metod została wykorzystana tylko dla poszczególnych osób w obrębie grupy dzieci zdrowych. Wybrane dwa przykłady osób u których obliczono średnie wartości geometryczne liczb drobnoustrojów oraz wartości odchylenia standardowego zostały podane w tabeli 2. Dotyczyły one 6-ciu kolejnych badań przeprowadzonych w przeciągu roku w różnych jego porach. Dane liczbowe dotyczące grup bakterii licznie występujących na skórze i śluzówkach jak np. SE, PA, MS, CS, SV, NS oraz sum drobnoustrojów wykazały, w porównaniu z odpowiednimi wartościami odchylenia standardowego, dobrą powtarzalność wyników. Wyjątek stano-

wiła suma drobnoustrojów beztlenowych występujących u osoby nr 48, która była niższa od odpowiedniej wartości odchylenia standardowego zarówno na czole jak i na przedramieniu. W niektórych przypadkach jak np. SA znajdowano na czole, oraz obecnych w jamie ustnej CS, CSL, SF, SSP, DP ujawniono wartość odchylenia standardowego wyższą niż średnie liczby drobnoustrojów, co wskazuje na dużą zmienność indywidualną lub też niedoskonałość metody w odniesieniu do tych drobnoustrojów. Podobne prawidłowości tzn. dobrą powtarzalność wyników ilościowych oznaczeń bakterii gęściej zasiedlających badane regiony, wobec znacznej rozbieżności w zakresie liczb drobnoustrojów występujących pojedynczo, zostały znalezione u pozostałych badanych osób.

W następnym etapie analizy danych, stosując odpowiedni program, uzyskano wyniki obliczeń wartości średnich i odchylenia standardowych liczb drobnoustrojów dla poszczególnych grup badanych osób. Jednocześnie obliczone za pomocą testu -T zmienności statystyczne różnice pomiędzy tymi wartościami dla odpowiadających sobie grup badanych osób :

zdrowych dzieci wobec chorych dzieci

zdrowych dorosłych ludzi wobec chorych dorosłych ludzi

Wyniki takich porównań przedstawiono w tabelach III i IV.

Różnice dotyczące średnich liczb drobnoustrojów, a wykazujące istotną statystyczną na poziomie $p = 0,05$ zostały uwidocznione w formie słowa "ISTOTNA" umieszczonego pomiędzy odpowiednimi wartościami liczbowymi.

Aby lepiej wyeksponować statystyczne różnice oraz pokazać proporcje pomiędzy liczebnością poszczególnych grup drobnoustrojów dokonano przeniesienia tych danych na wykresy. Uwzględniły one wszystkie dane matematyczne dla

obliczeń znamienności, ale graficznie zostały przedstawione tylko wartości średnich geometrycznych w postaci logarytmicznej bez odchylenia standardowego.

W tabeli 3 przedstawiono liczbowo, zaś na wykresach I-III obraz flory skóry i śluzówek jamy ustnej dzieci zdrowych w porównaniu z chorymi na cukrzycę insulino-zależną. Stwierdzono znaczne różnice gęstości populacji poszczególnych grup drobnoustrojów w zależności od miejsca badania w obu grupach dziecięcych. I tak, na skórze czoła najliczniej występował SE, mniej licznie SA, MS, PG-, zaś najrzadziej CS, CSL, SV, NS, AC, GD, PA, SP, SSP, SS, PAV, PG. W żadnym materiale pobieranym z tej okolicy nie izolowano SF, GDT, DP i "innych" drobnoustrojów. Na skórze przedramienia u dzieci najliczniej występowały SE, MS, PA, mniej licznie PG-, CS, SA, CSL, najrzadziej SV, SP, NS, AC, GD, SSP, SS, PAV. Nigdy nie znaleziono : SF, GDT, DP, PG oraz "innych" bakterii. Ze śluzówek jamy ustnej dzieci najczęściej wysebniano : SV, NS, SSP, mniej licznie SE, MS, CS, "Inne", CSL, SF, SA, SP, PG-, AC, DP, GD, a nigdy nie występowały PA, GDT, SS, PAV, PG.

Porównując liczebność odpowiednich grup drobnoustrojów występujących na skórze i śluzówkach dzieci zdrowych z chorymi znaleziono istotne różnice statystyczne. *Streptococcus viridans* / SV / występował jedynie na skórze przedramienia zdrowych dzieci, jednakże w niskich liczbach / średnio $1,3$ komórek / cm^2 /, natomiast tego drobnoustroju nigdy nie znaleziono na skórze przedramienia dzieci z cukrzycą. Odwrotne zjawisko zaobserwowano w grupie PA, które izolowano dość często / $1,2 \times 10^1$ / cm^2 / na skórze przedramienia chorych dzieci, lecz były one mniej liczne na skórze dzieci zdrowych / $2,8$ / cm^2 /. Porównując florę skóry czoła obu grup dzieci, znaleziono istotne różnice statystyczne jedynie w grupie pałeczek *Cras-*

nych / PG-/. Liczniej występowały one u dzieci zdrowych / $3,3 / \text{cm}^2$ /, niż u dzieci chorych / $1,4 / \text{cm}^2$ /. Wśród drobno-ustrojów izolowanych ze śluzówek jamy ustnej znaleziono istotne różnice statystyczne pomiędzy dziećmi zdrowymi, a chorymi w występowaniu bakterii z rodzaju *Micrococcus* / MS /, które liczniej występowały u dzieci zdrowych i CS, który liczniej było obecne u dzieci chorych.

Suma bakterii tlenowych /TL/ na skórze czoła dzieci zdrowych była znacznie wyższa / $1,3 \times 10^3 / \text{cm}^2$ /, niż u dzieci chorych / $4,3 \times 10^2 / \text{cm}^2$ /. Podobne zjawisko zaobserwowano na śluzówkach jamy ustnej, gdzie suma ogólna bakterii / SOG / była wyższa u dzieci zdrowych. Natomiast suma bakterii tlenowych / TL / na przedramieniu była nieco wyższa u dzieci chorych / $1,8 \times 10^2 / \text{cm}^2$ /, niż u dzieci zdrowych / $1,2 \times 10^2 / \text{cm}^2$ /. W odniesieniu do tych różnic nie wykazano jednak znamienności statystycznej. Natomiast w obrębie bakterii beztlenowych zaobserwowano, iż suma tych bakterii / BTL / we wszystkich trzech badanych regionach była wyższa u dzieci chorych i w związku z tym znaleziono istotne różnice statystyczne dotyczące flory skóry przedramienia i śluzówek jamy ustnej. Ogólna suma drobnoustrojów / SOG / izolowanych ze skóry czoła była znacznie wyższa u dzieci zdrowych / $2,6 \times 10^3 / \text{cm}^2$ /, niż u chorych / $9,0 \times 10^2 / \text{cm}^2$ /, nieco wyższa dla flory śluzówek jamy ustnej u dzieci zdrowych / $2,9 \times 10^4 / \text{cm}^2$ / niż u chorych / $1,8 \times 10^4 / \text{cm}^2$ /, natomiast w obrębie skóry przedramienia nieco wyższa u dzieci chorych / $3,9 \times 10^2 / \text{cm}^2$ / niż u zdrowych / $1,8 \times 10^2 / \text{cm}^2$ /.

Przy porównaniu danych liczbowych dotyczących głównych grup bakterii skórnych zauważono także różnice ilościowe

występujące w poszczególnych grupach drobnoustrojów w zależności od badanego regionu skóry co uwidoczniło na wykresach IV i V. I tak, *Staphylococcus epidermidis* / SE / znacznie liczniej występował na skórze czoła, niż przedramienia, zwłaszcza u dzieci zdrowych / czoło - $1,5 \times 10^2/\text{cm}^2$, przedramię - $8,6/\text{cm}^2$ /, zaś *Corynebacterium species* / CS / i *Corynebacterium lipophilicum* / CSL /, zarówno u dzieci chorych jak i zdrowych, liczniej występowało na przedramieniu niż na czole. *Corynebacterium species* / CS / na przedramieniu dzieci zdrowych występowało w liczbie $2,3/\text{cm}^2$, a na czole $1,5/\text{cm}^2$. *Staphylococcus aureus* / SA / znajdowano w większych liczbach zarówno u dzieci zdrowych jak i chorych na czole, niż na przedramieniu : dzieci zdrowe - czoło $4,5/\text{cm}^2$, przedramię $1,5/\text{cm}^2$. Liczba *Propionibacterium acnes* / PA / była wyższa na czole - $1,3 \times 10^1/\text{cm}^2$ niż na przedramieniu - $2,8/\text{cm}^2$ u dzieci zdrowych. Tak samo u dzieci chorych PA liczniej występowało na czole / $3,0 \times 10^1/\text{cm}^2$ /, niż na przedramieniu / $1,2 \times 10^1/\text{cm}^2$ /.

W tabeli 4 oraz na wykresach VI, VII, VIII przedstawiono obraz flory skóry i śluzówek jamy ustnej zdrowych ludzi dorosłych w porównaniu z chorymi na cukrzycę insulino-zależną. Stwierdzono, podobnie jak w grupach dzieci, znaczne różnice w gęstości poszczególnych grup drobnoustrojów w zależności od miejsca badania. Na skórze czoła dorosłych ludzi najliczniej występowały *Staphylococcus epidermidis* / SE / i *Propionibacterium acnes* / PA /, mniej licznie *Micrococcus species* / MS /, *Corynebacterium lipophilicum* / CSL /, *Corynebacterium species* / CS /, rzadko *Staphylococcus aureus* / SA /, *Propionibacterium granulosum* / PG /, *Actinomyces species* / AC /, *Streptococcus viridans* / SV /, *Candida species* / GD /, inne grzyby drożdżopodobne / GDT /,

Streptococcus species / SSP /, *Propionibacterium avidum* / PAV/,
Staphylococcus saprophyticus / SS /, *Neisseria* species / NS /,
i "inne" bakterie;- natomiast *Streptococcus faecalis* /SF /,
Streptococcus pyogenes / SP /, i *Diplococcus pneumoniae* / DP /
nigdy nie izolowano z tego regionu. Na skórze przedramienia
ludzi dorosłych najliczniej występowały *Staphylococcus epider-
midis* / SE /, *Propionibacterium acnes* / PA /, *Micrococcus* spe-
cies / MS /, mniej licznie *Corynebacterium* species / CS /,
Corynebacterium lipophilum / CSL /, pałeczki Gram-ujemne /PG-/
Streptococcus species / SSP /, rzadko *Propionibacterium avidum*
/ PAV /, *Actinomyces* species / AC/, *Streptococcus aureus* / SA /
Streptococcus faecalis / SF /, *Streptococcus pyogenes* / SP /,
Neisseria species / NS /, *Staphylococcus saprophyticus* / SS /
inne grzyby drożdżopodobne / GDT /, *Propionibacterium granulo-
sum* / PG /, a *Candida* species / GD /, *Diplococcus pneumoniae* /DP/
"innych" drobnoustrojów nigdy stamtąd nie izolowano. Na śluzów-
kach jamy ustnej ludzi dorosłych najliczniej występowały
Streptococcus viridans / SV /, *Neisseria* species / NS /,
Actinomyces species / AC /, *Streptococcus* species / SSP / i
"inne" drobnoustroje, mniej licznie *Staphylococcus epidermidis*
/ SE /, *Corynebacterium* species / CS /, pałeczki Gram-ujemne
/ PG- /, *Micrococcus* species / MS /, *Diplococcus pneumoniae* /DP/,
Streptococcus pyogenes / SP /, *Candida* species / GD /, *Coryne-
bacterium lipophilum* / CSL /, *Staphylococcus aureus* / SA /,
Propionibacterium acnes / PA /, a nigdy nie izolowano z tego
regionu innych grzybów drożdżopodobnych /GDT /, *Staphylococcus*
saprophyticus / SS /, *Propionibacterium avidum* /PAV / i
Propionibacterium granulosum / PG /.

U ludzi dorosłych stwierdzono o wiele więcej istotnych
różnic statystycznych pomiędzy liczebnością różnych grup
drobnoustrojów obecnych na skórze i śluzówkach, na niekorzyść

chorych. I tak, *Staphylococcus epidermidis* / SE / na czole ludzi zdrowych występował w liczbie $1,5 \times 10^4/\text{cm}^2$, a u chorych w liczbie $2,5 \times 10^3/\text{cm}^2$, zaś *Propionibacterium acnes* / PA / u zdrowych w liczbie $1,1 \times 10^4/\text{cm}^2$, natomiast u chorych $1,4 \times 10^2/\text{cm}^2$. Na skórze przedramienia ludzi chorych stwierdzono także mniejszą gęstość populacji *Propionibacterium acnes* / PA /, *Micrococcus species* / MS / w których było około 10-krotnie i *Streptococcus species* / SSP /, których stwierdzono 3-krotnie mniej u ludzi chorych. Podobne zjawisko zachodziło w grupie *Corynebacterium species* / CS /, gdzie u ludzi chorych na cukrzycę gęstość maczugowców wynosiła $6,9/\text{cm}^2$, a u zdrowych więcej, bo $4,8 \times 10^1/\text{cm}^2$. Porównując florę jamy ustnej ludzi chorych na cukrzycę ze zdrowymi stwierdzono istotne różnice statystyczne w obrębie grup pewnych drobnoustrojów, również na korzyść chorych. *Neisseria species* / NS / występowały w liczbie około 100-krotnie większej, natomiast *Actinomyces species* / AC / i "inne" w liczbach około 10 x większych u ludzi zdrowych niż u chorych.

Istotne różnice statystyczne znaleziono we wszystkich trzech sumach drobnoustrojów bytujących na skórze / SOG, TL, BTL /, na które wpłynęły istotne różnice w zakresie podstawowych grup bakterii skórnych: *Staphylococcus epidermidis* / SE /, *Micrococcus species* / MS / i *Propionibacterium acnes* / PA /. Największe różnice zaobserwowano dla sum bakterii beztlenowych / BTL /, występujących na skórze czoła ludzi dorosłych, które wynosiły u zdrowych $1,3 \times 10^4/\text{cm}^2$, zaś u chorych $2,7 \times 10^2/\text{cm}^2$. Różnice w obrębie pozostałych sum drobnoustrojów / SOG i TL / występujących na skórze czoła, jak i przedramienia były około 10-krotnie wyższe zawsze na korzyść zdrowych. Drobnoustroje beztlenowe jamy ustnej były także znacznie liczniejsze

u ludzi zdrowych, niż u chorych.

Podobnie jak u dzieci, także u ludzi dorosłych występowały różnice ilościowe w składzie flory drobnoustrojowej w zależności od badanego regionu skóry / wykresy IX, X /. Zjawisko to występowało zarówno u ludzi zdrowych, jak i chorych na cukrzycę insulino-zależną. Między innymi *Propionibacterium acnes* / PA / znacznie liczniej / około 1000-krotnie / występowało na czole, niż na przedramieniu ludzi zdrowych, a u ludzi chorych różnica ta była 100-krotna. *Staphylococcus epidermidis* / SE / liczniej występował / około 100-krotnie / na czole, niż na przedramieniu zarówno u ludzi chorych, jak i zdrowych, natomiast *Corynebacterium species* / CS / na przedramieniu było nieco liczniejsze, niż na czole w obu grupach badanych ludzi. Inne znamienne różnice dotyczyły drobnoustrojów występujących na skórze tylko w małych liczbach.

Ponieważ różnice statystyczne dotyczące liczebności populacji wielu składników drobnoustrojowej flory skóry i śluzówek, wykazane pomiędzy odpowiadającymi sobie grupami osób zdrowych i chorych na cukrzycę insulino-zależną, mogły służyć wysokiego stopnia znamienności, wynikać ze zbiegu innych, niż samo schorzenie, czynników, przeprowadzono dodatkowe analizy statystyczne. Celem ich było przebadanie wpływu pory roku na skład flory drobnoustrojów u dzieci, wśród których badania przeprowadzono przez długi okres czasu w kilkumiesięcznych odstępach, oraz wpływu stopnia wyrównania cukrzycy u ludzi dorosłych, w przypadku których badania były wykonywane stosunkowo krótkim przedziale czasu, natomiast zawsze przed i po okresie wyrównania choroby.

Zależności składu flory od okresu roku występujące u zdrowych dzieci, z uwzględnieniem tylko tych składników, których

liczby w znamienym stopniu różniły się między sobą w porze ciepłej i zimnej, przedstawia tabela 5. Natomiast pełne obrazy flory w omawianych okresach uwidoczniłone są na wykresach XI, XII, XIII. Istotne różnice statystyczne stwierdzane w grupie zdrowych dzieci, dotyczyły głównie gęstszych populacji pałeczek Gram-ujemnych / PG- / obecnych w ciepłej porze roku. I tak, na skórze czoła w tej porze liczba pałeczek wynosiła $6,0 \times 10^1/\text{cm}^2$, natomiast w zimnej porze roku tylko $1,4/\text{cm}^2$. Podobnie na przedramieniu, pałeczki Gram-ujemne występowały w ciepłej porze roku w liczbie $4,7 \times 10^1/\text{cm}^2$, a w zimnej $2,4/\text{cm}^2$. Ze śluzówek jamy ustnej nigdy nie izolowano w porze zimnej PG-, natomiast w porze ciepłej występowały one w liczbie $1,6 \times 10^1/\text{cm}^2$. Poza pałeczkami Gram-ujemnymi stwierdzono także istotne różnice w populacji MS izolowanej z przedramienia, gdzie w porze ciepłej było ich około 10-krotnie więcej niż w porze zimnej. Analizując florę jamy ustnej znaleziono istotne różnice nie tylko dotyczące pałeczek Gram-ujemnych, lecz także w grupie "innych" drobnoustrojów które nigdy nie występowały w porze ciepłej, natomiast w zimnej w liczbie $1,7 \times 10^1/\text{cm}^2$.

W tabeli 6, oraz na wykresach XIV, XV, XVI przedstawiających wpływ pory roku na obraz flory skóry i śluzówek jamy ustnej dzieci chorych na cukrzycę insulino-zależną, uwzględniono podobnie jak w tabeli 5, tylko te składniki badanej flory w których zachodziły istotne różnice statystyczne. Dotyczyło to odmiennie, niż u zdrowych dzieci, gatunku PA izolowanego ze skóry przedramienia, gdzie w porze zimnej był on około 10-krotnie liczniejszy / $2,3 \times 10^2/\text{cm}^2$, wobec $1,5 \times 10^1/\text{cm}^2$ /, co oczywiście wpłynęło na większą sumę bakterii beztlenowych / BTL / tego regionu w porze zimnej. Natomiast na śluzówkach

Jamy ustnej chorych dzieci występowało więcej / AC / w porze ciepłej / $9,8/\text{cm}^2$ /, niż w zimnej / $2,6/\text{cm}^2$ /, co z kolei wpłynęło na większą sumę bakterii beztlenowych / BTL / tego regionu w porze ciepłej.

W odniesieniu do grupy dorosłych chorych, obliczenia statystyczne wykazały znaczne różnice gęstości populacji niektórych bakterii izolowanych z czoła i przedramienia w zależności od klinicznego okresu wyrównania lub niewyrównania cukrzycy insulino-zależnej. W tabeli 7, pokazującej te dane, uwzględniono tylko te spośród składników flory, których liczby w znaczącym stopniu różniły się między sobą. Natomiast pełny skład flory uwidoczniono na wykresach XVII, XVIII, XIX. Różnice dotyczyły gatunku SA znajdowanego na skórze przedramienia tylko w okresie wyrównania cukrzycy. Odwrotnie, CS występowało około 10-krotnie gęściej u ludzi badanych przed wyrównaniem cukrzycy / $1,7 \times 10^1/\text{cm}^2$ /, w porównaniu z liczbą tych bakterii izolowanych z tego samego regionu skóry po wyrównaniu schorzenia / $2,2/\text{cm}^2$ /.

Niezależnie od poprzednio przedstawionych analiz składu flory w zależności od podstawowego schorzenia oraz dodatkowych czynników, postanowiono sprawdzić na podstawie obliczeń statystycznych, wpływ użytych roztworów zmywających drobnoustroje ze skóry i śluzówek na liczebność różnych ich gatunków i grup. W celu uniknięcia wpływu innych czynników, te porównania dotyczyły tylko grup dzieciących badanych w zimnej porze roku przedstawione je na wykresach od XX do XXV pokazujących ilościowy skład drobnoustrojów występujących na skórze przedramienia i czoła oraz na śluzówkach jamy ustnej u dzieci z cukrzycą i zdrowych, badanych przy użyciu dwóch roztworów zmywających zawierających Triton-X 100 i Tween -80. W grupie chorych dzieci zanotowano większą liczebność PG- izolowanych z przedra-

mienia, oraz SE, CSL, NS, AC, SSP, TL, BTL i SOC występujących na śluzówkach jamy ustnej, w materiałach pobieranych przy użyciu Tweenu -80. Wyjątek stanowiła grupa bakterii MS izolowanych ze skóry czoła, oraz SS i SV występujących na przedramieniu, które liczniej były reprezentowane w próbkach pobieranych przy pomocy Tritonu -X 100. Istotne różnice statystyczne stwierdzone w grupie zdrowych dzieci dotyczyły SA, PC-, SS, TL, izolowanych ze skóry czoła, oraz MS, PC-, PA, TL, BTL i SOC znajdujących na przedramieniu. Liczba bakterii była zawsze większa w materiałach, w których używano Tweenu 80 jako roztworu zmywającego. Wyjątek stanowiły GDT oraz suma ogólna grzybów / GRZ / występujące na przedramieniu których liczebność była większa przy użyciu Tritonu-X 100. W jamie ustnej zaobserwowano także różnice statystyczne, dotyczące liczebności NS, SV, SSP, oraz BT i SOC na korzyść próbek pobieranych za pomocą Tweenu-80. Jedynie *Corynebacterium species* / CS / liczniej występowało w badaniach, w których zastosowano Triton -X 100.

Podsumowując, zaobserwowano znacznie większą liczebność większości drobnoustrojów, stanowiących podstawową florę skóry i śluzówek w materiałach pobieranych przy użyciu Tweenu -80.

VI. D Y S K U S J A

Oceniając jakościowy skład skóry u badanych osób, niezależnie od ich wieku, płci i innych cech osobniczych, nie stwierdzono żadnych poważniejszych rozbieżności z opisami składu normalnej flory ludzkiej podanymi przez innych autorów / 65, 73, 95 /. Badane regiony skóry należały do tzw. okolic suchych /przedramię/, lub też tłustych /czoło/, w związku z czym na ich florę składały się różne gatunki ziarenkowców Gram-dodatnich, jak również mączugowce tlenowe i beztlenowe. Zauważono jednakże różnicę w stosunku do ogólnych zasad występowania flory bakteryjnej na skórze: u badanych osób pojawiały się pałeczki Gram-ujemne, których nie udało się w większości sklasyfikować, oraz różne gatunki paciorkowców. Wyjaśnienie obecności pałeczek stało się przyczyną osobnej analizy, która zostanie omówiona w dalszej części dyskusji. Natomiast obecność paciorkowców może być związana z doбором osób badanych /grupy dziecięce - tabela 3/. O zjawisku nosicielstwa skórnych paciorkowców pochodzących z dróg oddechowych u dzieci donosiła grupa badawcza Wannemakera /32/.

W grupie ziarenkowców Gram-dodatnich należących do rodziny Micrococcaceae przeważały szczepy należące do gatunku *Staphylococcus epidermidis* /wg terminologii zalecanej przez Podkomitet/9//. Jest to zgodne z wynikami zamieszczonymi w kilku doniesieniach, w których jednakże zastosowano inne kryteria klasyfikacyjne /52, 94/. Gatunek *Staphylococcus epidermidis* w rozumieniu Podkomitetu obejmuje kilka gatunków według klasyfikacji Kloosa i Schleifera /66/. Zastosowanie klasyfikacji Kloosa i Schleifera nie było celowe w niniejszej rozprawie, można jednak przyjąć, że zachodzi zgodność przedstawionych wyników ze szczegółowym opracowaniem tych samych autorów /67/. Dotyczy ona także obecności *Staphylococcus aureus* na skórze czoła, który znalazł się tam

prawdopodobnie wtórnie, w efekcie rozszewu z przedsionka nosa, gdzie stanowi dominujący składnik flory /133/.

Analogiczne porównanie częstości występowania gatunków nie było możliwe dla maczugowców tlenowych. Wynika to z braku powszechnie akceptowanej klasyfikacji, z podziałem tych bakterii na gatunki. Należy zatem tylko zauważyć zgodność naszych wyników z pracami Somerville /118/. Niewątpliwie pewna liczba tlenowych maczugowców, wyizolowanych przez nas ze skóry, odpowiada kryteriom zaproponowanym ostatnio nowemu gatunkowi *Brevibacterium epidermidis* /99/.

W zakresie maczugowców beztlenowych, izolowanych ze skóry można było całkowicie potwierdzić spostrzeżenia McGinley'a i wsp. /65/, którzy stwierdzili olbrzymią przewagę *Propionibacterium acnes* nad innymi gatunkami na skórze przedramienia i czoła.

W badaniach flory błony śluzowej policzka ograniczono się do rozpoznania głównych grup bakterii tlenowych oraz grzybów, kierując się wynikami wcześniejszych prac, zajmujących się zmianami zachodzącymi w zakresie tych właśnie drobnoustrojów jamy ustnej w cukrzycy /97, 108, 124/. Jakościowy skład flory błony śluzowej policzka nie odbiegał od danych z literatury /23/ dotyczącej tego zagadnienia. Należy zauważyć, że pomimo intensywnych badań nad drobnoustrojami jamy ustnej, wiele grup bakterii, szczególnie tych, które prawdopodobnie nie odgrywają pierwszoplanowej roli w patogenizie próchnicy czy przysębicy, jak np. maczugowce tlenowe, czy pałeczki *Graz-ujenne*, nie ma określonej pozycji taksonomicznej. Wyizolowane z jamy ustnej paciorkowce zieleniejące stanowiły tam grupę dominującą, zgodnie ze spostrzeżeniami innych autorów /47, 51/.

Podróż badanych drobnoustrojów, zarówno na skórze, jak i na śluzówkach, proporcjonalnie dużą część /5 %/ stanowiły różne gatunki grzybów drożdżopodobnych. Zdecydowaną przewagę miał gatunek *Candida albicans*, co jest sprzeczne z doniesieniem Somerville i Lancaster-Smith /119/, którzy stwierdzili przewagę innych gatunków, niż *C. albicans* na skórze i błonie śluzowej dziąseł osób chorych na cukrzycę. Tym niemniej, proporcje uzyskane w naszych badaniach są bardzo zbliżone do ogólnych danych dla schorzeń wywoływanych przez grzyby drożdżopodobne, w których zaznacza się olbrzymią przewagę *C. albicans* /129/. Także szczegółowa analiza gatunków grzybów drożdżopodobnych występujących na śluzówkach jamy ustnej przeprowadzona przez Burnetta /23/ ujawniła, że *Candida albicans* stanowi 93,8 %, natomiast inne gatunki wymienione według zmniejszającej się częstości występowania to: *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*. W przedstawionych badaniach wyizolowano wyżej wymienione gatunki z rodzaju *Candida*, za wyjątkiem *C. stellatoidea*, a dodatkowo także inne, jak *C. krusei* i *C. pulcherrima*.

Do składników flory skóry zalicza się również grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Pityrosporum*. Występują one głównie na skórze owłosionej /84/, tym niemniej pojedyncze komórki mogą występować również w innych regionach skóry. W naszych badaniach znaleziono jedynie 2 szczepy tych grzybów, co może być zarówno odbiciem specyficznej sytuacji ekologicznej, jak i niedoskonałości zastosowanych metod.

Kontrola powtarzalności wyników badań ilościowych była możliwa do przeprowadzenia tylko w jednej z grup badanych osób tzn. u zdrowych dzieci, ze względu na regularność badań

wykonanych w ciągu jednego roku. Powtarzalność wyników była dobra w odniesieniu do grup drobnoustrojów, których populacje przekraczały kilkanaście komórek / cm^2 powierzchni badanej skóry, zatem tych, które stanowiły tzw. "stałą florę skóry". Natomiast w przypadku drobnoustrojów spotykanych w liczbie kilku komórek / cm^2 powierzchni badanej, zauważono znaczne rozbieżności pomiędzy poszczególnymi badaniami. Zjawisko to potwierdza założenie, że zastosowane techniki badania ilościowego flory skóry /155/, oraz ich sposób przedstawienia w formie wartości średnich geometrycznych są, zgodnie z intencjami autorów, nastawione na ocenę stałej flory skóry /65/. Niestety powtarzalność wyników badań flory śluzówek jamy ustnej była gorsza w porównaniu z badaniami flory skóry. Mogło to być efektem zarówno innej dynamiki drobnoustrojów na śluzówkach związanej z mnogością oddziałujących na nie czynników /23/, jak i z niedoskonałością metody, opracowanej pierwotnie do badania śluzówek innych regionów ciała /13/.

Przy okazji rozważań na temat gęstości kolonizacji skóry przez poszczególne grupy drobnoustrojów, należy zrobić zastrzeżenie, że porównania ilościowe obarczone są również błędem, wynikającym z różnej zdolności drobnoustrojów do przeżywania w roztworze zmywającym. Nie ma jak dotąd, idealnego nośnika, w którym przeżywałyby w jednakowej liczbie wszystkie drobnoustroje, należące przecież do bardzo odległych od siebie grup systematycznych, posiadające zatem zupełnie różne wymagania wobec środowiska. Wszyscy autorzy zajmujący się tym zagadnieniem, starali się tak dobrać skład roztworów zmywających, aby odsetki drobnoustrojów nie przeżywających w jednostce czasu, były zbliżone dla wszystkich bakterii skórnych. Zarówno badania poprzedników /5, 16, 36, 63/, jak i tutaj przedstawione, wka-

zują na duże znaczenie doboru roztworu zmywającego. W naszych badaniach Tween 80 okazał się być korzystniejszym dla przeżywalności większości bakterii, w przeciwieństwie do grzybów drożdżopodobnych /30/. W części badań ujawniła się przewaga Tritonu X-100 w uzyskiwaniu wyższych liczb bakterii z rodziny Micrococaceae. Poza tym jednak, użycie tego detergentu z reguły dawało w badaniach ilościowych wyniki niższe w porównaniu do Tweenu 80. Dokładnie te same wyniki uzyskał Kishishita i współprac./63/, a potwierdził Bloom i współprac./16/, badając bezpośrednio przeżywalność bakterii skórnych w roztworze Tritonu X-100.

Prezentując uzyskane wyniki badań ilościowych posłużono się sposobami opracowanymi przez najbardziej doświadczoną grupę badaczy amerykańskich z Filadelfii /73,65/, polegającymi na liczbowym i graficznym przedstawieniu wartości średnich geometrycznych liczb bakterii, w formie wykładowej oraz wartości błędu standardowego w formie $\log_{10}$. W naszych badaniach, jednakże, zdecydowano się podać wartości odchylenia standardowego, a nie błędów przedstawiając tym samym wyniki bardziej rzetelnie.

Przy okazji badania różnic składu flory pomiędzy grupami zdrowych i chorych ludzi można było sprawdzić jeszcze jedną różnicę, a mianowicie dotyczącą ilościowego obrazu flory skóry suchej i tłustej, na przykładzie skóry przedramienia i czoła, z danymi innych autorów. Udało się potwierdzić różnice w składzie flory czoła w stosunku do przedramienia, związane z przesunięciami w zakresie liczb BE, CS, CSL wobec PA /65,73/. Bardzo trudno ocenić jest podobne zjawisko ilościowe, zacho-

dzące we florze błony śluzowej policzka, gdyż w dostępnej literaturze brak jest publikacji zawierających wyniki badań rzeczywiste ilościowych. Tym niemniej, uzyskany obraz flory odpowiada ogólnym wyobrażeniom o stosunkach ilościowych bakterii, występujących w jamie ustnej ludzi o stałym uzębieniu /23,116/.

Oczywiście najciekawszych wyników dostarczyło porównanie składu flory osób zdrowych wobec chorych, co było zresztą zasadniczym zamierzeniem tej pracy. Uzyskane wyniki są niekiedy, z kilku przyczyn, bardzo trudne do interpretacji. Jedną z nich jest brak odpowiedników przeprowadzonych badań ilościowych w literaturze, poza bardzo ogólnymi stwierdzeniami, wskazującymi na zaburzenia ekologiczne w chorobie /78,108,119/, natomiast drugą stanowi, wspomniana poprzednio, słaba powtarzalność wyników badań drobnoustrojów występujących w małych liczbach. Trzecią przyczyną, mogącą niewątpliwie wpłynąć na skład flory, szczególnie na jej mniej liczne składniki, jest fakt istnienia powtarzających się, wielogodzinnych kontaktów pomiędzy badanymi osobami z trzech grup: zdrowych dzieci uczących się w jednej szkole, dorosłych chorych hospitalizowanych na jednym oddziale, oraz dorosłych zdrowych pracujących w jednej instytucji. W obrębie takich pół-zamkniętych populacji dochodzi do nieustannej wymiany flory i ustabilizowania się na skórze pewnych, składników rzadko występujących drobnoustrojów np. paciorkowców /32/, gronkowca złocistego /133/, czy pałeczek Gram-ujemnych /53,65/. Wynika stąd konieczność zachowania dużej powściągliwości w interpretacji stwierdzonych różnic, nawet wykazujących istotności statystyczne. Zatem przy porównywaniu różnic w obrazie flory, zależnych od choroby, na uwagę zasługuje stwierdzone częstsze występowanie PA na skórze przedramienia chorych dzieci. Natomiast można/y doszukiwać

się odwrotnych tendencji w zakresie PAV i PG. Starając się wytłumaczyć to zjawisko, zaobserwowano, że podwyższone liczby PA wpływały na sumę beztlenowców znajdowanych na skórze i śluzówkach osób chorych. Nasuwa się tu skojarzenie z wynikami badań nad różnicami we wrażliwości poszczególnych gatunków *Propionibacterium* na kwasy tłuszczowe, opublikowanymi przez Ko i współpracowników /68/. Istniałaby zatem możliwość bezpośredniego związku pomiędzy zaburzeniami metabolizmu kwasów tłuszczowych w cukrzycy, a gęstością populacji *Propionibacterium*. Jak już wspomniano na wstępie, w cukrzycy eksperymentalnej zmniejsza się aktywność $\Delta 6$ i $\Delta 9$ desaturaz, enzymów kontrolujących syntezę kwasu linolenowego i jego homologów /kwasu linolenowego i linoleinowego /106/. To samo zjawisko wykryto w surowicy dzieci cukrzycowych /37/. Co ważniejsze, okazuje się, że poziom insuliny odgrywa dużą rolę w regulacji aktywności gruczołów łojowych /128/. Te pośrednie przesłanki mogą potwierdzać zasadność hipotezy, że niedobór insuliny powoduje zmniejszenie poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych w skórze, a w konsekwencji zwiększenie gęstości populacji PA, bakterii najbardziej wrażliwych na te kwasy spośród maczugowców beztlenowych.

Zupełnie inne zależności ujawniły się w składzie flory dorosłych chorych w porównaniu z grupą kontrolną. U dorosłych chorych zarówno flora tlenowa, co ujawniło się głównie w zakresie BB, jak i beztlenowa, której podstawowym przedstawicielem był PA, była uboższa w porównaniu ze zdrowymi osobami. Zjawisko to dotyczyło zarówno skóry głowy jak i przedramienia. Zjawisko zubożenia ilościowego flory cukrzyków powtórzyło się także w trakcie badań śluzówek jamy ustnej.

Stwierdzono zatem zasadniczą rozbieżność pomiędzy charakterystycznym obrazem flory chorych w wieku dziecięcym, w poró-

wnaniu z chorymi dorosłymi. Trudno byłoby wyciągać z tych rozbieżności jakiegokolwiek ostateczne wnioski przez wykonanie dodatkowych analiz korelacji pomiędzy składem flory, a czynnikami osobniczymi i parametrami określającymi stan kliniczny indywidualnych chorych. Badania takie są przewidziane w przyszłości. W chwili obecnej można tylko przypuszczać, że uaktywnienie czynności łojotwórczej gruczołów łojowych skóry, zachodzące po okresie dojrzewania pod wpływem różnych hormonów, może w znacznym stopniu modyfikować zależność pomiędzy poziomem insuliny, a składem kwasów tłuszczowych łoju skórniego.

Interpretacja zauważonych różnic u dorosłych jest tym trudniejsza, że jedyne dostępne dwie prace z tego zakresu, opierające się zresztą na badaniach jakościowych, podają sprzeczne dane: Somerville i Lancaster-Smith /119/ zauważyli częstsze występowanie tlenowych maczugowców na skórze osób chorych na cukrzycę, natomiast Harples /78/ podała, że wraz z Smithem znalazła znamienne statystycznie różnice w występowaniu dyfteroidów na niekorzyść diabetyków.

Należy jednakże pamiętać o tym, iż poza kwasami tłuszczowymi istnieją inne, równie ważne, czynniki regulujące skład i gęstość flory skóry. Należy do nich wilgotność skóry, która według oceny klinicystów jest wyraźnie mniejsza u osób cierpiących na cukrzycę /125/. Wpływ na ^{wodnienia} wilgotności skóry na stwierdzoną w przedstawionych badaniach różnicę w składzie flory pomiędzy badanymi dziećmi, a dorosłymi chorymi na cukrzycę jest bardzo prawdopodobny, szczególnie biorąc pod uwagę obecność pęczy Grana-ujemnych na skórze dzieci. Drobnoustroje te bowiem występują według wielu autorów, wyłącznie na skórze wilgotnej /4, 65/. Zjawisko to zostało dokładnie przebadane w badaniach nad wpływem zwiększających wilgotność skóry, szczelnych opatrunków

na skład flory /13,65/.

Zwiększeniu liczby pałeczek na skórze wilgotnej zawsze towarzyszył wyprzedzający je wzrost liczby gronkowców i mikrokoków, co przemawiałoby dodatkowo za takim wyjaśnieniem stwierdzonych różnic.

Równie ciekawych wyników dostarczyło porównanie różnic w składzie flory jamy ustnej pomiędzy zdrowymi i chorymi, dziećmi i dorosłymi. Niestety z powodu małej liczebności grup drobnoustrojów trudno jest interpretować różnice zauważone u dzieci. Natomiast u ludzi dorosłych były one o wiele wyraźniejsze i dotyczyły mniejszych liczb AC, a co za tym idzie sumy bakterii beztlenowych, a także NS i "innych" u osób chorych. Niestety nasza wiedza o mechanizmach regulujących skład flory śluzówek policzka jest nadal bardzo niekompletna, nie mówiąc już o wiadomościach dotyczących zmian we florze jamy ustnej u chorych z cukrzycą. Udało się w literaturze odszukać tylko jedno doniesienie na temat zmian w zakresie występowania ziarenkowców Gram-dodatnich w jamie ustnej cukrzyków /108/. Wiadomo także, że istnieją wyraźne różnice w populacjach bakterii beztlenowych zasiedlających kieszonki dziąsłowe u cukrzyków : dominuje u nich *Capnocytophaga* i beztlenowe przecinkowe /92/. Istnieje zatem u chorych na cukrzycę bezpośredni związek pomiędzy składem flory przyzębia, a zwiększoną częstością przyzębicy /59,122/. Znalezione także prace na temat zwiększonej kolonizacji błon śluzowych gardła i nosa chorych na cukrzycę przez różne bakterie patogenne. Jej autorzy wiążą ją z podatnością cukrzyków na bezobjawową bakteriurię /43/. Natomiast nie udało się nam potwierdzić ciekawych obserwacji Tapper -Jonesa i współpracowników /124/ o koloni-

zacji jamy ustnej diabetyków dużymi populacjami *Candida albicans*. W przedstawionych badaniach GD /grzyby drożdżopodobne/ występowały w populacjach liczących po kilka komórek/cm², zarówno u osób zdrowych jak i chorych. Nie można wykluczyć, że nasze wyniki były zaniżone ze względu na zastosowanie jako detergentu Tweenu 80, który jak już wspomniano wpływał obniżająco na liczbę komórek grzybów drożdżopodobnych.

Jedną z dodatkowych analiz, przeprowadzonych w celu wyeliminowania bliżej nieokreślonych, dodatkowych czynników, wpływających na zaburzenia flory, było porównanie jej składu u ludzi dorosłych chorych na cukrzycę przed i po wyrównaniu. Dostarczyła ona dalszych argumentów przemawiających za istnieniem pewnych, charakterystycznych różnic w obrazie flory cukrzyków w porównaniu ze zdrowymi osobami. Poprawa stanu klinicznego cukrzycy kojarzyła się ze wzrostem gęstości flory za wyjątkiem spadku gęstości maczugowców tlenowych na skórze czoła. Tylko ta analiza przemawiała za stwierdzoną już wcześniej, przez Somerville i Lancaster-Smith /119/ podwyższoną u ludzi chorych na cukrzycę gęstość zasiedlania skóry przez CS. Wykryta przez poprzednich autorów /78/ i potwierdzona w naszych badaniach ilościowych, anomalia w składzie flory skóry cukrzyków, wymaga dalszych badań w innych ośrodkach. Gdyby zjawisko to powtórzyło się, zaistniałaby możliwość śledzenia bezpośredniej zależności pomiędzy stanem metabolizmu organizmu cukrzycowego a liczbą drobnoustrojów na skórze. Przy okazji porównywania flory chorych dorosłych na cukrzycę w okresie przed i po wyrównaniu choroby, uwidoczniła się jeszcze jedna różnica, polegająca na pojawieniu się SA na skórze przedramienia dopiero w okresie wyrównania. Prawdopo-

dobnie mieliśmy tu do czynienia z kolonizacją skóry w wyniku nasilonego nosicielstwa nosowego SA w trakcie kilkutygodniowego pobytu w szpitalu. Zjawisko takie było wielokrotnie obserwowane i opisywane, szczególnie w latach 50-tych i 60-tych, w okresie, kiedy nosicielstwo gronkowców było główną przyczyną zakażeń szpitalnych /133/. Aczkolwiek aktualnie dominującą przyczyną tych zakażeń są pałeczki Gram-ujemne, nie należy zapominać o szczególnym zagrożeniu chorych cukrzycowych gronkowcowymi zakażeniami skóry /28,88/.

Na zjawisko podwyższonej częstości nosicielstwa SA u diabetyków zwrócili uwagę Smith i współpracownicy /114/ wiążąc go z podatnością chorych z cukrzycą na zakażenia gronkowcowe. W niewielkim doniesieniu poświęconym florze bakteryjnej ucha zewnętrznego u cukrzyków Salit i współpracownicy /107/ wykazali również częstszą kolonizację tego specyficznego regionu skóry przez SA.

Pośrednik dowodów na udział kwasów tłuszczowych regulacji składu flory dostarczyła także jedna z dodatkowych analiz, polegająca na porównaniu flory skóry i śluzówek u badanych osób^w ciepłych i zimnych porach roku. Wykorzystano tutaj wielokrotne powtarzenie badań u dzieci chorych. Ujawniły się dwie zależności, przy czym jedna z nich, dotycząca występowania AC w jamie ustnej, jest trudna do interpretacji. Natomiast zdecydowane, 10-krotne zwiększenie gęstości PA na skórze przedramienia w zimnych porach roku zasługuje na uwagę. Ma ona niewątpliwie związek z sezonowymi zmianami metabolizmu lipidowego skóry, w których stwierdzono rytmiczne wahania poziomu różnych składników lipidów powierzchniowych, włączając w nie trójglicerydy /92/. Ich poziom był niższy w okresie letnim. Z drugiej strony wiadomo /86,132/, iż poziom trójglicerydów determinuje

liczbą PA na skórze. Istniałaby zatem bezpośrednia korelacja pomiędzy zmniejszonym poziomem trójglicerydów i mniejszą liczbą PA na skórze w okresie letnim. Niestety w dostępnej literaturze nie udało się odnaleźć bardziej szczegółowej analizy odsetkowego składu kwasów tłuszczowych w zależności od pory roku. Tym niemniej są autorzy uważający, że sezonowe zmiany w gospodarce całego ustroju są tak głębokie, że mogą nawet wpływać na przebieg cukrzycy /127/.

Jest rzeczą ciekawą, iż podobnych różnic w zakresie PA nie stwierdzono u zdrowych dzieci. Należy jednak pamiętać, że jedną z najważniejszych różnic w zakresie flory przedramienia był 10-krotnie wyższy poziom PA u dzieci chorych. To umożliwiło analizę statystyczną w zależności od pory roku, w przeciwieństwie do badań grupy dzieci zdrowych gdzie niskie liczby PA nie pozwoliły na przeprowadzenie podobnej analizy. Natomiast cechą charakterystyczną flory skóry dzieci zdrowych była większa gęstość pałeczek Gram-ujemnych /PG-/ . Zjawisko to zostało wykorzystane do przeprowadzenia analizy statystycznej uwzględniającej wahania składu flory w zależności od pory roku. Stwierdzono, podwyższenie liczby pałeczek we wszystkich badanych regionach, występujące właściwie tylko w okresie letnim. Przyczyny tego mogą być różne: ułatwione przenoszenie się pałeczek w okresie letnim, zmniejszone działanie bakteriobójcze lipidów powierzchniowych, a także być może, zmniejszony antagonizm międzybakteryjny skierowany przeciwko pałeczkom. Na znaczenie antagonizmu międzybakteryjnego w utrzymywaniu składu flory zwracało ostatnio uwagę kilku autorów /81, 137/. Innym, ciekawym spostrzeżeniem, stwierdzonym tylko u zdrowych dzieci, było zwiększenie się liczby drobnoustrojów zaliczanych do grupy "inne". Z analizy jakościowej wynika, że były to

głównie pałeczki z rodzaju *Haemophilus*, lepiej namnażające się w jamie ustnej zdrowych dzieci w okresie zimowym. Przyczyny tego zjawiska są bardzo trudne do ustalenia, można to wiązać ze zwiększoną częstością zakażeń błony śluzowej gardła tymi pałeczkami w zimnych porach roku /71/.

Uzyskane wyniki badań porównawczych flory skóry i śluzówek policzka u ludzi chorych na cukrzycę insulino-zależną wobec zdrowych osób, potwierdziły założoną na wstępie na podstawie tylko jakościowych obserwacji dwóch zespołów innych autorów, hipotezę o wpływie zmienionego metabolizmu ogólnoustrojowego w cukrzycy na stosunki ekologiczne zachodzące w mikroflorze ustroju. Jednakże szereg ograniczeń to jest niemożność przebadania licznych grup osób z uwzględnieniem znacznych różnic indywidualnych występujących w przebiegu cukrzycy, a także uwzględnienia wszystkich czynników wewnętrznych i zewnętrznych regulujących skład mikroflory, niewątpliwie wpłynęło na zmniejszenie ostrości różnic w liczbach drobnoustrojów zasiedlających skórę i śluzówki osób należących do porównywanych względem siebie grup. Z drugiej jednak strony zaobserwowane różnice mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych, bardziej zindywidualizowanych badań nad zaburzeniami ekologicznymi przebiegu cukrzycy.

VII. WNIOSKI

1. Zastosowane metody pozwalają na śledzenie ilościowego składu flory skóry i śluzówek policzka przez dłuższy okres czasu z dobrą powtarzalnością, szczególnie w stosunku do stałej flory.
2. Uzyskiwane wyniki badań ilościowych muszą być odnoszone do równoległe prowadzonych kontroli, ze względu na znaczny wpływ używanych roztworów zmywających drobnoustroje ze skóry, na ich przeżywalność.
3. Skład ilościowy flory skóry jest uzależniony od wilgotności i natłuszczenia badanego regionu.
4. Skład jakościowy flory skóry i śluzówek osób chorych i zdrowych nie różni się między sobą.
5. Skład ilościowy flory skóry i śluzówek chorych na cukrzycę odbiega od odpowiedniego mu składu flory ludzi zdrowych:
 - a. u dzieci - w zakresie mączugowców beztlenowych i ogólnie bakterii beztlenowych gęściej zasiedlających skórę przedramienia chorych oraz pałeczek Gram-ujemnych obfitych na czole zdrowych
 - b. u dorosłych - dotyczące ogólnie liczniejszej flory u zdrowych osób na czole, przedramieniu i na śluzówkach, na co składają się zmiany w zakresie *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus species* i *Propionibacterium acnes*.
6. Pory roku wpływają na skład flory skóry i śluzówek osób zdrowych i chorych prawdopodobnie na skutek zmian w metabolizmie łożu skórnoego spowodowanych wahaniami temperatury, wilgotności oraz czynnikami hormonalnymi.
7. Poprawa stanu klinicznego cukrzycy kojarzy się z dyskretnymi zmianami ilościowymi w zakresie mączugowców tlenowych.

VIII. P I S M I E N N I C T W O

1. Altmeier W.A., Culbertson W.R. - Acute non-clostridial crepitant cellulitis.
Surg.Gynec.Obst.,1948,87: 206-210.
2. Aly R., Maibach H.I., Shinefield H.R., Strauss W.G. - Survival of pathogenic microorganisms on skin.
J.Invest.Dermatol.,1972,58: 205-210.
3. Aly R., Maibach H.J., Mandel A., Shinefield H.R. - Factors controlling the survival of Staphylococcus aureus on human skin.
W: Staphylococci and Staphylococcal Diseases Wyd.J.Jeljaszewicz Fischer Stuttgart i New York,1975, str.941-946.
4. Aly R., Maibach H.I. - Aerobic microbial flora of intertriginous skin.
Appl.Environm.Microbiol.,1977,33: 97-100.
5. Aly R., Maibach H.I., Bloom E. - Quantification of anaerobic diphtheroids on the skin.
Acta Dermatovenereol.,1978,58: 501-504.
6. Angielski S., Rogulski J. - Zarys biochemii klinicznej i analitycznej.
PZWL Warszawa 1976.
7. Ariyan S., Halasz N.A. - The incidence of postoperative gram-negative shock in diabetics.
Amer.J.Med.Sci.,1967,254: 808-815.
8. Armitage P. - Metody statystyczne w badaniach medycznych.
PZWL Warszawa 1978.
9. Baird-Parker A.C., Hill L.R., Kloos W.E., Kocur M., Ceding P., Schleifer K.H. - Identification of Staphylococci.
W: Staphylococci and Staphylococcal Diseases Wyd.J.Jeljaszewicz, Fischer, Stuttgart i New York,1975 str.129.
10. Bajaj J.S. - Insulin and metabolism.
Excerpta Medica, Amsterdam,1977.
11. Basta M., Karłowski K., Karczewska E., Heczko P.B. - Analiza zależności składu łożu skórniego od jego właściwości hamujących lub pobudzających wzrost wybranych drobnoustrojów.
Przegl.Epid. /w druku/.
12. Bennion L.J., Grundy S.C. - Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man.
N.Engl.J.Med.,1977,296: 1365-1371.

13. Bibel D.J., Lovell D.J., Sailjanic R.J. - Effects of occlusion upon population dynamics of skin bacteria.
Brit.J.Dermatol., 1975, 95: 607-612.
14. Bierman E.L., Brunzell J.D. - Interrelation of atherosclerosis, abnormal lipid metabolism, and diabetes mellitus.
Diabetes, 1975, 24: 672-678.
15. Binkley G.W. - The skin in diabetes.
W: Diabetes mellitus: Theory and Practice. Wyc. M. Ellenberg i H. Rifkin. McGraw-Hill Book Comp. New York, 1970 str. 780-795.
16. Bloom E., Aly R., Maibach H.I. - Quantitation of skin bacteria. Lethality of the wash solution used to remove bacteria.
Acta Dermatovenereol., 1979, 59: 460-465.
17. Blum L.V., Atagun M. - Diabetes mellitus at the tuberculosis division of Baltimore City Hospitals.
Maryland Med.J., 1963, 12: 10-15.
18. Bollgren J., Winberg J. - The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls.
Acta Paediatr. Scand., 1976, 65: 74-80.
19. Bowen W.H. - Effects of foods on oral bacterial populations in man and animals.
J.Dent. Res., 1970, 49: 1276-1282.
20. Brady J.I., Merlie K.I. - Metabolic and biosynthetic features of lymphocytes from patients with diabetes mellitus.
Brit.J.Hemat., 1970, 19: 193-201.
21. Buczkowska-Szyndler A. - Współistnienie chorób tarczycy z cukrzycą.
Pol.Tyg.Lek., 1974, 29, 20: 831-833.
22. Burket L.W., Sindoni A.J. - Diabetes and the dental patient.
J.Amer.Dent.Ass., 1959, 58: 81-85.
23. Burnett G.W., Scherp H.W., Schuster G.S. - Microbial flora of the oral cavity.
W: Oral Microbiology and Infectious Disease, The Williams & Wilkins Comp. Baltimore, 1976, str. 219-258.
24. Carlsson J., Grahnen H., Jonsson G., Wikner S. - Establishment of Streptococcus sanguis in the mouths of infants.
Arch.Oral.Biol., 1970, 15: 1143-1148.
25. Choraśak T., Rasiewicz W., Słopek S. - Ropne choroby skóry.
PZdL Warszawa 1967.

26. Christy M., Herup J., Bottazzo G.F. - Association between HLA-B8 and autoimmunity in juvenile diabetes mellitus. *Lancet*, 1976, 2: 142-143.
27. Clem W.H., Klebanoff S.J. - Inhibitory effect of saliva on glucose accumulation by *Lactobacillus acidophilus* and role of the lactoperoxidase-thiocyanate system. *J. Bacteriol.*, 1966, 91: 1048-1053.
28. Cluff L.E., Reynolds R.C., Page D.L., Breckenridge J.L. - Staphylococcal bacteremia and altered host resistance. *cyt. 23* 34.
29. Creutzfeldt W., Kobberling J., Neel J.V. - The genetics of diabetes mellitus. Springer Verl., Berlin 1976.
30. Gudworth A.G., Woodrow J.C. - HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet*, 1974, 2: 1153-1158.
31. Czyżyk A., - Cukrzyca
W: Endokrynologia kliniczna, wyd: W. Hartwig.
PZWL, Warszawa 1978.
32. Dajani A.S., Ferrieri P., Warrasaker L.W. - Natural history of impetigo. Etiologic agents and bacterial interactions. *J. Clin. Invest.*, 1972, 51: 2863-2871.
33. Domsch H. - Post-mortem histology of the islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.*, 1974, 50: 544-548.
34. Eck M.G., Wynn J.O., Carter W.J., Fass F.H. - Fatty acid desaturation in experimental diabetes mellitus. *Diabetes*, 1979, 28: 479-483.
35. Evans C.A. - Persistent individual differences in the bacterial flora of the skin of the forehead: numbers of *Propionibacteria*. *J. Invest. Dermatol.*, 1973, 64: 42-46.
36. Evans C.A., Stevens R.J. - Differential quantitation of surface and subsurface bacteria of normal skin by combined use of the cotton swab and scrub methods. *J. Clin. Microbiol.*, 1976, 3: 576-581.
37. Ewald U., Gustafsson I.B., Tuveso T., Vessby B. - Fatty acid composition of serum lipids in diabetic children and their matched healthy controls. *Uppsala J. Med. Sci.*, 1982, 87: 111-117.

38. Facklam R.R. - Physiological differentiation of viridans Streptococci.
J.Clin.Microbiol., 1977, 5: 184-201.
39. Fildes P. - A new medium for the growth of H.influenzae.
Brit.J.Exp.Pathol., 1920, 1: 129-130.
40. Finestone A.J., Boorujy S.R. - Diabetes mellitus and periodontal disease.
Diabetes, 1967, 16: 336-340.
41. Fusaro R.M., Goetz F.C. - Common cutaneous manifestations and problems of diabetes mellitus.
Postgraduate Med., 1971, 49: 84-90.
42. Galbraith H., Miller, T.B., Paton A.M., Thompson J.K. - Antibacterial activity of long chain fatty acids and the reversal with calcium, magnesium, ergocalciferol and cholesterol.
J.Appl.Bact., 1971, 34: 803-813.
43. Galinowski J., Semetkowska E., Szponar M., Hebanowski M. - Podatność na kolonizację bakteryjną gardła i nosa chorych na cukrzycę z bakteriurią bezobjawową.
Pol.Tyg.Lek., 1983, 38: 321-324.
44. Gass J.D. - Acute orbital mucormycosis
Arch.Ophthalmol., 1961, 65: 214-216.
45. Gelich J.E. i wsp. - Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in diabetes mellitus.
New Engl.J.Med., 1974, 291 : 544-551.
46. Gibbons R.J., Banhart S.B. - Synthesis of extracellular dextran by cariogenic bacteria and its presence in human dental plaque.
Arch.Oral.Biol., 1967, 12 : 11-17.
47. Gibbons R.J. - Ecology and cariogenic potential of oral Streptococci. W: Streptococci and Streptococcal diseases.
Wyd.Wannamaker L.W., Matsen J.M.
Academic Press, New York, 1972 str. 371-376.
48. Gilgor R.S., Lazarus G.S. - Skin manifestations of diabetes mellitus. W: Diabetes Mellitus, Volume V.
Wyd: H.Rifkin i P.Raskin.
Brady Comp.Bowie, Maryland, 1981, str. 313-321.
49. Golub L.M., Nicoll G.A., Iacone V.J., Ramamurthy N.S. - In vivo crevicular leukocyte response to a chemotactic challenge: inhibition by experimental diabetes.
Infect.Immun., 1982, 37 : 1013-1020.

50. Gould J.C. - The general ecology of the microflora of the body. W: Host Resistance to Commensal Bacteria
wyd. Macphée T. Churchill Livingstone London, 1972, str. 14-19.
51. Guggenheim B. - Streptococci of dental plaques.
Caries Res., 1968, 2: 147-151.
52. Hartmanⁿ A.A. - Staphylococci of the normal human skin flora
Variety in biotypes and antybiograms without direct
correlations.
Arch. Dermatol. Res., 1978, 261: 295-302.
53. Hartmann A.A. - Waschverbot und Verhalten der Hautflora
Quantitative und qualitative Untersuchungen der aeroben
Hautflora.
Arch. Dermatol. Res., 1978, 263 : 105-114.
54. Heczko P.B., Kasprończ A., Kucharczyk J. - Badania nad
nosicielstwem gronkowca złocistego. Wrażliwość różnych
przedstawicieli flory przedstonka nosa ludzkiego na
wolne kwasy tłuszczowe.
Med. Dośw. Mikrobiol., 1971, 23: 205-210.
55. Heczko P.B., Pryjma J., Kasprończ A., Krawiec H. - Influence
of host and parasite factors on the nasal carriage of
Staphylococci. W: Contribution to Microbiology and Immuno-
logy vol. I. Staphylococci and Staphylococcal Infections,
Wyd. J. Jeljaszewicz, Karger, Basel, 1973, str. 581-594.
56. Heczko P.B., Kasprończ A. - Epidemiological and ecological
studies on mechanisms of staphylococcal carriage.
W: Staphylococci and Staphylococcal Diseases. Wyd. J. Jelja-
szewicz, Fischer, Stuttgart i New York, 1976, str. 935-940.
57. Heczko P.B., Latticken R., Hryniewicz W., Neugebauer M.,
Pulverer G. - Susceptibility of Staphylococcus aureus and
Group A, B, C, and G Streptococci to free fatty acids.
J. Clin. Microbiol., 1979, 9: 333-335.
58. Hoeffler U., Ko H.L., Pulverer G. - Serotyping of Propioni-
bacterium acnes and related microbial species.
FEMS Microbiol. Lett., 1977, 2 : 5-9.
59. Johnson J.E. - Infection and diabetes.
W Diabetes Mellitus: Theory and Practice. Wyd. W. Ellenberg
i H. Rifkin.
McGraw-Hill Book Comp. New York, 1970, str. 734-745.
60. Kałużewski S. - Unifikacja wybranych metod diagnostyki
bakteriologicznej.
Wydawnictwa Metodyczne PZH Bakteriologia, Warszawa, 1982.

61. Kashket S., Donaldson C.G. - Saliva-induced aggregation of oral Streptococci.
J.Bacteriol., 1972, 112: 1127-1133.
62. Kasprowiez A., Heczko P.B., Kłosiński A., Bulanda M. - Mikrobiologiczna kontrola zmian trądzika młodzieńczego. Postępy Mikrob., 1980, 49: 39-44.
63. Kishishita M., Ushijima T., Ozaki Y., Ito Y. - New medium for isolating propionibacteria and its application to assay of normal flora of human facial skin. Appl. Environ. Microbiol., 1980, 40: 1100-1103.
64. Klainer A.S., Beisel W.R. - Opportunistic infection: a review. Am. J. Med. Sci., 1969, 6: 431-456.
65. Kligman A.M., Leyden J.J., McGinley K.J. - Bacteriology. J. Invest. Dermatol., 1976, 67: 160-169.
66. Kloos, W.E., Schleifer K.H. - Simplified scheme for routine identification of human Staphylococcus species. J. Clin. Microbiol., 1975, 1: 82-88.
67. Kloos, E.E., Musselwhite H.S., Zimmerman R.J. - A Comparison of the distribution of Staphylococcus species on human and animal skin. W: Staphylococci and Staphylococcal Diseases. Wyd. J. Jeljaszewicz, Fischer, Stuttgart New York, 1975, str. 967-974.
68. Ko H.L., Heczko P.B., Pulverer G. - Differential susceptibility of Propionibacterium acnes, P. granulosum and P. avidum to free fatty acids. J. Invest. Dermatol., 1978, 71: 363-366.
69. Kodicek E., Worden A.N. - The effect of unsaturated fatty acids on Lactobacillus helveticus and other Gram-positive microorganisms. Biochem. J., 1945, 39: 78-85.
70. Krichevsky N.I., Howell A., Kim S. - Levan formation by odontomyces viscosus. J. Dent. Res., 1969, 48: 938-944.
71. Larsen S.J., Kucera J.C., Brunken J.M. - Nasopharyngeal carriage of antibiotic resistant Haemophilus influenzae in healthy children. Pediatrics, 1979, 64: 287-291.
72. Leyden J.J., McGinley K.J., Mills O.H., Kligman A.M. - Age related changes in the resident bacterial flora of the human face. J. Invest. Dermatol., 1979, 65: 379-381.

73. Leyden J.J., McGinley K.J., Mills O.H., Kligman A.M. -
Propionibacterium levels in patients with and without
acne vulgaris.
J. Invest. Dermatol., 1975, 65: 382-384.
74. Lipscomb H., Dobson H.L., Green J.A. - Infection in the
diabetic.
Southern Med. J., 1939, 52: 16-23.
75. Little J.R., Kobayashi G.S. - Bacteriology and infection
of the Diabetic Foot.
W: The Diabetic Foot, Wyd. E. Levin, W. O'Neal The C.V. Mosby
Comp. Saint Louis, 1977 str. 97-107.
76. Louria, D.E. - Deep-seated mycotic infections, allergy
to fungi, and mycotoxins.
New Engl. J. Med., 1967, 277: 1126-1134.
77. Marble A., White H.J., Fernald A.T. - The nature of lowered
resistance to infection in diabetes mellitus.
J. Clin. Invest., 1938, 17: 423-428.
78. Marples M.J. - The ecology of the human skin.
Thomas C.C., Springfield, 1965.
79. Marples R.R. - The effect of hydration on the bacterial
flora of the skin.
W: Bacteria and their role in infection.
Wyd. Maibach H.I., Hildick-Smith G., McGraw-Hill,
New York, 1965, str. 33-41.
80. Marples R.R., Williamson P. - Effects of systemic demethyl-
chlortetracycline on human cutaneous microflora.
Appl. Microbiol., 1969, 18: 228-234.
81. Marsh P.D., Selwyn S. - Studies on antagonism between
human skin bacteria.
J. Med. Microbiol., 1977, 10: 161-169.
82. Mashino P.A., Yamamoto Y., Slots J., Cenco R. - The periodontal
microflora of juvenile diabetics: culture, immunofluores-
cence and serum antibody studies.
J. Periodontol., 1983, 54: 420-430.
83. McCarthy C., Snyder M.L., Parcer R.B. - The indigenous
oral flora of man. I. The newborn to the 1-year old infant.
Arch. Oral. Biol., 1965, 10: 61-66.
84. McGinley K.J., Leyden J.J., Marples R.R., Path M.R.C., Kligman
A.M. - Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff,
dandruff, and seborrheic dermatitis.
J. Invest. Dermatol., 1975, 64: 401-405.

85. McGinley K.J., Webster G.F., Leyden J.J. - Regional variations of cutaneous propionibacteria.
Appl. Environ. Microbiol., 1978, 35: 62-66.
86. McGinley K.J., Webster G.F., Leyden J.J., Ruggieri M.R. - Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of Propionibacterium acnes populations with sebaceous secretion.
J. Clin. Microbiol., 1980, 12: 672-675.
87. Mercuri O., Paluffo R.O., Brenner R.R. - Effect of insulin on the oxidative desaturation of α -linolenic, oleic and palmitic acids.
Lipids, 1967, 2: 284-290.
88. Minchew B.H., Hook E.W., Petersdorf R.G., Johnson J.E., Cluff L.E. - Studies on the epidemiology of staphylococcal infection. VII. Infection in hospital personnel.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1964, 114: 313-319.
89. Molenaar D.M., Palumbo P.J., Wilson W.R., Rirrs, R.E. - Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives.
Diabetes, 1976, 25 /suppl.2/ : 880-883.
90. Montes L.F., Wilborn W.H. - Location of bacterial skin flora.
Br. J. Dermatol., 81, 1969, Suppl. I: 23-26.
91. Munroe J.F., Spipp J.C. - Glucose metabolism in leukocytes from patients with diabetes mellitus, with and without hypercholesteremia.
Diabetes, 1965, 14: 584-591.
92. Nieminen E., Leikola E., Koljonen M., Kiihtala U., Mustakallio K.K. - Quantitative analysis of epidermal lipids by thin-layer chromatography with special reference to seasonal and age variation.
Acta Derm-venereol., 1967, 47: 327-337.
93. Noble W.C. - Observation on the surface flora of the skin and on skin pH.
Br. J. Dermatol., 1968, 80: 279-281.
94. Noble W.C. - Skin carriage of the Micrococcaceae.
J. Clin. Path., 1969, 22: 249-253.
95. Noble W.C., Somerville D.A. - Microbiology of human skin.
Saunders, London, 1974.

95. Parker R.E. - Wprowadzenie do statystyki dla biologów.
PWN Warszawa 1978.
97. Peters R.B., Bahn A.N., Barons G. - *Candida albicans* in the
oral cavities of diabetics.
J.Dent.Res., 1966, 45: 771-776.
98. Pillsbury D.M., Rebell G. - The bacterial flora of the skin,
factors influencing the growth of resident and transient
organisms.
J.Invest.Dermatol., 1982, 18: 173-186.
99. Pitcher D.G. - Aerobic cutaneous coryneforms: recent
taxonomic findings.
Brit.J.Dermatol., 1978, 98: 363-370.
100. Price P.B. - The bacteriology of normal skin: a new
quantitative test applied to a study of bacterial flora
and the disinfectant action of mechanical cleansing.
J.Infect.Dis., 1938, 63: 301-318.
101. Pulverer G., Ko H.L. - Fermentative and serological studies
on *Propionibacterium acnes*.
Appl.Microbiol., 1973, 25: 222-229.
102. Randjandiche M. - Fréquence de *Pityrosporum* () ovale
dans l'oreille humaine.
Dermatologia, 1975, 151: 100-103.
103. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. -
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity
and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet, 1963, 1: 785-789.
104. Renner F., Pavelka M., Schernthaner G., Gangl A. - Biochemischer
und mikromorphologischer Nachweis von Lipiden in der
Dünndarmschleimhaut von Patienten mit Diabetes mellitus.
Klin.Wachr., 1981, 59: 561-565.
105. Ridley M. - Perineal carriage of *Staphylococcus aureus*.
Br.Med.J., 1959, 1: 270-273.
106. Risom T., Johnson S., Hill E.G., Holman T. - Effects of
experimental diabetes on the essential fatty acid -deficient
rat.
J.Lab.Clin.Med., 1981, 98: 764-775.
107. Salit I.E., Miller B., Smith J.A., Wignore M. - Bacterial flora
of the external canal in diabetics and non-diabetics.
Laryngoscope, 1982, 92: 672-673.

108. Sanchez-Cordero S., Hoffman H., Stahl S.S. - Occurrence of Staphylococcus in periodontal pockets of diabetic and nondiabetic adults.
J.Periodontol., 1979, 50: 109-113.
109. Savin J.A. - Bacterial infections in diabetes mellitus.
Brit.J.Dermatol., 1974, 91: 481-484.
110. Schneierson S.S. - Diabetes and infection.
New York J.Med., 1962, 62: 676-689.
111. Shaw C.M., Smith J.A., Mc Bride M.E., Duncan W.C. - An evaluation of techniques for sampling skin flora.
J.Invest.Dermatol., 1970, 54: 160-163.
112. Shinesfield H.R., Rible J.C., Richenwald H.F., Boris M., Sutherland J.M. - Bacterial interference in skin.
W: Bacteria and their role in infection.
Wyd.Malbach H.I., Hildich-Smith C., Mc Graw Hill New York, 1965, str.444-455.
113. Slooff W.Ch. - Pityrosporum.
W: The Yeasts, Wyd.J.Lodder, North-Holland Publishing Company, Amsterdam-London, 1970 str.1167-1185.
114. Smith J.A., O'Connor, J.J., Willis A.T. - Nasal carriage of Staphylococcus aureus in diabetes mellitus.
Lancet, 1966, 2: 776-777.
115. Smith R.F. - A medium for the study of the ecology of human cutaneous diphtheroids.
J.Gen.Microbiol., 1969, 57: 411-417.
116. Socransky S.S., Manganiello S.D. - The oral microbiota of man from birth to senility.
J.Periodontol., 1971, 42: 485-496.
117. Somerville D.A. - The effect of age on the normal bacterial flora of the skin.
Br.J.Dermatol., 1969, 81, Suppl.I : 14-22.
118. Somerville D.A. - The microbiology of the cutaneous diphtheroides
Brit.J.Dermatol., 1972, 86, suppl.8 : 16-20.
119. Somerville D.A., Lancaster-Smith M. - The aerobic cutaneous microflora of diabetic subjects.
Brit.J.Dermatol., 1973, 89: 395-400.
120. Sönksen P.H., Srivastava M.C., Tompkins C.W. - Growth hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus.
Lancet, 1972, 2: 155-159.

121. Sourek J., Hudac A. - Biotyping and serotyping of *Propionibacterium acnes* strains isolated from different diagnostic materials.
Zbl.Bakt.Hyg., I Abt-A, 1976, 235: 494-499.
122. Sussman K.E. - Infections in the diabetic.
W: Juvenile-type diabetes and its complications.
Wyd. Sussman K.E., Marble A., C.C. Thomas, Springfield, 1971: str. 165-182.
123. Tanaka Y., Ando S. - Increased stearate formation by chain elongation in streptozotocin diabetic mice: compensation for decreased de novo fatty acid synthesis.
Biomed. Res., 1981, 2: 404-412.
124. Tapper-Jones L.M., Aldred M.J., Walker D.M., Hayes T.M. - Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics.
J. Clin. Path., 1981, 34: 706-711.
125. Taton J. - Diabetologia kliniczna.
PZWL Warszawa 1979.
126. Taylor K.W. - Pathogenesis of diabetes.
J. Clin. Path., 1969, Suppl. 2, 22: 76-85.
127. Thorp J.M. - Effects of seasonal variation on lipid metabolism in animals and man.
Biochem. Soc. Symp., No. 12. The Control of Lipid Metabolism, AC Press, 1963.
128. Toh Y.C. - Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of the sebaceous glands in rats.
Endokrynologia, 1982, 80: 56-59.
129. Uden N., Buckley H. - *Candida*. W: The Yeasts, Wyd: J. Lodder, North-Holland Publishing Company, Amsterdam-London, 1970, str. 893-1087.
130. Uden N., Vidal-Leiria M. - *Torulopsis*. W: The Yeasts, Wyd. J. Lodder, North-Holland Publishing Company, Amsterdam-London, 1970 str. 1235-1306.
131. Warren S., LeCompte P., Legg M. - Diabetes and infection.
W: The Pathology of Diabetes mellitus.
Wyd. Warren, S., LeCompte P., Legg M., Lea and Febiger, Philadelphia, 1966 str. 167-177.
132. Webster G.F., Ruggieri M.R., McGinley K.J. - Correlation of *Propionibacterium acnes* populations with the presence of triglycerides on nonhuman skin.
Appl. Environ. Microbiol., 1981, 41: 1269-1270.

133. Williams R.E.O. - Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance.
Bacterial Rev., 1963, 27: 56-71.
134. Williams R.E.O. - *Staphylococcus aureus* on the skin.
Br.J.Dermatol., 1969, 81, suppl.I: 33-36.
135. Williamson P., Kligman A.M. - A new method for quantitative investigation of cutaneous bacteria.
J.Invest.Dermatol., 1965, 45: 498-503.
136. Wills, M.R., Reece M.W. - Non-clostridial gas infections in diabetes mellitus.
Brit.Med.J., 1960, 21: 566-572.
137. Wright P., Terry C.S. - Antagonism within populations of microorganisms from normal human skin.
J.Med.Microbiol., 1961, 14: 271-278.

TABELA 1. PROCENTOWY SKŁAD DROBNOUSTROJÓW POSZCZEGÓLNYCH REGIONÓW JAMY USTNEJ CZŁOWIEKA DOROSŁEGO

	KIESZONKA DZIĄSŁOWA	PLYTKA NAZĘBNA	JĘZYK	ŚLINA
GRAM DODATNIE ZIARENKOWCE	28,8	28,2	44,8	46,2
STREPTOCOCCI	27,1	27,9	38,3	41,0
S. SALIVARIUS	N.D.	N.D.	8,2	4,6
ENTEROCOCCI	7,2	N.D.	N.D.	1,3
STAPHYLOCOCCI	1,7	0,3	6,5	4,0
GRAM DODATNIE BEZTLENOWE ZIARENKOWCE	7,4	12,6	4,2	13,0
GRAM NEGATYWNE ZIARENKOWCE	0,4	0,4	3,4	1,2
GRAM NEGATYWNE BEZTLENOWE ZIARENKOWCE	10,7	6,4	16,0	15,9
GRAM DODATNIE PAŁECZKI	15,3	23,8	13,0	11,8
GRAM DODATNIE BEZTLENOWE PAŁECZKI	20,2	18,4	8,2	4,8
GRAM NEGATYWNE PAŁECZKI	1,2	N.D.	3,2	2,3
GRAM NEGATYWNE BEZTLENOWE PAŁECZKI	16,1	10,4	8,2	4,8
FUSOBACTERIUM	1,9	4,1	0,7	0,3
B. MELANINIGENICUS	4,7	N.D.	0,2	N.D.
V. SPUTORUM	3,8	1,3	2,2	2,1
INNE BACTEROIDES	5,6	4,8	5,1	2,4
SPIROCHETES	1,0	N.D.	N.D.	N.D.

TABELA 2.

PACJENT	BADANE MIEJSCE											DROBNOUSTROJE			
		LD	SOG OS	LD	TL OS	LD	BTL OS	LD	GRZ OS	LD	SA OS	LD	OS	LD	OS
A-48	CZOŁO	6.6×10^2	0.9	6.4×10^2	0.9	5.1	0.8	0	0	1.0×10^1	2.0				
	PRZED- RAMIĘ	5.1×10^1	1.3	4.5×10^1	1.2	5.2	1.4	0	0	0	0				
	JAMA USTNA	2.2×10^4	0.4	2.2×10^4	0.4	0	0	0	0	0	0				
B-56	CZOŁO	5.3×10^2	0.4	3.9×10^2	0.6	6.8×10^1	0.3	0	0	3.5	1.0				
	PRZED- RAMIĘ	6.4×10^1	1.2	5.8×10^1	1.1	6.0	0.9	0	0	0	0				
	JAMA USTNA	3.9×10^4	0.4	3.9×10^4	0.4	0	0	0	0	0	0				
												DROBNOUSTROJE			
		LD	NS OS	LD	PG- OS	LD	AC OS	LD	PA OS	LD	GD OS	LD	OS	LD	OS
A-48	CZOŁO	0	0	0	0	0	0	5.1	0.8	0	0				
	PRZED- RAMIĘ	0	0	0	0	0	0	5.2	1.4	0	0				
	JAMA USTNA	1.2×10^3	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0				
B-56	CZOŁO	0	0	4.7	1.3	0	0	6.8×10^1	0.3	0	0				
	PRZED- RAMIĘ	0	0	1.0×10^1	1.2	0	0	6.0	0.9	0	0				
	JAMA USTNA	1.1×10^4	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0				

TABELA 3. OBRAZ FLORY SKÓRY I JAMY USTNEJ DZIECI ZDROWYCH

GRUPA	BADANE MIEJSCE	DROBNOUSTROJE											
		SOG		TL		BTL		GRZ		SA			
		LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS
	CZOŁO												
ZDROWE		2.6x10 ³	1.3	1.3x10 ³	1.2	3.0		1.8	1.3	0.5	4.5		1.3
CHORE		9.0x10 ²	1.5	4.3x10 ²	1.4	3.6x10 ¹		1.7	1.2	0.5	3.2		1.2
	PRZEDRAMIĘ												
ZDROWE		1.8x10 ²	1.2	1.2x10 ²	1.2	3.9		1.0	0	0	1.5		0.6
CHORE		3.9x10 ²	1.2	1.8x10 ²	1.3	1.3x10 ¹		1.2	1.2	0.4	2.7		1.1
	JAMA USTNA												
ZDROWE		2.9x10 ⁴	0.6	2.9x10 ⁴	0.6	1.7		0.9	0	0	1.4		0.6
CHORE		1.8x10 ⁴	1.2	2.4x10 ⁴	1.0	5.7		1.5	1.1	0.4	2.1		1.2
		DROBNOUSTROJE											
		NS		PG-		AC		PA		GD			
		LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	OS
	CZOŁO												
ZDROWE		1.0	0.2	3.3	1.1	1.0		0.1	1.3x10 ¹	1.6	1.3		0.5
CHORE		0	0	1.4	0.5	1.1		0.3	3.0x10 ¹	1.7	1.2		0.5
	PRZEDRAMIĘ												
ZDROWE		0	0	4.7	1.0	1.0		0.1	2.8	0.9	0		0
CHORE		1.6	0.7	2.8	1.0	0		0	1.2x10 ¹	1.0	1.2		0.4
	JAMA USTNA												
ZDROWE		1.4x10 ²	1.9	2.0	0.9	1.7		0.9	0	0	0		0
CHORE		1.3x10 ²	1.9	1.8	1.0	4.6		1.4	0	0	1.1		0.4

W PORÓWNANIU Z CHORYMI NA CUKRZYCĘ INSULINO-ZALEŻNĄ

LD	SE	OS	LD	MS	OS	LD	CS	OS	LD	CSL	OS	LD	SV	OS	LD	SF	OS	LD	SP	OS
1.5x10 ²	1.7	3.2	0.9	1.5	0.7	1.4	0.5	1.3	0.4	0	0	1.0	0.2							
9.8x10 ¹	1.6	3.7	1.0	1.8	0.6	1.1	0.3	1.2	0.4	0	0	1.1	0.2							
8.6	1.1	1.1x10 ¹	1.3	2.3	0.9	1.7	0.7	1.3	0.4	0	0	0	0							
1.3x10 ¹	1.2	6.6	1.1	2.1	0.8	1.7	0.7	0	0	0	0	1.0	0.2							
5.1	1.5	6.8	1.4	2.6	1.1	2.0	1.0	6.6x10 ³	1.2	3.4	1.2	1.4	0.7							
5.1	1.5	2.0	1.0	9.5	1.7	3.8	1.5	5.2x10 ³	1.4	1.5	0.8	1.1	0.5							

LD	GDT	OS	LD	SSP	OS	LD	DP	OS	LD	SS	OS	LD	PAV	OS	LD	PG	OS	LD	INNE	OS
0	0	1.1	0.2	0	0	1.9	0.9	1.3	0.6	1.5	1.5	0	0							
0	0	1.4	0.5	1.0	0.1	1.2	0.5	0	0	1.1	0.5	0	0							
0	0	1.9	0.8	0	0	0	0	1.2	0.5	0	0	0	0							
0	0	1.2	0.3	0	0	1.4	0.6	0	0	0	0	0	0							
0	0	2.7x10 ¹	1.8	2.6	1.1	0	0	0	0	0	0	4.2	1.4							
0	0	1.1x10 ¹	1.7	1.6	0.9	0	0	0	0	0	0	4.9	1.3							

TABELA 4. OBRAZ FLORY SKÓRY I JAMY USTNEJ ZDROWYCH DOROSŁYCH

PA	BADANE MIEJSCE	SOG		TL		BTL		DROBNOUSTROJE				OS	
		LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	GRZ	OS	LD		SA
	CZOŁO												
DWI		1.6x10 ⁵	1.0	2.4x10 ⁴	1.0	1.3x10 ⁴	2.0	0		0	1.3		0.7
		ISTOTNA		ISTOTNA		ISTOTNA							
ORZY		1.2x10 ⁴	1.4	4.9x10 ³	1.3	2.7x10 ²	2.2	1.4		0.5	2.1		1.1
	PRZEDRAMIĘ												
OWI		4.4x10 ³	0.9	1.6x10 ³	0.6	2.1x10 ²	1.7	0		0	1.1		0.2
		ISTOTNA		ISTOTNA		ISTOTNA							
ORZY		4.5x10 ²	0.8	3.0x10 ²	0.9	1.1x10 ¹	1.1	1.2		0.5	1.4		0.5
	JAMA USTNA												
OWI		3.3x10 ⁴	0.5	3.0x10 ⁴	0.6	5.9x10 ¹	1.8	0		0	0		0
						ISTOTNA							
ORZY		2.7x10 ⁴	0.7	2.5x10 ⁴	0.7	3.9	1.3	1.9		1.1	1.1		0.3
		NS		PG-		AC			DROBNOUSTROJE				
		LD	OS	LD	OS	LD	OS	LD	PA	OS	LD	GD	OS
	CZOŁO												
OWI		1.5	0.8	1.2	0.3	1.2	0.5	1.1x10 ⁴	2.1	0			0
								ISTOTNA					
ORZY		0	0	2.0	0.9	1.3	0.6	1.4x10 ²	2.2	1.1			0.3
	PRZEDRAMIĘ												
OWI		1.3	0.6	2.6	1.0	1.4	0.7	9.4x10 ¹	1.6	0			0
								ISTOTNA					
ORZY		1.1	0.3	2.1	0.7	1.1	0.3	9.1	1.1	0			0
	JAMA USTNA												
OWI		1.7x10 ³	1.3	3.8	1.3	5.9x10 ¹	1.8	0		0	0		0
		ISTOTNA				ISTOTNA							
ORZY		7.0x10 ¹	1.6	3.6	1.2	3.4	1.2	1.1	0.4	1.9			1.1

LUDZI W PORÓWNANIU Z CHORYMI NA CUKRZYCĘ INSULINO-ZALĘŻNĄ

LD	SE	OS	LD	MS	OS	LD	CS	OS	LD	CSL	OS	LD	SV	OS	LD	SF	OS	LD	SP	OS
1.5x10 ⁴		1.2	7.2		1.5	1.0		1.3	2.8		1.8	1.2		0.5	0		0	0		0
ISTOTNA																				
2.5x10 ³		1.5	3.0		1.1	5.0		1.2	3.2		1.0	1.1		0.3	0		0	0		0
1.1x10 ²		1.0	8.5x10 ¹		1.2	4.8x10 ¹		1.3	5.9		1.0	1.8		0.2	1.1		0.3	1.1		0.3
ISTOTNA				ISTOTNA																
5.6x10 ¹		1.3	5.5		1.0	6.9		1.2	3.1		0.9	1.0		0.1	0		0	0		0
5.2		1.3	1.7		0.8	3.8		1.3	0		0	1.1x10 ⁴		0.8	4.8		1.5	1.5		0.8
3.6		1.2	2.1		1.0	4.9		1.4	1.7		0.9	1.1x10 ⁴		1.1	2.2		1.1	1.2		0.5
LD	GDT	OS	LD	SSP	OS	LD	DP	OS	LD	SS	OS	LD	PAV	OS	LD	PG	OS	LD	INNE	OS
0		0	1.7		0.8	0		0	1.0		0.7	1.2		0.6	0		0	1.2		0.6
1.2		0.4	1.1		0.2	0		0	1.4		0.5	1.5		0.9	1.5		0.9	0		0
0		0	4.3		1.1	0		0	1.3		0.7	2.0		1.1	1.1		0.3	0		0
ISTOTNA																				
1.2		0.5	1.2		0.4	0		0	1.3		0.5	1.2		0.4	0		0	0		0
0		0	6.4x10 ¹		1.8	2.0		1.0	0		0	0		0	0		0	1.1x10 ¹		1.7
																		ISTOTNA		
0		0	1.5x10 ¹		1.7	1.6		0.9	0		0	0		0	0		0	1.9		1.0

TABELA 5. WPŁYW PORY ROKU NA OBRAZ FLORY SKÓRY I JAMY USTNEJ ZDROWYCH DZIECI

FORA ROKU	MIEJSCE BADANIA		MS		DROBNOUSTROJE					
	LD	OS	LD	PG--	LD	OS	LD	OS	INNE	OS
CZOŁO										
CIEPŁA										
</										

W TABELI UWZGLĘDNIONO TYLKO TE SKŁADNIKI FLORY, KTÓRYCH LICZBY W ZNAMIENNYM STOPNIU RÓŻNIŁY SIĘ MIĘDZY SOBĄ

TABELA 6. WPŁYW PORY ROKU NA OBRAZ FLORY SKÓRY I JAMY USTNEJ DZIECI CHORYCH NA CUKRZYCĘ INSULINO-ZALĘŻNĄ

PORA ROKU	MIEJSCE BADANIA				DROBNOUSTROJE			
	LD	AC	OS	LD	PA	OS	LD	BTL
CIEPŁA								
ZIMNA								
PRZEDRAMIĘ								
CIEPŁA				1.5x10 ¹		1.0	1.5x10 ¹	1.0
ZIMNA				ISTOTNA		ISTOTNA		
				2.3x10 ²		1.0	2.3x10 ²	1.0
JAMA USTNA								
CIEPŁA	9.8		1.9				9.8x10 ¹	1.9
		ISTOTNA					ISTOTNA	
ZIMNA	2.6		1.3				2.6	1.3

W TABELI UWZGLĘDNIONO TYLKO TE SKŁADNIKI FLORY, KTÓRYCH LICZBY W ZNAMIENNYM STOPNIU ROŻNIŁY SIĘ MIĘDZY SOBĄ

TABELA 7. WPŁYW STOPNIA WYRÓWNIANIA CUKRZYCY U BADANYCH DOROSŁYCH
CHORYCH NA SKŁAD FLORY SKÓRY I JAMY USTNEJ

GRUPA	MIEJSCE BADANIA	DROBNOUSTROJE				
		LD	SA	OS	LD	OS
CHORZY PRZED WYRÓWNIANIEM CUKRZYCY	PRZEDRAMIE	0		0		
			ISTOTNA			
CHORZY PO WYRÓWNIANIU CUKRZYCY		2.2		0.7		
CHORZY PRZED WYRÓWNIANIEM CUKRZYCY	CZOŁO				1.7x10 ¹	1.6
					ISTOTNA	
CHORZY PO WYRÓWNIANIU CUKRZYCY					2.2	0.7

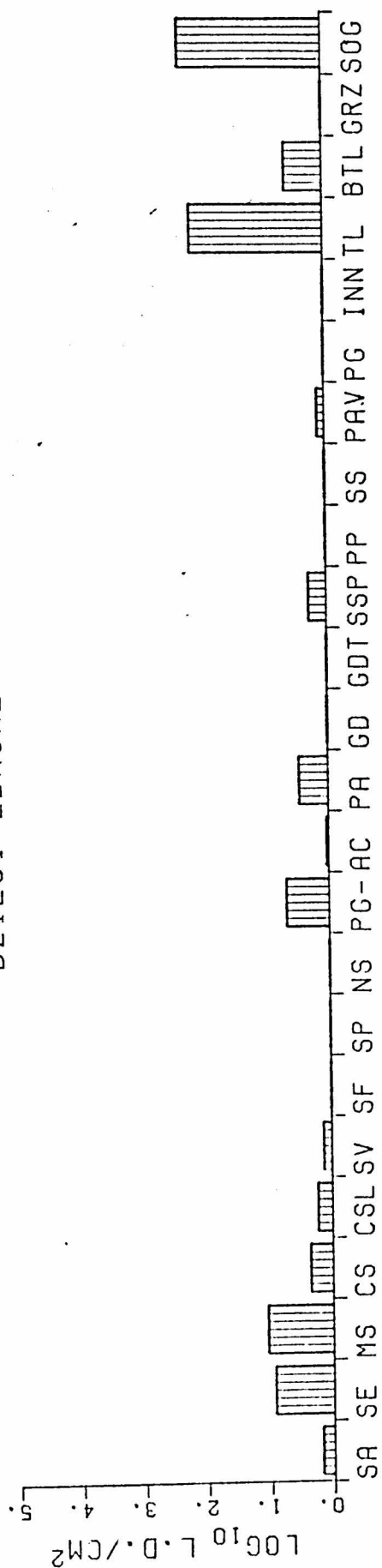
W TABELI UWZGLĘDNIONO TYLKO TE SKŁADNIKI FLORY, KTÓRYCH LICZBY
W ZNAMIENNYM STOPNIU ROŻNIŁY SIĘ MIĘDZY SOBĄ

WYKRES I.

DZIECI CHORO

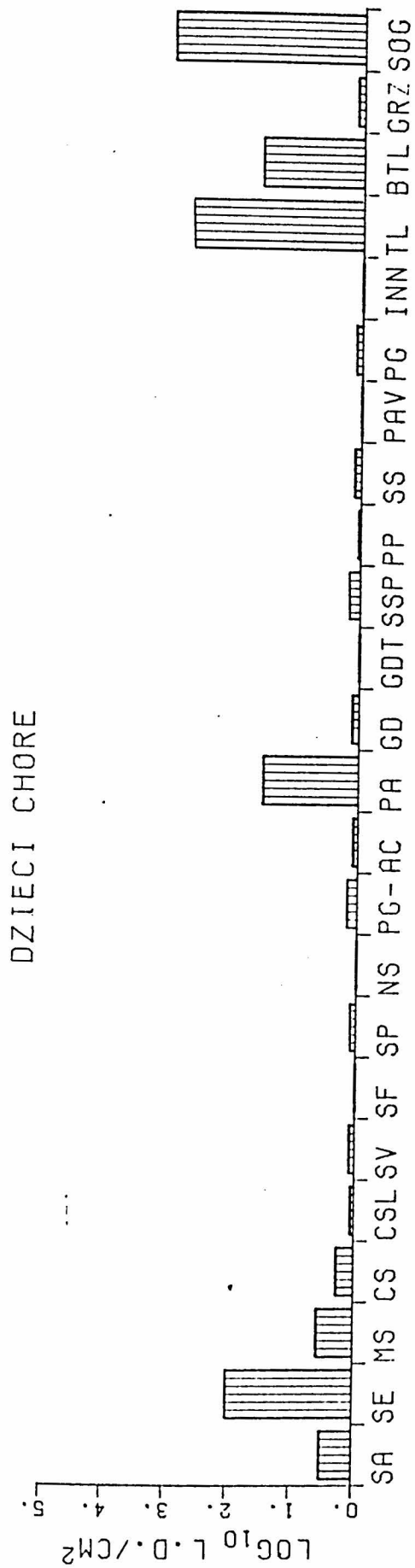


DZIECI ZDROWE



PRZEDRAMIĘ

WYKRES II.



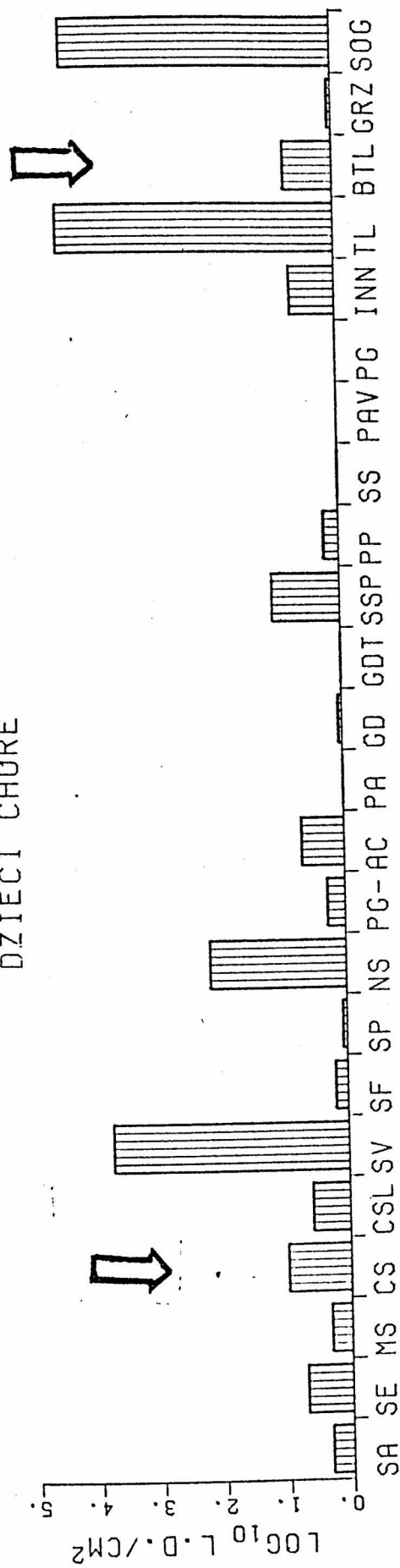
DZIECI ZDROWE



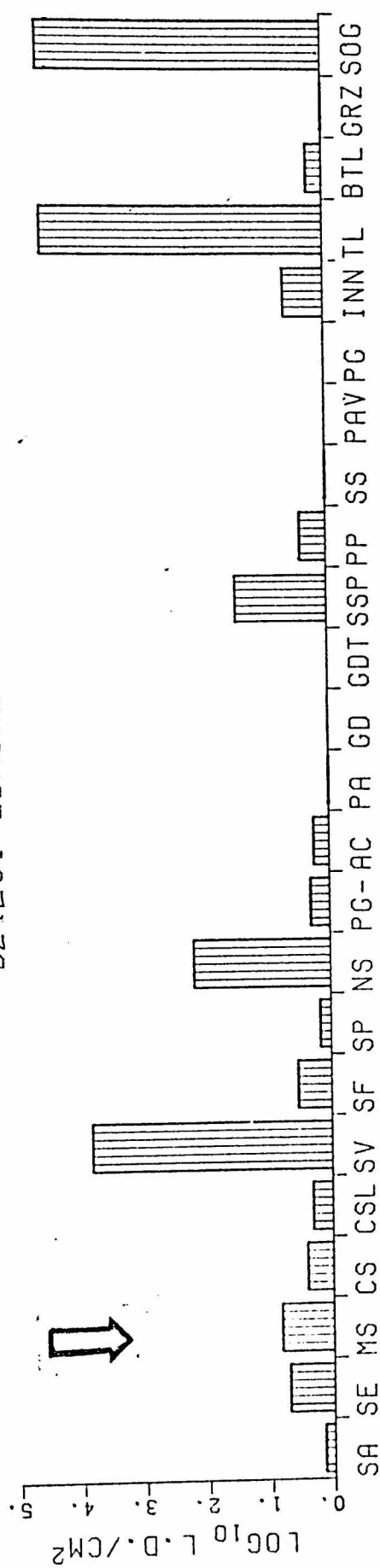
CZOKO

WYKRES III.

DZIECI CHORE



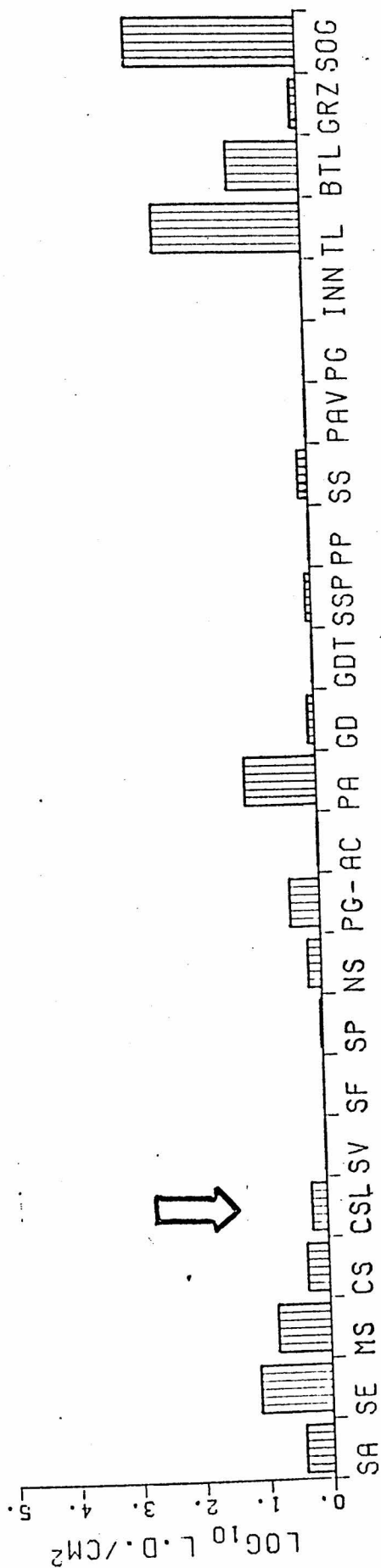
DZIECI ZDROWE



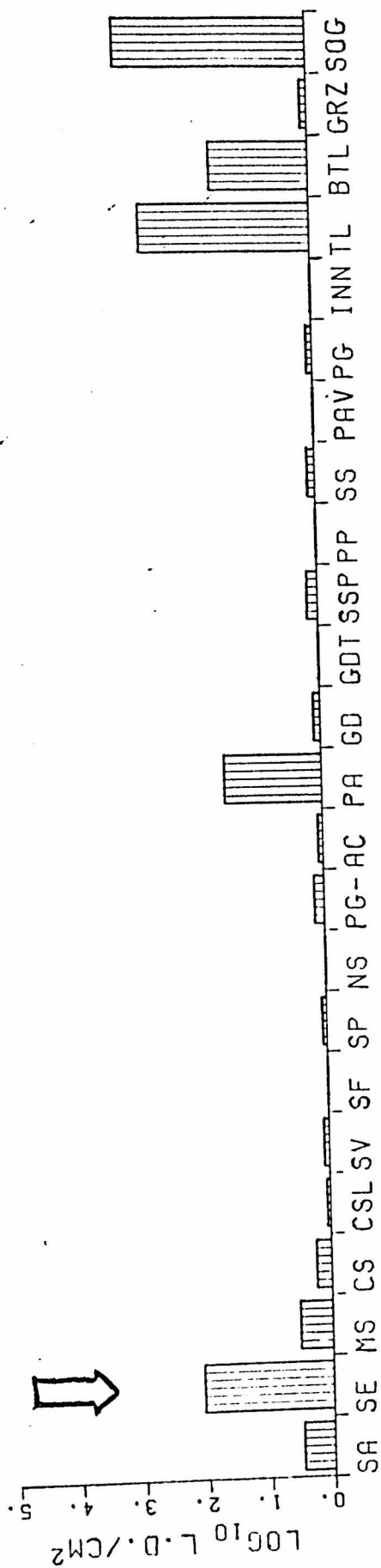
ŚLUZÓWKI

WYKRES IV.

PRZEDRAMIĘ



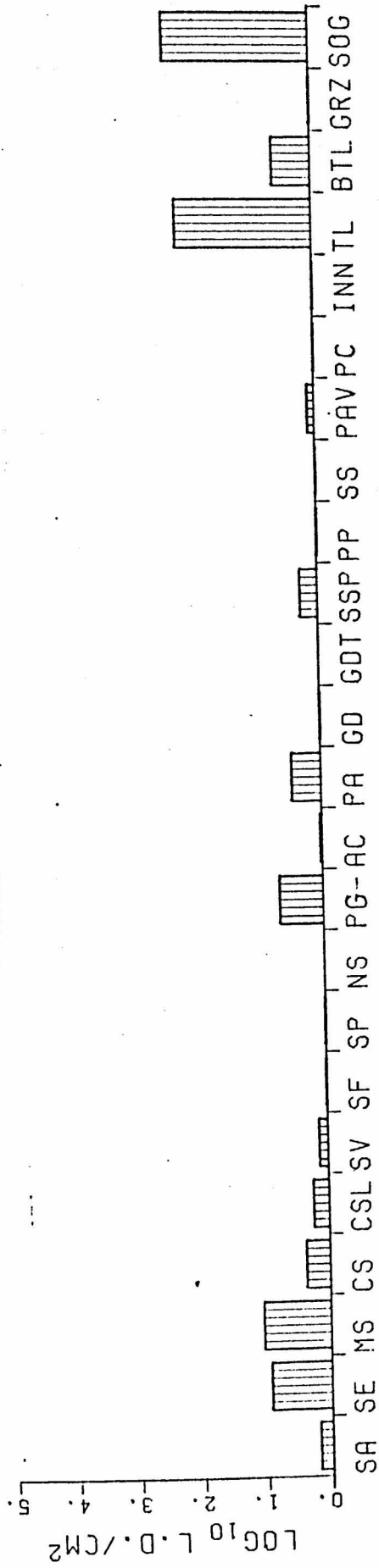
CZOKŁO



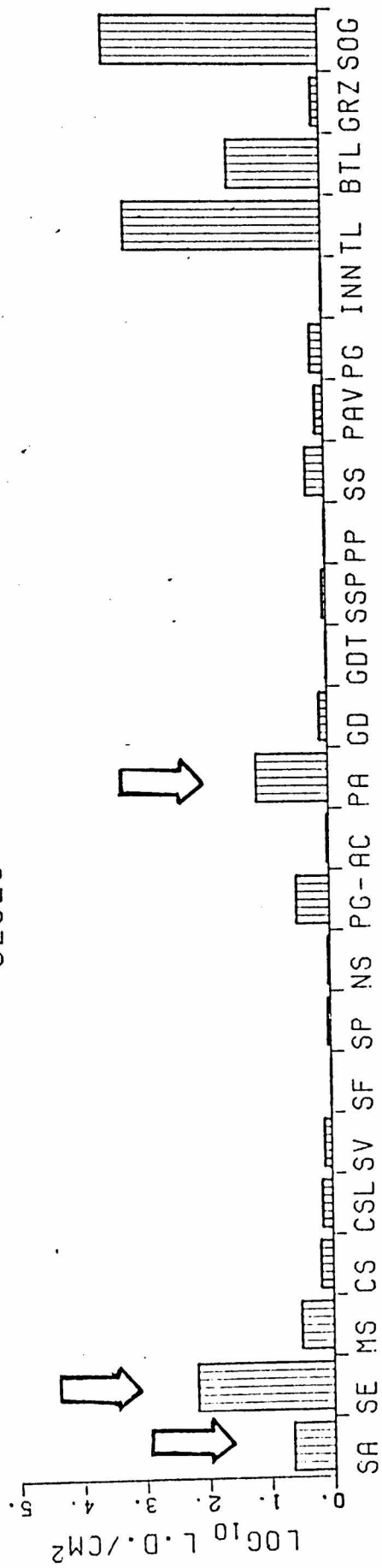
DZIECI CHORE

WYKRES V.

PRZEDRAMIĘ



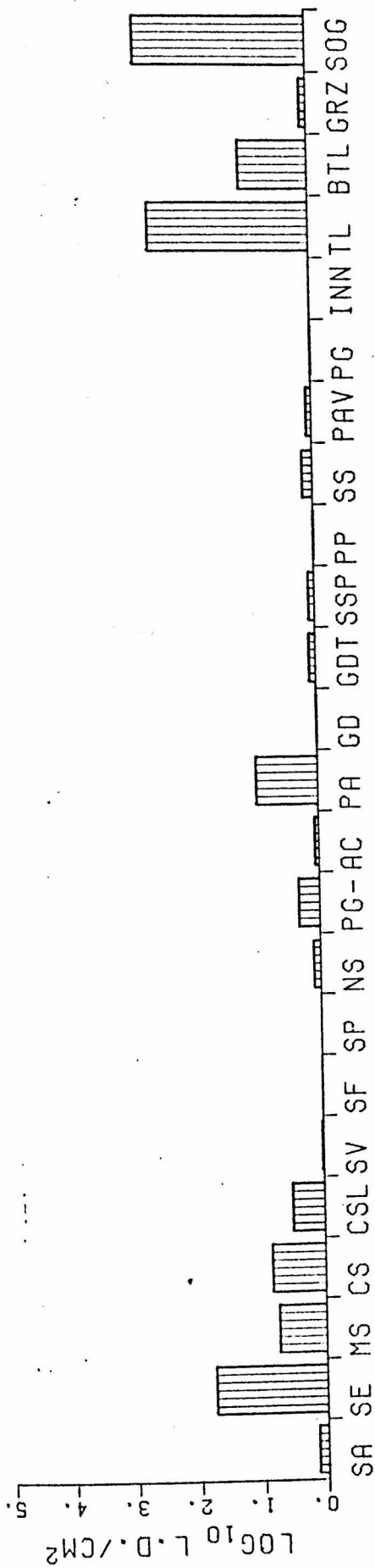
CZOLKO



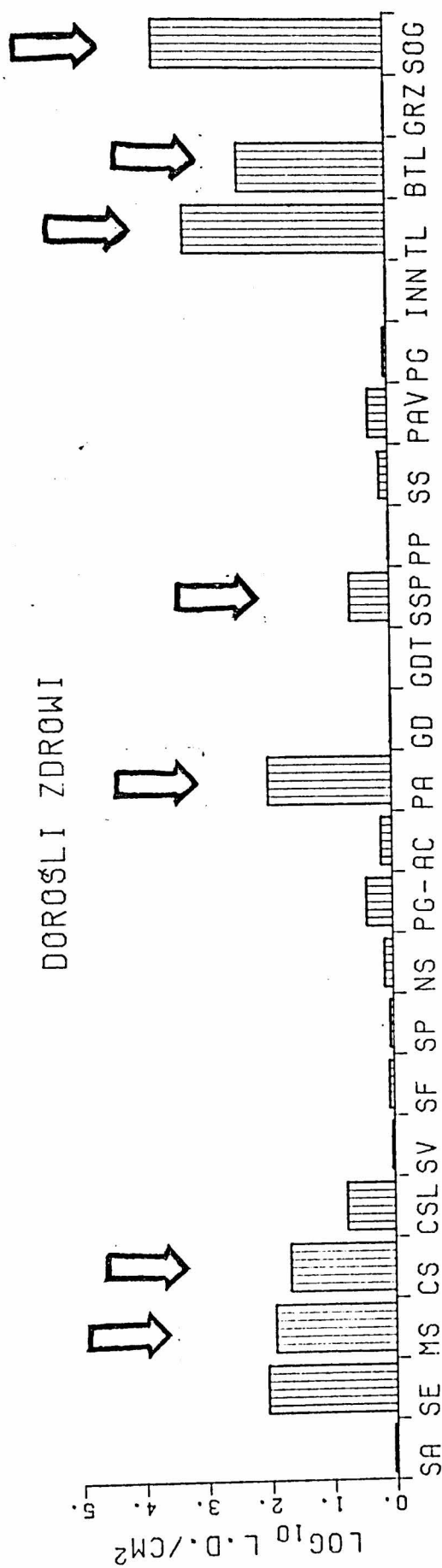
DZIECI ZDROWE

WYKRES VI.

DOROŚLI CHOROZY



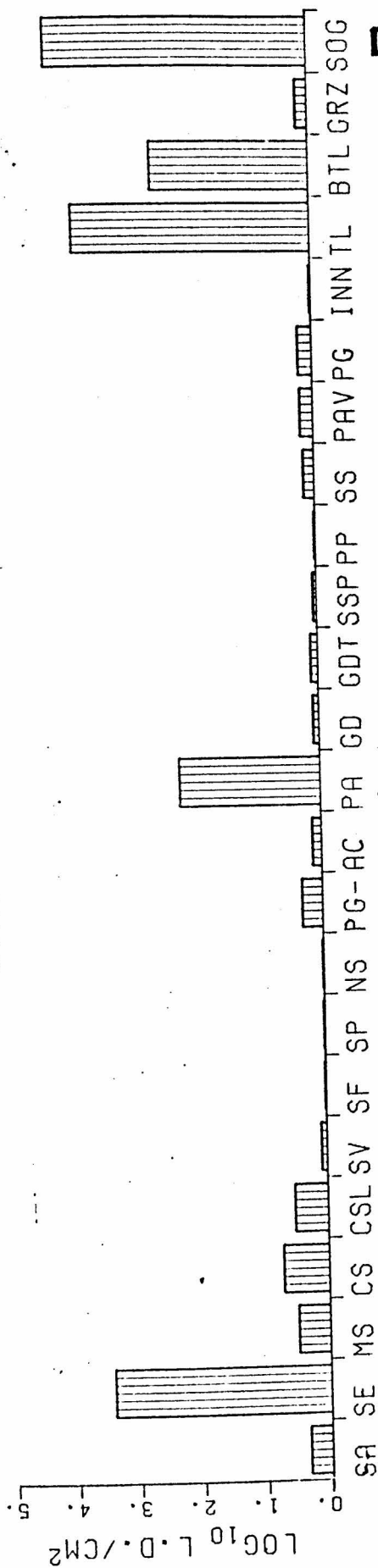
DOROŚLI ZDROWI



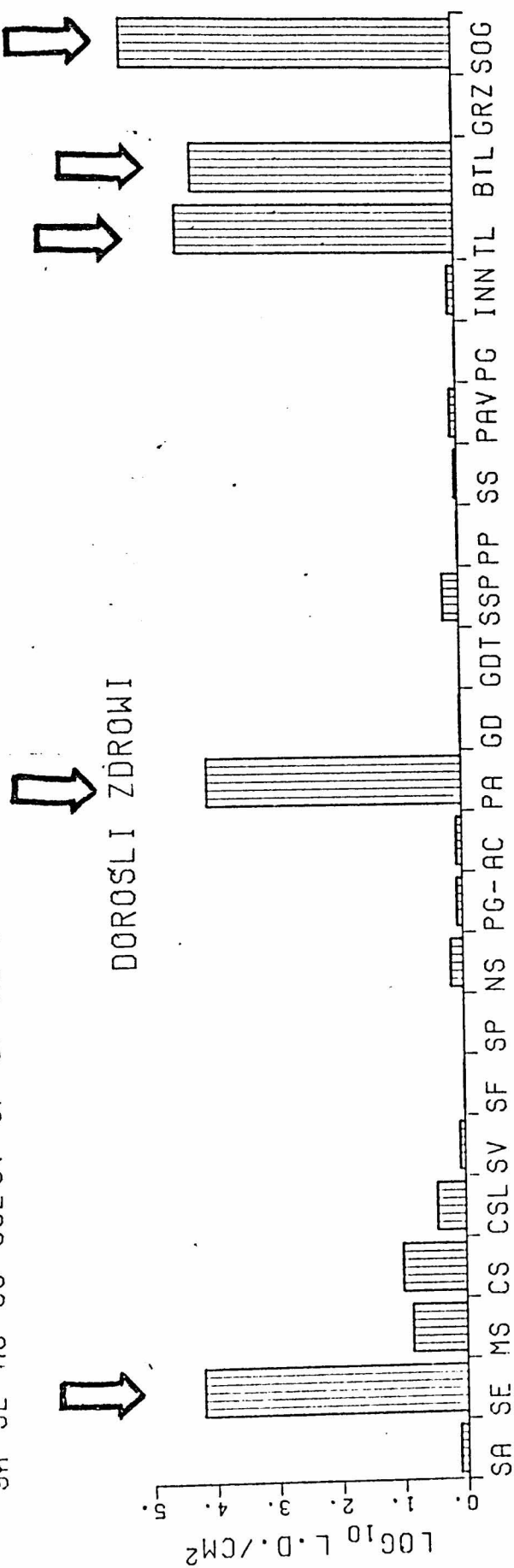
PRZEDRAMIĘ

WYKRES VII.

DOROŚLI CHORZY



DOROŚLI ZDROWI

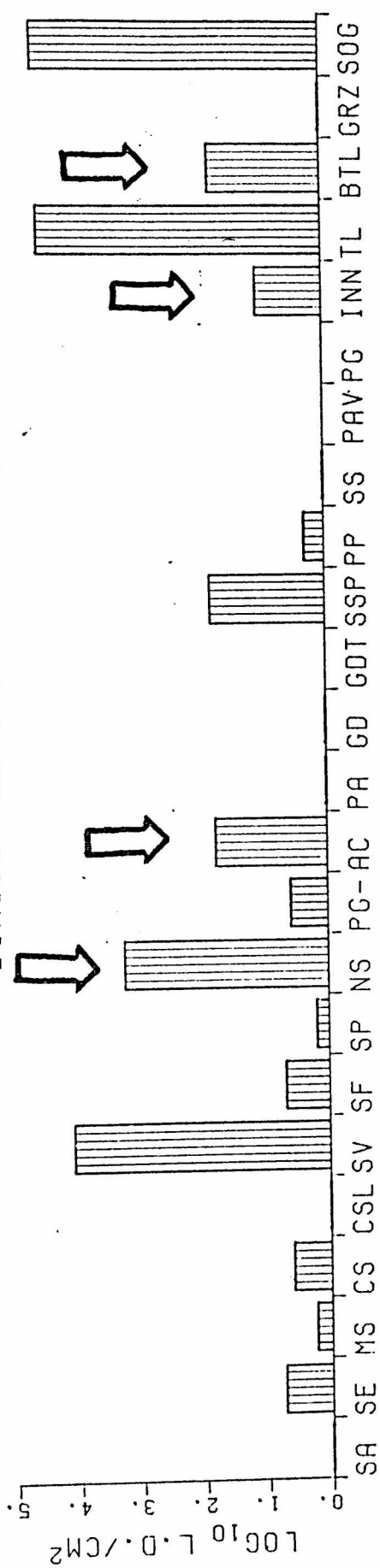


WYKRES VIII.

DOROŚLI CHORZY

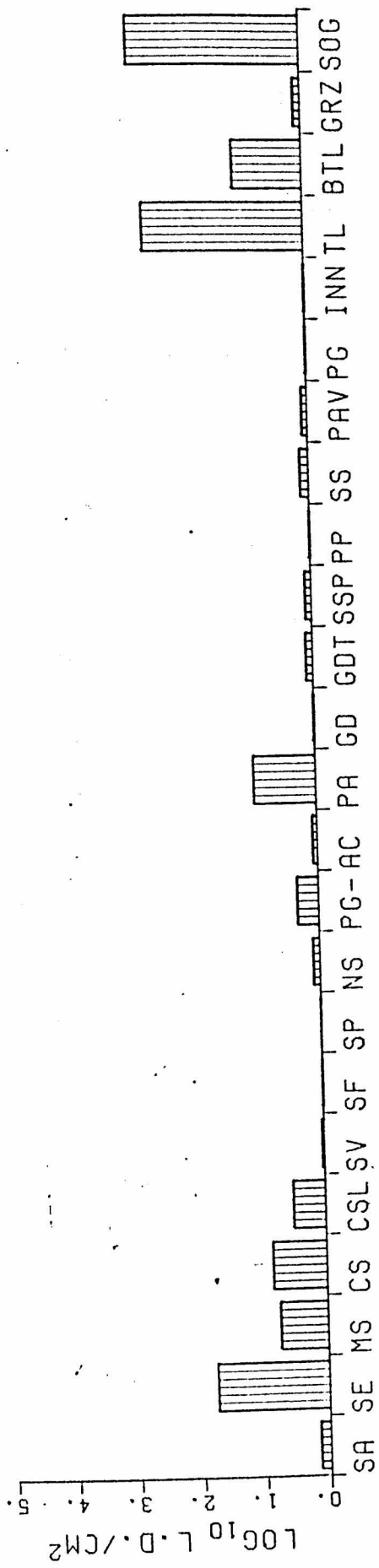


DOROŚLI ZDROWI

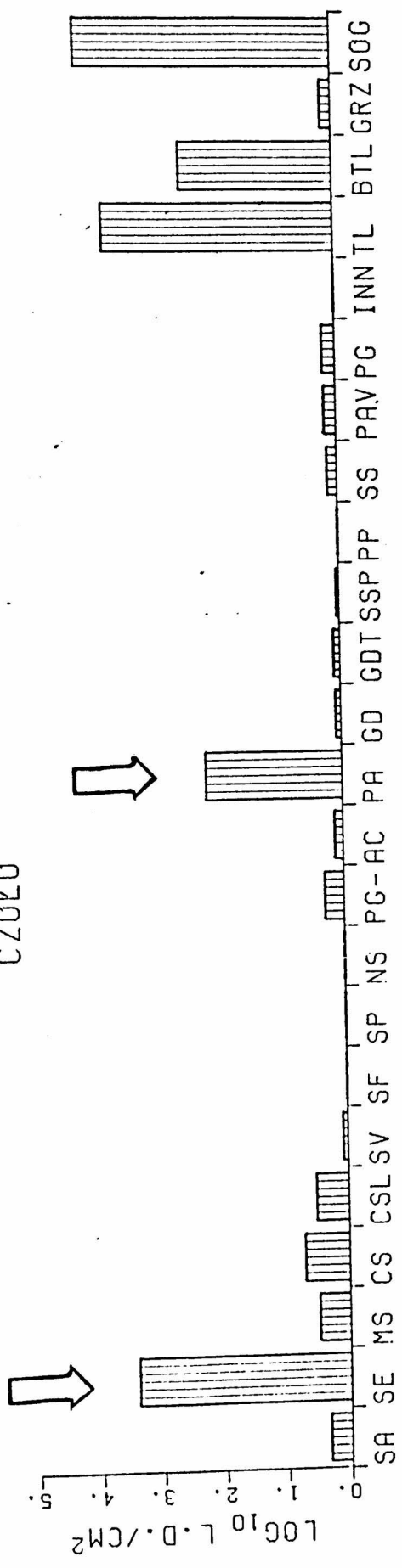


ŚLIZÓWKI

PRZEDRAMIĘ



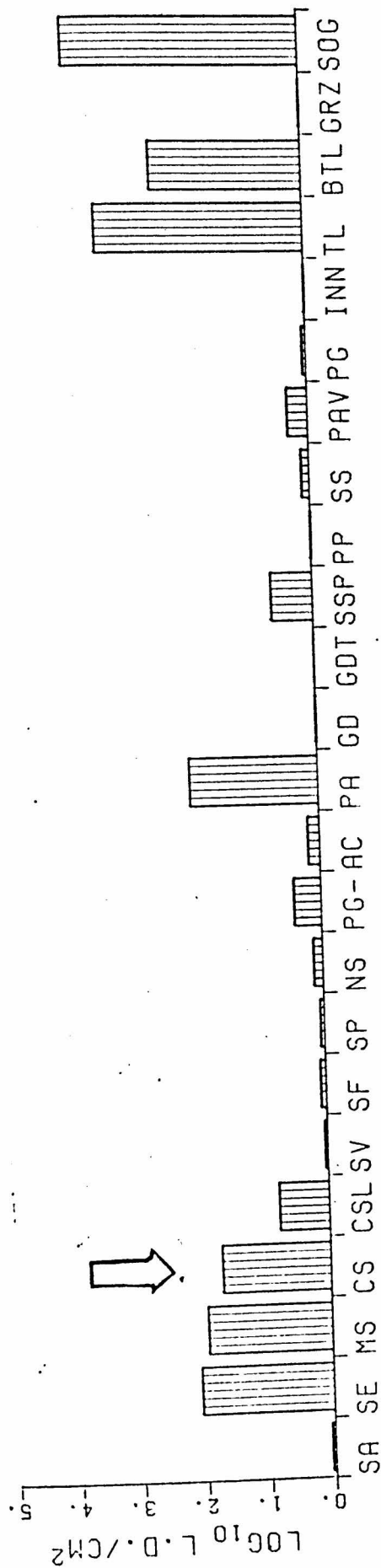
CZOKŁO



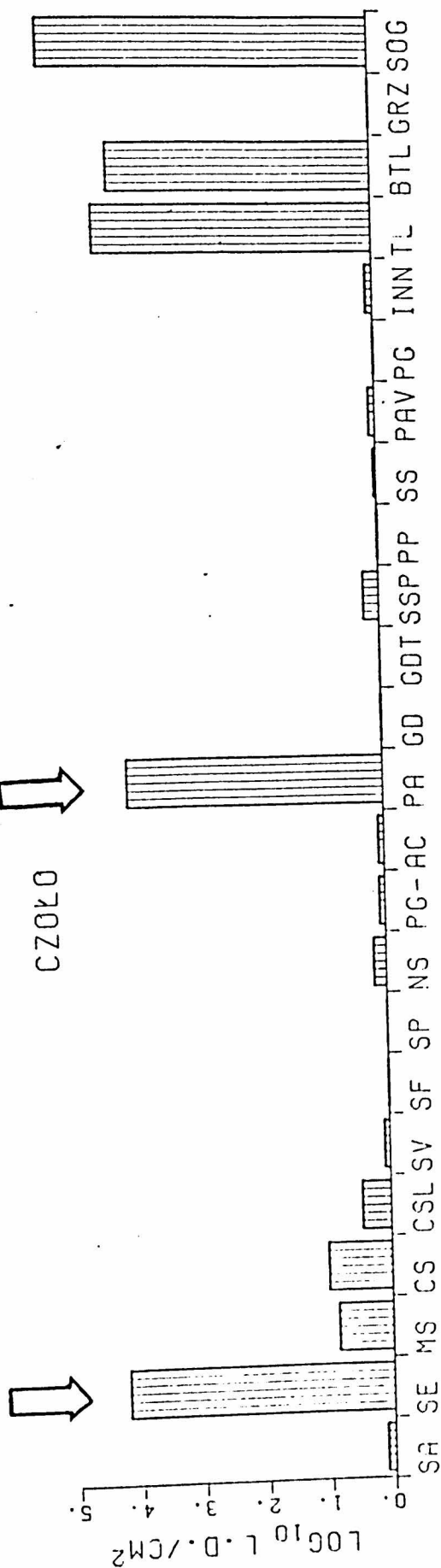
DOROŚLI CHORZY

WYKRES X.

PRZEDRAMIĘ

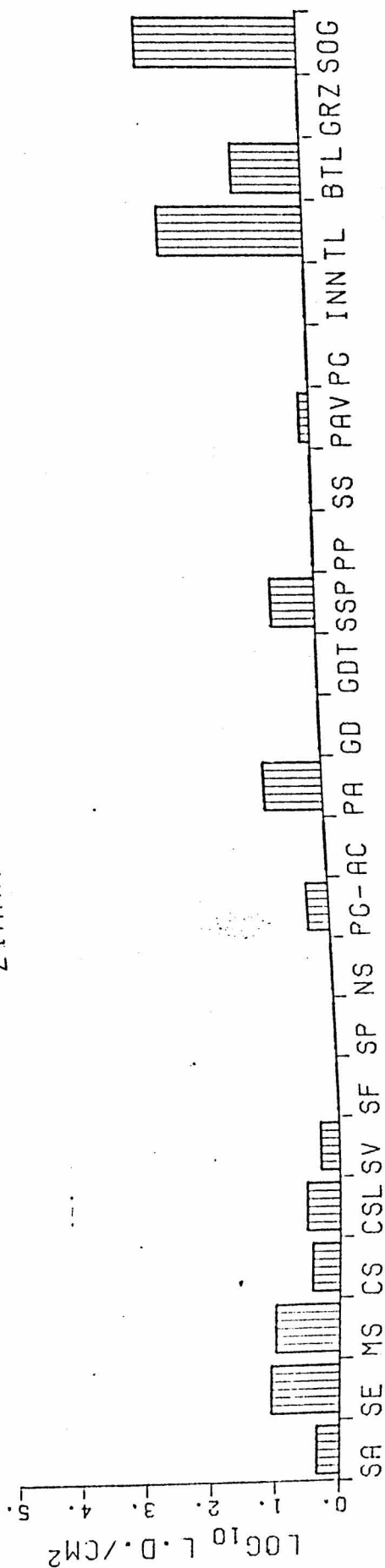


CZŁOŁO



DOROSLI ZDROWI

ZIMNA PORA ROKU



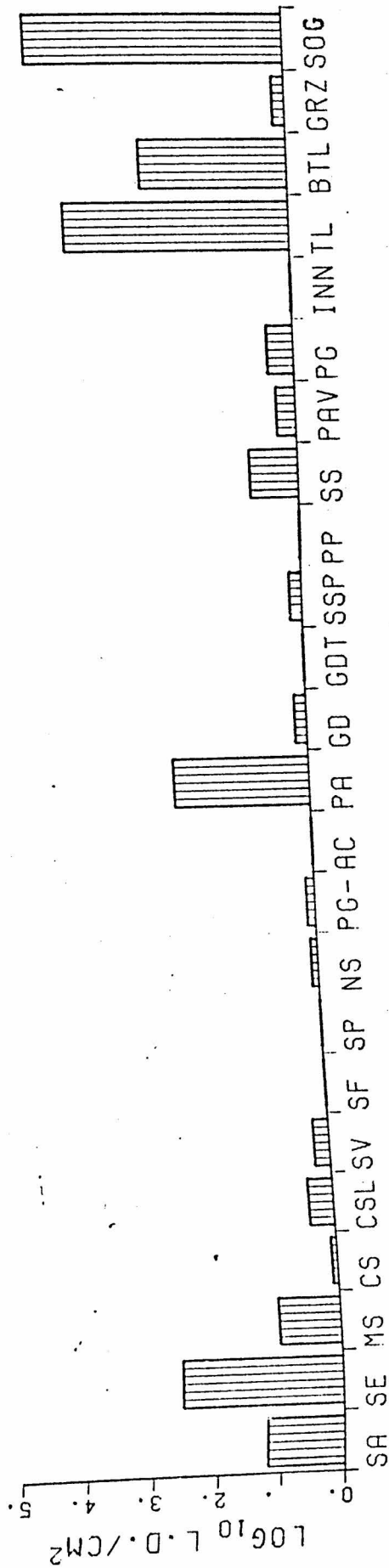
CIEPŁA PORA ROKU



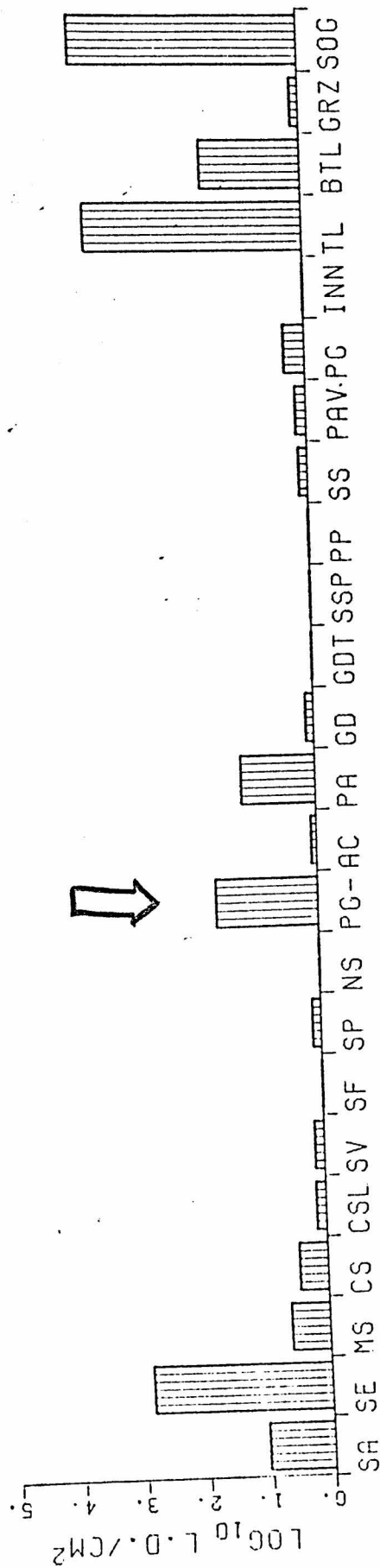
PRZEDRAMIĘ-DZIECI ZDROWE

WYKRES XII.

ZIMNA PORA ROKU



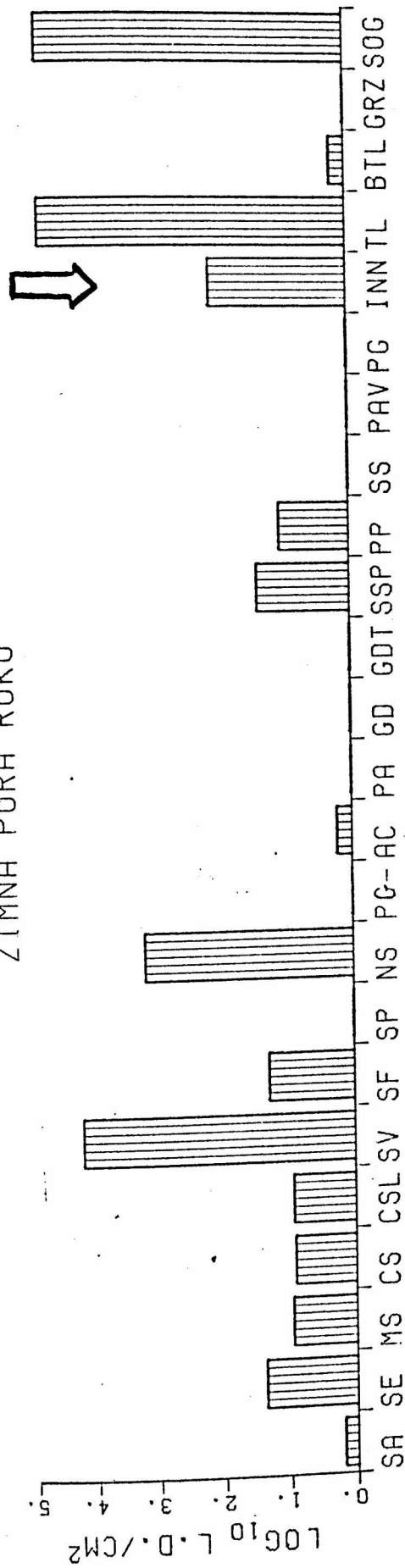
CIEPŁA PORA ROKU



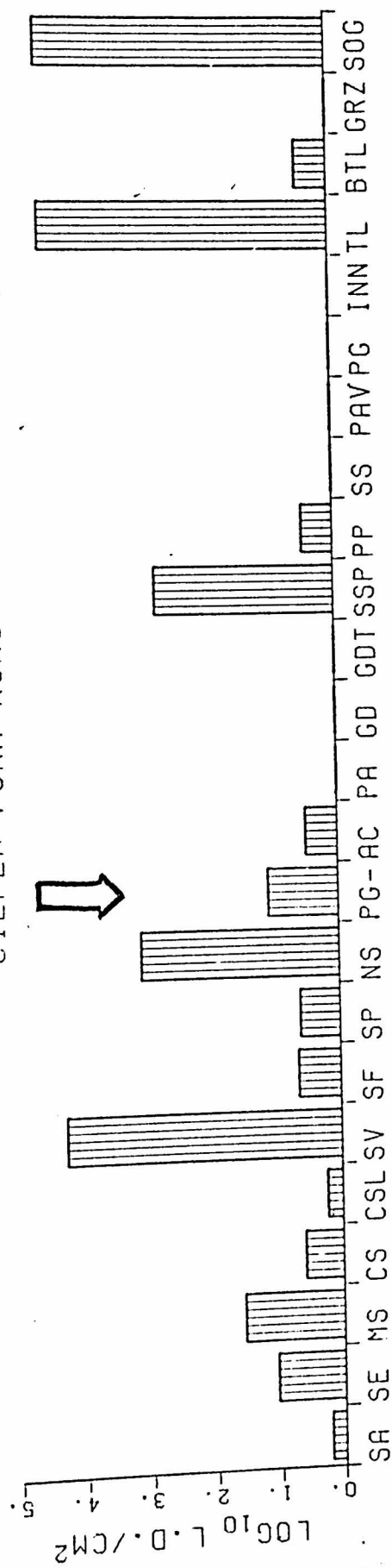
CZŁOŁO - DZIECI ZDROWE

WYKRES XIII.

ZIMNA PORA ROKU

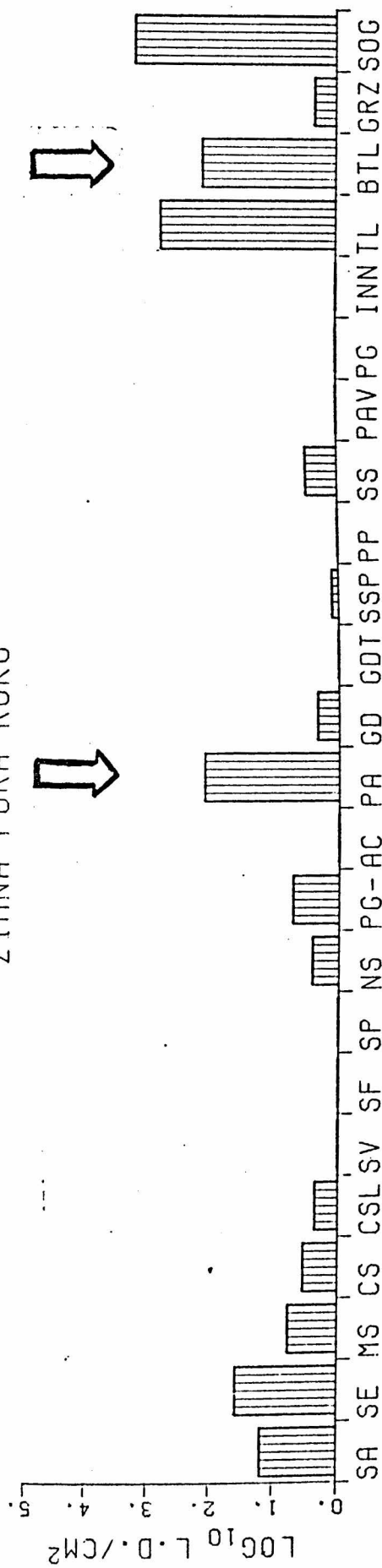


CIEPŁA PORA ROKU

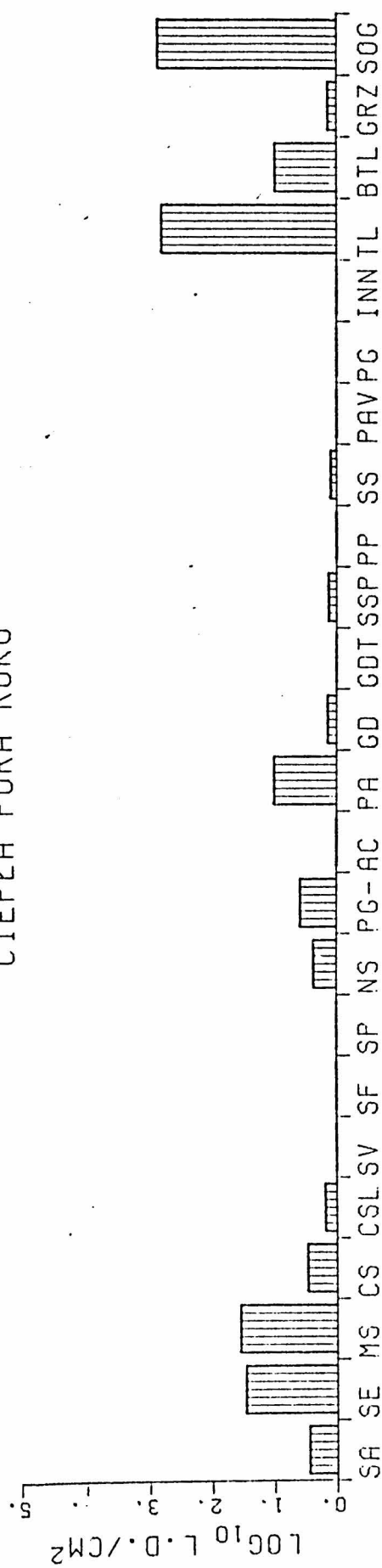


ŚLIZGOWKI - DZIECI ZDROWE

ZIMNA PORA ROKU



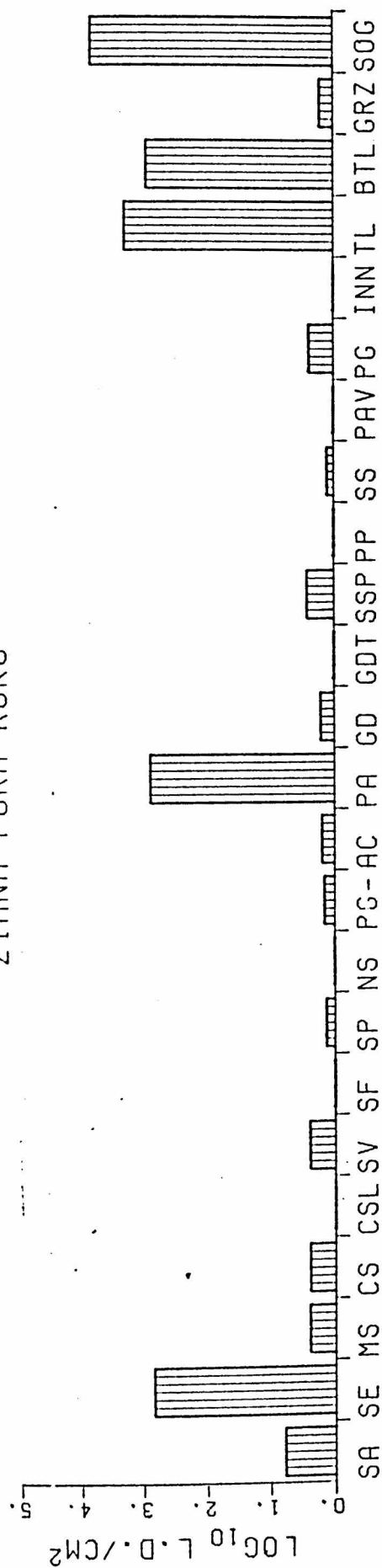
CIEPŁA PORA ROKU



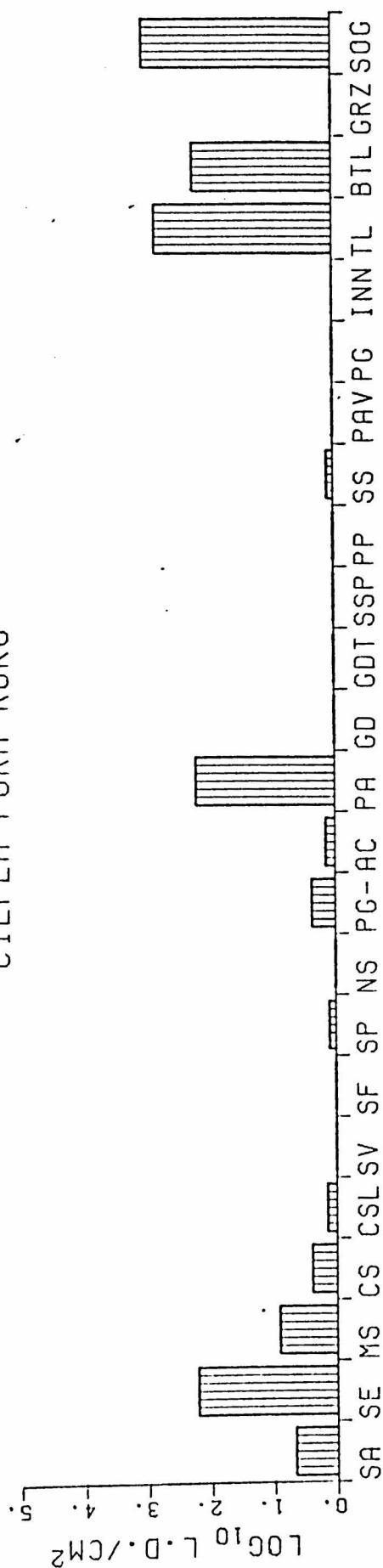
PRZEDRAMIĘ-DZIECI CHORÉ

WYKRES XV.

ZIMNA PORA ROKU

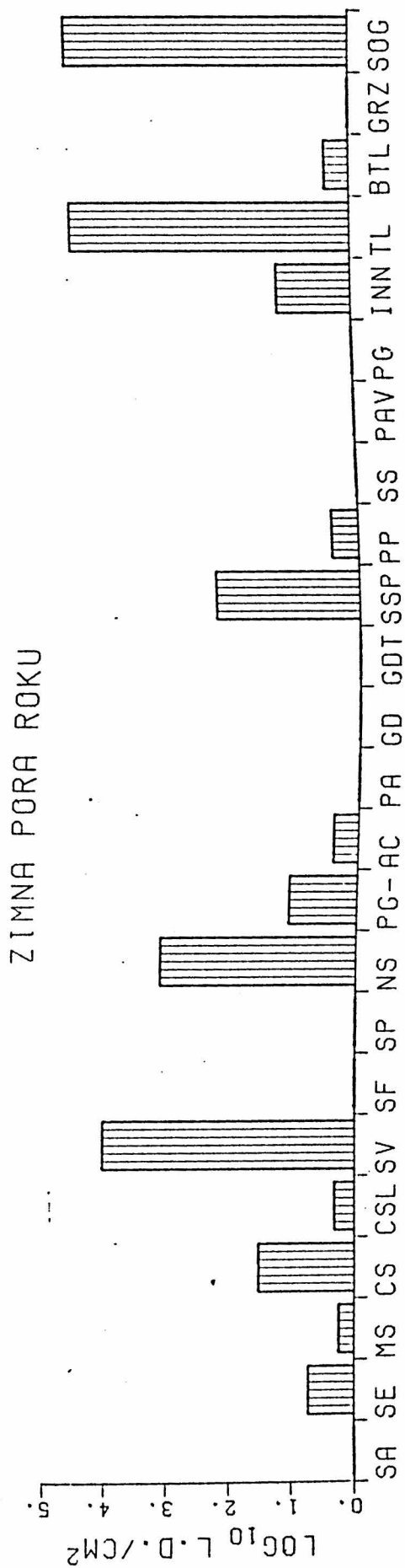


CIEPŁA PORA ROKU

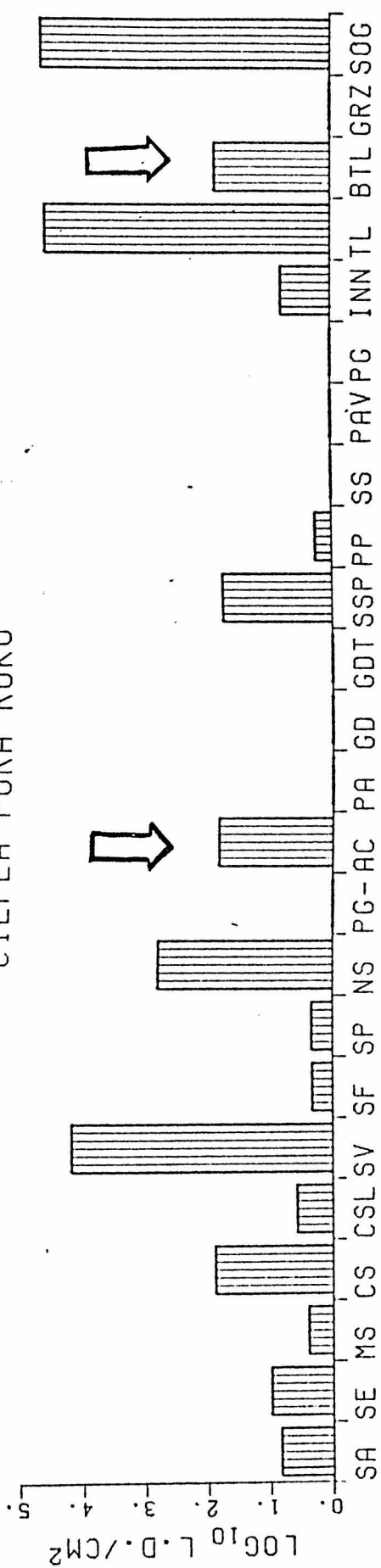


CZ020 - DZIECI CHORE

WYKRES XVI.



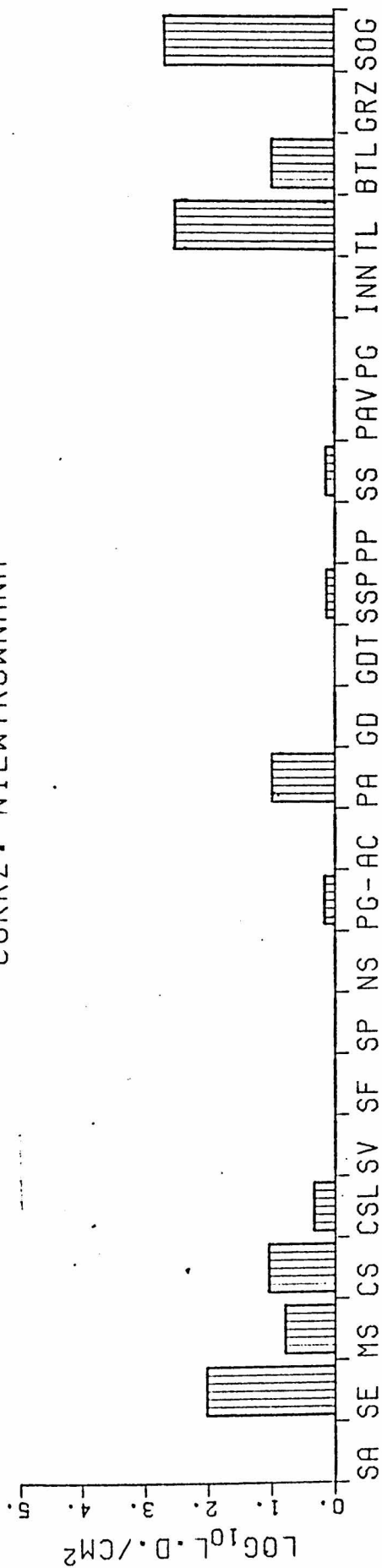
CIEPŁA PORA ROKU



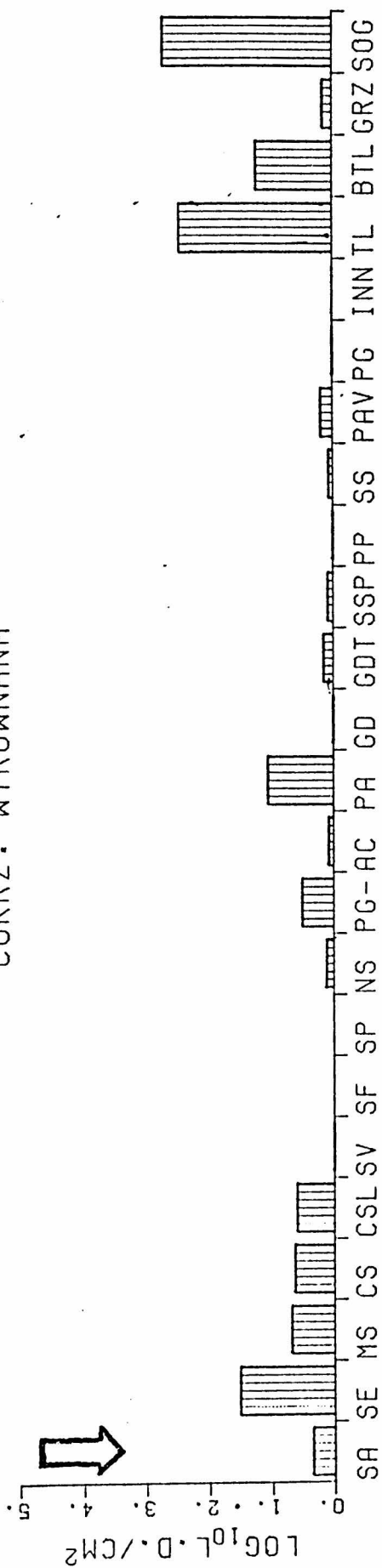
ŚLIZOWKI - DZIECI CHORO

WYKRES XVII.

CUKRZ. NIEWYRÓWNA



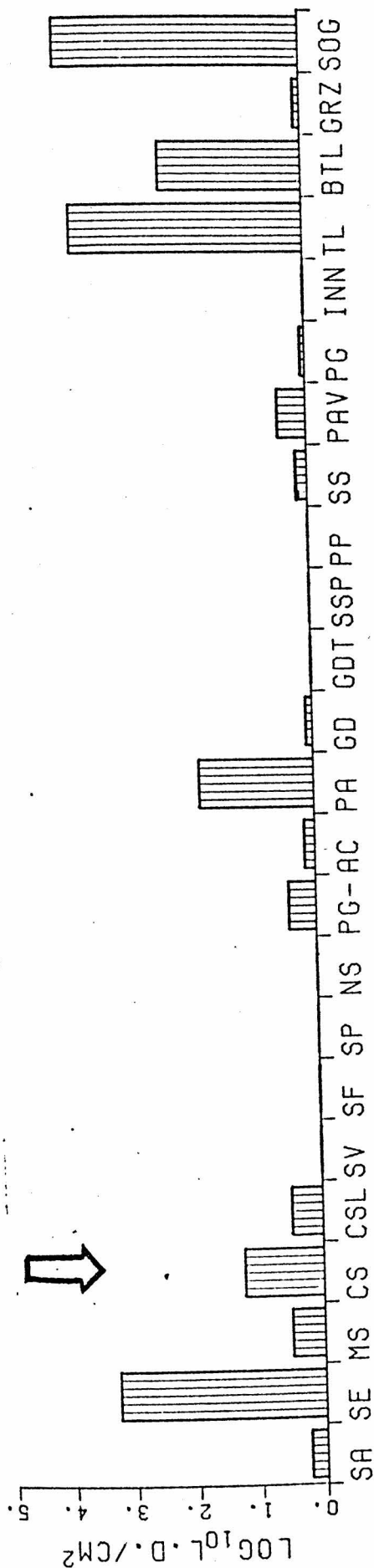
CUKRZ. WYRÓWNA



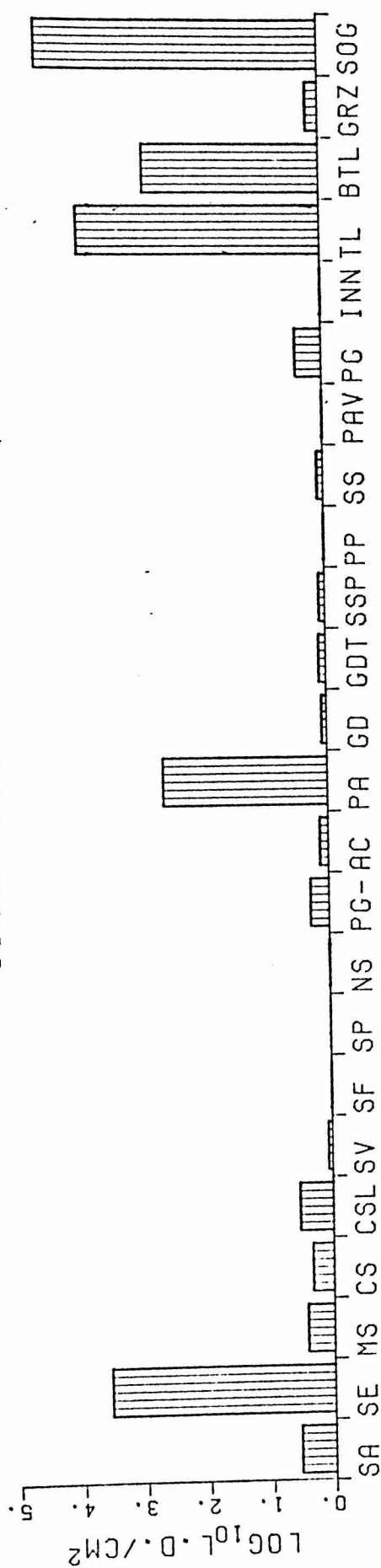
PRZEDRAMIĘ DOROŚLI-CHORZY

WYKRES XVIII.

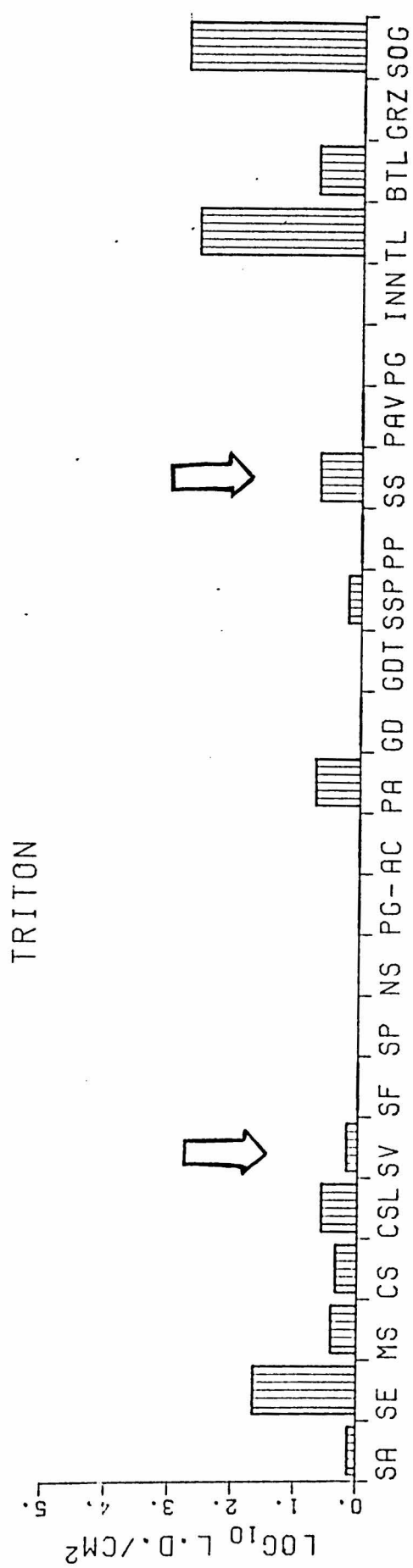
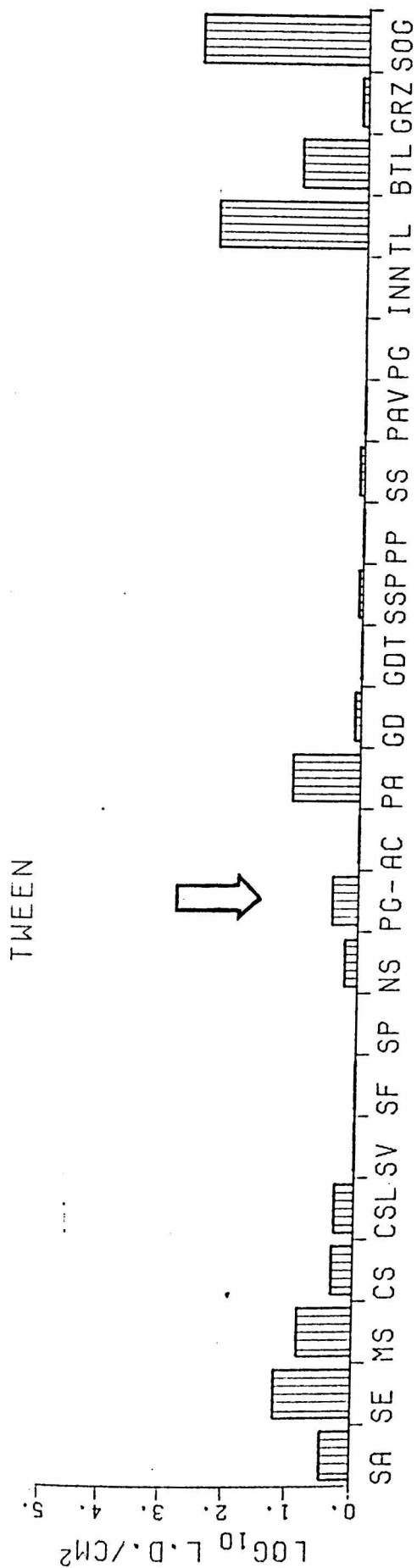
CUKRZ. NIEWYRÓWNANA



CUKRZ. WYRÓWNANA

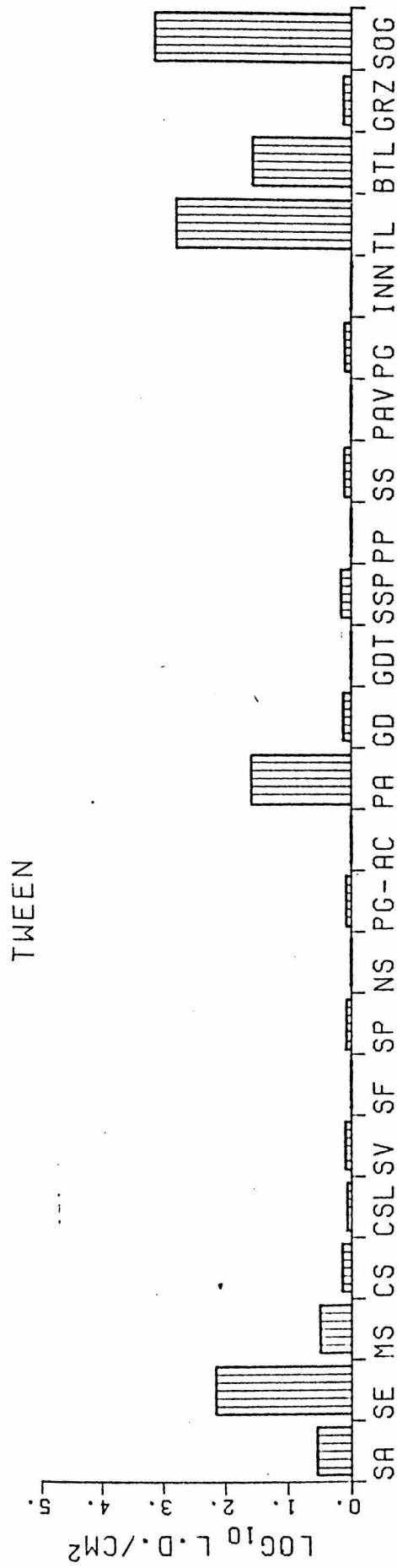


CZOKO DOROŚLI-CHORZY

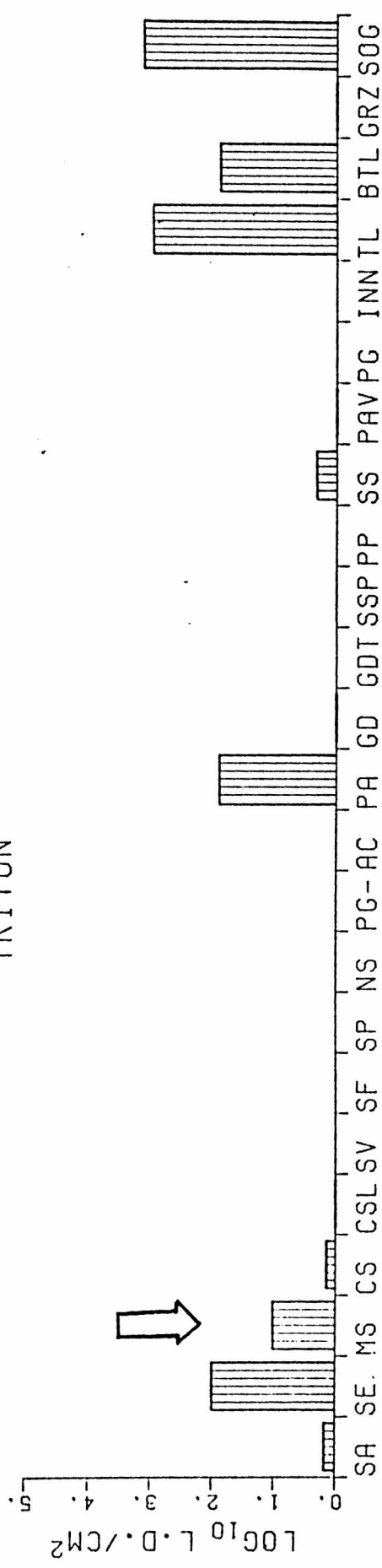


PRZEDRAMIĘ-DZIECI CHORE

WYKRES XXI.

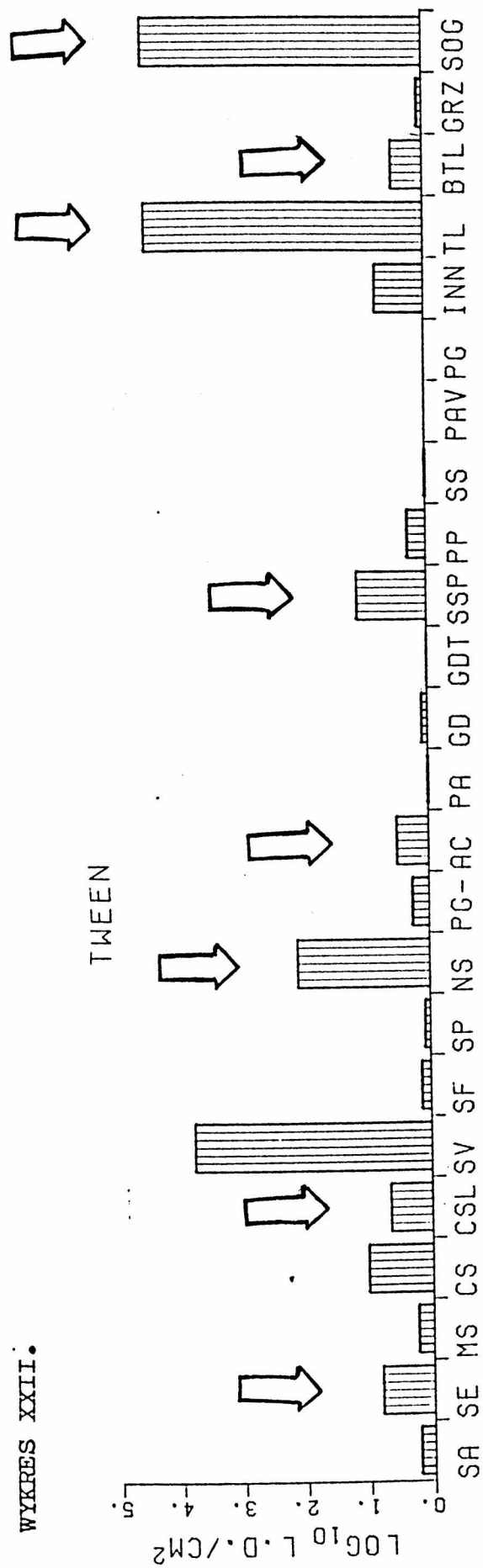


TRITON

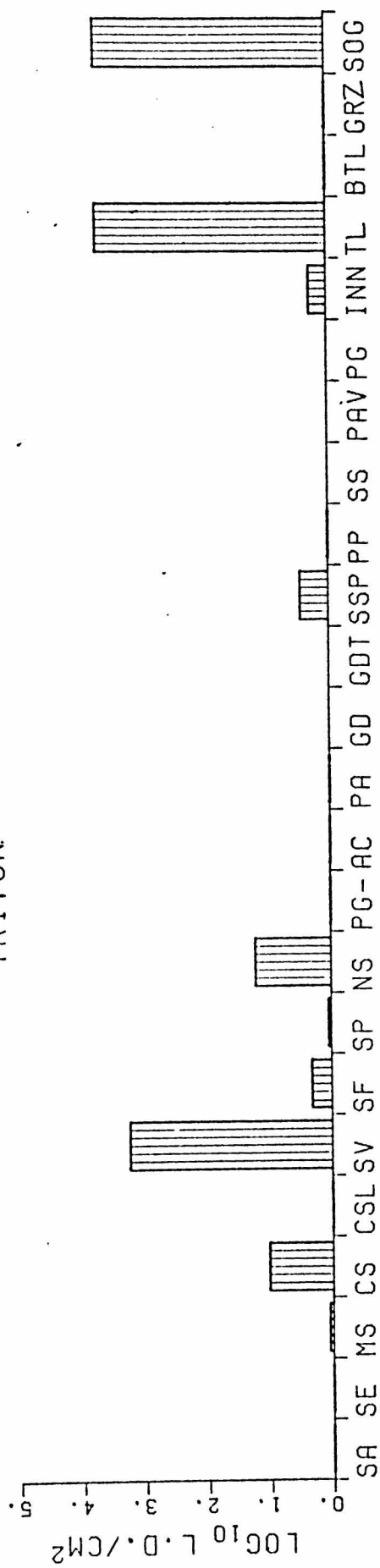


CZŁOŁO - DZIECI CHORÉ

WYKRES XXII.

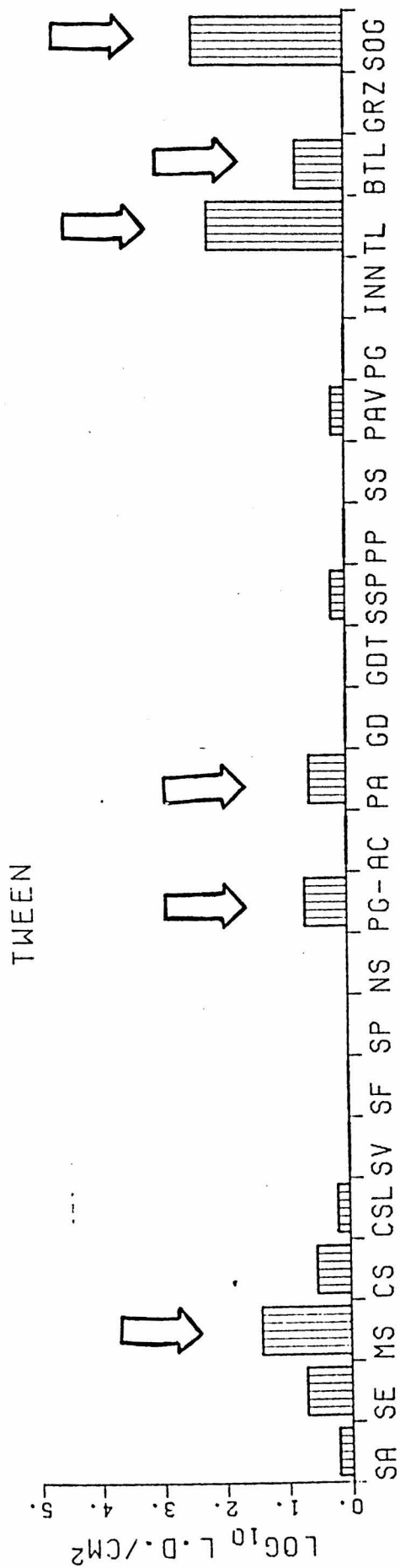


TRITON

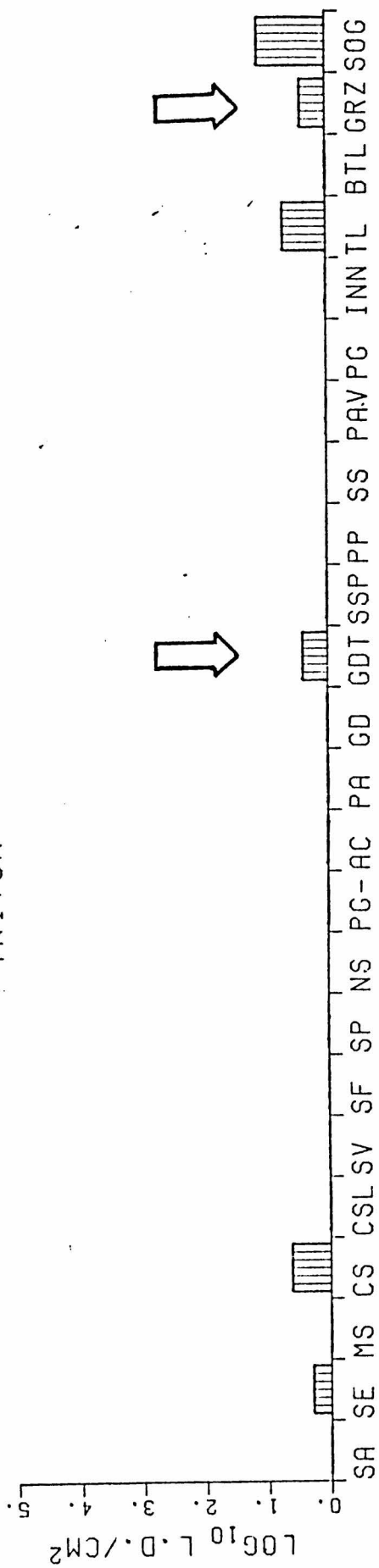


ŚLIZÓWKI - DZIECI CHÓRE

WYKRES XXIII.

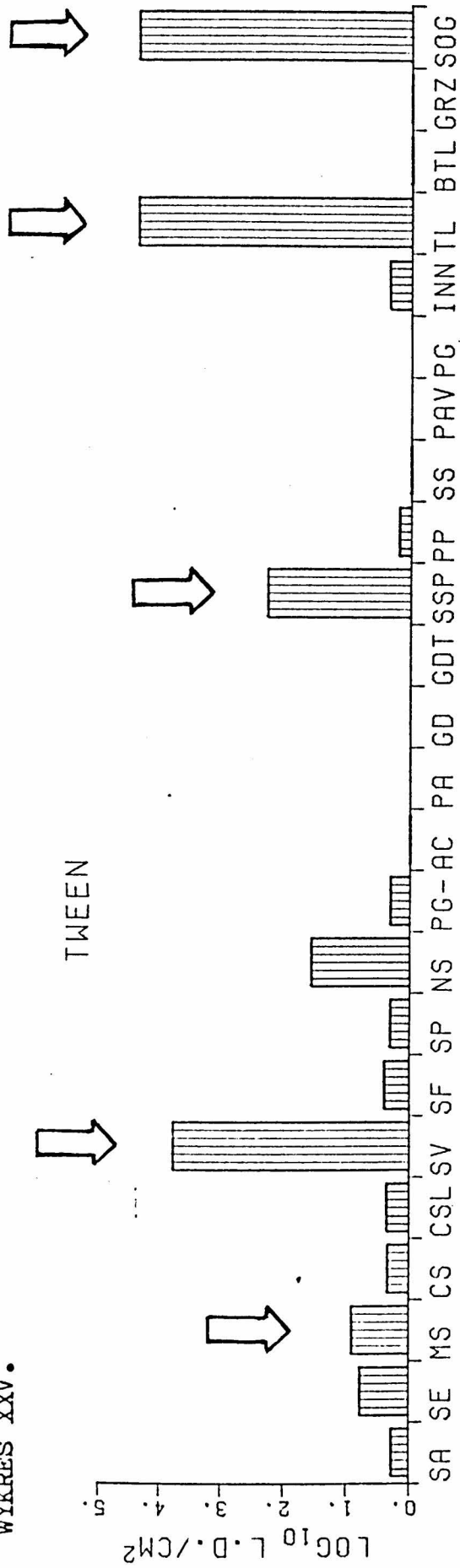


TRITON

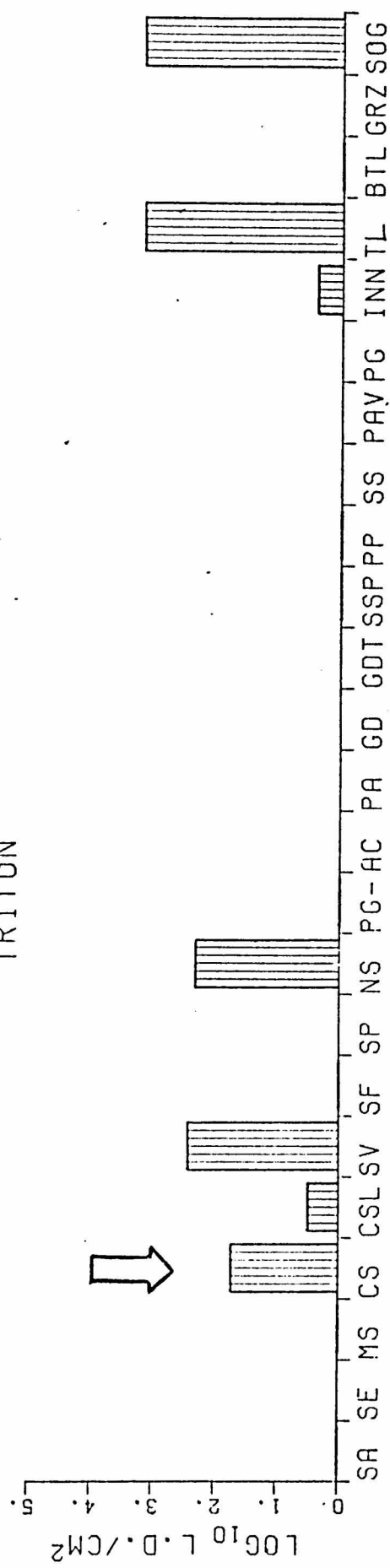


PRZEDRAMIĘ-DZIECI ZDROWE

WYKRES XXV.



TRITON



ŚLUZOWKI - DZIECI ZDROWE

SA *Staphylococcus aureus*
SE *Staphylococcus epidermidis*
MS *Micrococcus species*
CS *Corynebacterium species*
CSL *Corynebacterium lipophilicus*
SV *Streptococcus viridans*
SF *Streptococcus faecalis*
SP *Streptococcus pyogenes*
NS *Neisseria species*
PG- Pałeczka Gram ujemna /Enterobacteriaceae
AC *Actinomyces species*
PA *Propionibacterium acnes*
CD *Candida species*
GDT Inne grzyby drożdżopodobne
SSP *Streptococcus species*
DP *Streptococcus pneumoniae*
SS *Staphylococcus saprophyticus*
PAV *Propionibacterium avidum*
PG *Propionibacterium granulosum*
"Inne"

27050MKI - DZIĘCI SOROME