



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AKUT VE REKÜRREN *CANDIDA* VAJİNİTİNDE
KLİNİK VE MİKOLOJİK BULGULARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayşe Sultan KARAKOYUN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Macit İLKİT**

ADANA-2024



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AKUT VE REKÜRREN *CANDIDA* VAJİNİTİNDE
KLİNİK VE MİKOLOJİK BULGULARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayşe Sultan KARAKOYUN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Macit İLKİT**

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TTU-2022-15543 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerini paylaşmayı esirgemeyen, tez sürecimin ötesinde kişisel ve bilimsel gelişimime rehberlik eden değerli danışman hocam Prof. Dr. Macit İlkit'e,

Tıp fakültesi öğrenciliğimden bu yana eğitimime katkı sunan Prof. Dr. Fügen Yarkın'a, güler yüzünü ve nezaketini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Filiz Kibar'a ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli ve emekli öğretim üyesi tüm hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Doç. Dr. Mete Sucu ve Doç. Dr. İlker Ünal başta olmak üzere tez çalışmalarım süresince yardımcı olan tüm hocalarıma, Dr. Aslı Sena Çolaker'e ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez sürecimde ve uzmanlık eğitimimde her daim desteğini ve ağabeyliğini hissettiğim Uzm. Dr. Nevzat Ünal'a ve Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Bugünlere gelmeme katkısı olan tüm hocalarıma ve hayatıma dokunan herkese teşekkür borçluyum.

Uzmanlık eğitim sürecime dahil oldukları andan itibaren motivasyonuma katkı sağlayan yol arkadaşlarım Dr. Mehmet Fatih Hüner, Dr. Oğuzhan Bingöl ve Dr. Semih Bekaroğlu'na,

Tüm güzel zamanlar için değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Simgе Güleç, Dr. Emre Yaşar, Dr. Fırat Erdemoğlu, Dr. Amiyna Lepasbaeva ve Dr. Merve Akbulut'a,

Hayatım boyunca yol göstericim olan kıymetli ağabeyim Uzm. Dr. Ömer Faruk Karakoyun'a, eşime, tüm aileme ve dostlarıma sabır, sevgi ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Sultan Karakoyun
Adana-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Vajina florası.....	4
2.2. Vajinit.....	5
2.3. Mantar vajinitleri.....	6
2.3.2. <i>Candida</i> vajinitinin etiyolojisi.....	8
2.3.3. <i>Candida</i> vajinitinin patogenezi ve predispozan faktörleri	9
2.3.4. <i>Candida</i> vajinitinde klinik belirti ve bulgular	12
2.3.5. <i>Candida</i> vajinitinin laboratuvar tanısı.....	13
2.3.5.i. Vajina pH'sının ölçümü	14
2.3.5.ii. Mikroskop incelemesi	14
2.3.5.iii. Mantar kültürü.....	15
2.3.5.iv. Tür düzeyinde tanımlama	15
2.3.5.v. Serolojik testler.....	18
2.3.5.vi. Antifungal duyarlılık testleri	18
2.3.6. <i>Candida</i> vajinitinin tedavisi	19
2.3.7. <i>Candida</i> vajinitinde aşı çalışmaları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma popülasyonu ve klinik örneklerin alınması	24
3.2. Klinik örneklerin laboratuvar değerlendirilmesi.....	24
3.2.1. Mikroskop incelemesi	24

3.2.2. Maya mantarlarının izolasyonu ve tür tanımlaması	24
3.2.2.i. CHROMAgar Candida (CAC)	25
3.2.2.ii. MALDI-TOF MS yöntemi	25
3.2.2.iii. RT-PCR HRM analizi	25
3.2.3. Antifungal duyarlılık testi	26
3.2.4. <i>Candida glabrata</i> suşlarında petit varyantların araştırılması	27
3.3. Referans izolatlar	27
3.4. İstatistiksel analiz	28
3.5. Etik kurul onayı	28
4. BULGULAR	29
4.1. Anket verileri	29
4.2. Mikolojik bulgular	32
4.2.1. Mikroskop incelemesi	32
4.2.2. Mantar kültürü	35
4.2.3. RT-PCR HRM analizi	36
4.2.3.i. Referans <i>Candida</i> izolatları	36
4.2.3.ii. Klinik <i>Candida</i> izolatları	37
4.2.4. Antifungal duyarlılık profillerinin dağılımı	40
4.2.5. <i>Candida glabrata</i> suşlarında petit varyantların araştırılması	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	55

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 2.1. <i>Candida</i> vajinitinin patogenezeine katkıda bulunan faktörler.	10
Şekil 2.2. <i>Candida</i> vajinitinin immünopatogenezi.	11
Şekil 2.3. <i>Candida</i> vajinitinde tedavi algoritması.	22
Şekil 4.1. <i>Candida</i> vajiniti ve kolonizasyonu olgularının yaş gruplarına göre dağılımı.	29
Şekil 4.2. Çalışmaya katılan 100 gebenin gebelik trimesterlarına göre CV kliniği yönünden karşılaştırılması.	31
Şekil 4.3. Vajina sürüntü örneklerinin lam-lamel arası değerlendirilmesi.	33
Şekil 4.4. Vajina sürüntü örneklerinin Gram boyası ile değerlendirilmesi.	34
Şekil 4.5. CHROMAgar <i>Candida</i> 'da polifungal popülasyon örnekleri.	35
Şekil 4.6. <i>Candida</i> izolatlarının erime tepe noktaları: (a) Referans izolatlar, (b) Klinik izolatlar.	38
Şekil 4.7. Referans <i>C. albicans</i> ve klinik <i>C. kefir</i> izolatlarının erime tepe noktaları.	38
Şekil 4.8. Referans ve klinik izolatların erime tepe noktaları: (a) <i>C. tropicalis</i> , (b) <i>S. cerevisiae</i> , (c) <i>C. lusitaniae</i> ve (d) <i>C. inconspicua</i> .	39
Şekil 4.9. Klinik izolatların antifungal duyarlılıklarının Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile pH 7 ve pH 4'te karşılaştırılması: (a) <i>C. albicans</i> , (b) <i>C. glabrata</i> ve (c) <i>C. krusei</i> .	42
Şekil 4.10. <i>Candida glabrata</i> kolonileri: (a) Referans suş (MI 200501): petit koloniler; (b) Klinik örnekler: normal büyüklükte koloniler (SGA, 72. saat).	43

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 2.1. Üreme çağındaki sağlıklı kadınların vajina florasında baskın mikroorganizmaların dağılımı.	4
Tablo 3.1. Çalışmamızda kullanılan antifungal ilaçlar için direnç sınır değerleri.	27
Tablo 4.1. <i>Candida</i> vajiniti kliniği ile semptomların ilişkisi.	30
Tablo 4.2. Akut ve rekürren <i>Candida</i> vajinitli olguların ve kontrol grubunun obstetrik risk faktörleri ve ilaç kullanımı öyküsü yönünden karşılaştırılması.	31
Tablo 4.3. Akut ve rekürren <i>Candida</i> vajinitli olguların ve kontrol grubunun bilinen hastalık öyküsü yönünden karşılaştırılması.	32
Tablo 4.4. Akut ve rekürren <i>Candida</i> vajinitli olguların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırılması.	32
Tablo 4.5. Lam-lamel arası ve Gram boyama değerlendirmelerinin sonuçları ve tanı değerleri.	33
Tablo 4.6. CHROMAgar <i>Candida</i> 'nın türlere göre tanı değeri.	35
Tablo 4.7. <i>Candida</i> vajiniti ve kolonizasyonu tanılı 106 olguda etken türlerin MALDI-TOF MS sonuçları.	36
Tablo 4.8. Gebelik durumuna göre <i>albicans</i> ve <i>albicans</i> -dışı akut ve rekürren <i>Candida</i> vajiniti olgularının dağılımı.	36
Tablo 4.9. Referans <i>Candida</i> izolatlarının RT-PCR HRM analizi ile elde edilen T_m (°C) değerleri.	37
Tablo 4.10. Klinik izolatların RT-PCR HRM analizi ile elde edilen T_m (°C) değerleri.	37
Tablo 4.11. Klinik izolatların pH 4 ve pH 7'de antifungal duyarlılık testi sonuçları	41
Tablo 5.1. Hastanemize başvuran kadınlarda <i>Candida</i> vajiniti: prevalans ve tür dağılımının yıllara göre karşılaştırılması.	47
Tablo 5.2. Çalışmamızın RT-PCR HRMA sonuçları ile literatürde bildirilen sonuçların karşılaştırılması.	48

KISALTMA LİSTESİ

ACV	: Akut <i>Candida</i> vajiniti
AFDT	: Antifungal duyarlılık testleri
ATCC	: American Type Culture Collection
BV	: Bakteri vajiniti
CAC	: CHROMAgar Candida
CBS	: Centraalbureau voor Schimmelcultures
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECV	: Epidemiological cut-off value
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Food and Drug Administration
HCl	: Hidroklorik asit
HRMA	: High resolution melting analysis
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ITS	: Internal transcribed spacer
IU	: International Unit
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KOH	: Potasyum hidroksit
MALDI-TOF MS	: Matriks assisted lazer desorption ionization-time of flight mass spectrometry
mg	: miligram
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
NaOH	: Sodyum hidroksit
PAMP	: Pathogen-associated molecular patterns
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PTR	: Patern tanıma reseptörleri
RCV	: Rekürren <i>Candida</i> vajiniti
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Real Time-Polymerase Chain Reaction
SGA	: Sabouraud glikoz agar
SGLT-2	: Sodyum-glikoz taşıyıcı protein-2
T_m	: melting temperature
TV	: <i>Trichomonas</i> vajiniti
YPG agar	: Yeast-pepton-gliserol agar
°C	: Santigrat

ÖZET

Akut ve Rekürren *Candida* Vajinitinde Klinik ve Mikolojik Bulguların Karşılaştırılması

Amaç: *Candida* vajiniti (CV), üreme dönemindeki kadınlarda yaygın görülen önemli bir küresel bir halk sağlığı sorunudur. Ancak, genellikle mikolojik bilgi olmadan tanı alır ve tedavi edilir. Sunulan çalışmada, CV'nin epidemiyolojisi, laboratuvar tanısı ve antifungal duyarlılık profillerinin aydınlatılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran rastgele seçilmiş 300 kadın (100 gebe, 200 gebe olmayan) dahil edildi. Katılımcılara sağlık anketi çalışması uygulandı ve mikroskop incelemesi ve mantar kültürleri için vajina sürüntü örnekleri alındı. Mikroskop incelemesinde lam-lamel arası ve gram boyalı preparatlar; tür tanımlanmasında CHROMAgar *Candida*, MALDI-TOF MS ve RT-PCR HRMA değerlendirildi. Antifungal duyarlılık testleri CLSI M44-A2 belgesinin önerileri doğrultusunda pH 7 ve pH 4'te gerçekleştirildi.

Bulgular: Mantar kültürlerinde üreme olan 106 (%35,3) kadının; 92'si (%86,8) CV ve 14'ü (%13,2) *Candida* kolonizasyonu tanısı aldı. CV tanısı alan kadınların %55,4'ü akut CV (ACV) ve %44,6'sı rekürren CV (RCV) idi ve ailede alerji öyküsü her iki grup için anlamlı düzeyde risk oluşturdu. Çalışmada *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* en sık olmak üzere toplam 115 maya mantarı izole edildi. CHROMAgar *Candida*, en sık rastlanan üç CV etkeninin tanısında %91,3 tanı doğruluğu sağladı ve HRMA yöntemi de bu türlerin ayırıcı tanısında tutarlılık gösterdi. Antifungal duyarlılık sonuçları pH ile değişkenlik gösterdi: pH 4'te, flukonazol, itrakonazol ve ketokonazole duyarlılık azalırken; mikonazol duyarlılığı arttı.

Sonuç: Bulgularımız, CV'nin etkili bir şekilde yönetilmesi için bir tanı algoritmasının oluşturulmasının ve klinisyenler ile mikrobiyologlar arasında işbirliğine duyulan ihtiyacın altını çizmektedir. Gram boyama, CHROMAgar *Candida*, MALDI-TOF MS ve antifungal duyarlılık testlerin her iki pH'da değerlendirilmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Antifungal duyarlılık; *Candida* vulvovajiniti; mantar tanımlama; kromojenik besiyeri; MALDI-TOF MS; mikroskopi

ABSTRACT

Comparisons of the Clinical and Mycological Features of Acute and Recurrent *Candida* Vaginitis

Background: *Candida* vaginitis (CV) is a prevalent condition among women of reproductive age and poses a significant global public health challenge. However, the disease is often diagnosed and treated without mycological information. We aimed to investigate the epidemiology, laboratory diagnostics, and antifungal susceptibility of CV.

Materials and methods: We included 300 women (100 pregnant and 200 non-pregnant) from Çukurova University Obstetrics and Gynecology outpatient clinic. Participants underwent a health survey and provided vaginal swab samples for microscopic examination and fungal culture. The microscopic analysis involved wet-mount and gram-stained slides, whereas fungal identification involved CHROMAgar *Candida*, MALDI-TOF MS, and RT-PCR HRMA. Antifungal susceptibility tests were conducted at pH 7 and pH 4 using the CLSI document M44-A2.

Results: Of the 106 women with positive fungal cultures, 92 (86.8%) were diagnosed with CV, whereas 14 (13.2%) showed *Candida* colonization. Among those with CV, 55.4% had acute and 44.6% had recurrent CV; a family history of allergies significantly increased the risk for both types. We recovered 115 yeast isolates, predominantly *C. albicans*, *C. glabrata*, and *C. krusei*. Diagnostic accuracy of CHROMAgar *Candida* was 91.3% for the most common isolates, and HRMA was consistent in differential diagnosis. Antifungal susceptibility varied with pH; susceptibility to fluconazole, itraconazole, and ketoconazole decreased at pH 4, whereas susceptibility to miconazole increased.

Conclusion: Our findings underscore the need for a diagnostic algorithm and enhanced collaboration between clinicians and microbiologists to improve CV management. Recommendations include using Gram staining, CHROMAgar *Candida*, MALDI-TOF MS, and antifungal susceptibility tests at both pH levels.

Keywords: antifungal susceptibility; chromogenic media; fungal identification; MALDI-TOF MS; microscopy; vulvovaginal candidiasis

1. GİRİŞ

Kadın sağlığı, özellikle de vajina enfeksiyonları, birçok kültürde ve bilimsel araştırmada göz ardı edilir. Oysa, *Candida* vajiniti (CV), sosyoekonomik düzey veya etnik köken ayırt etmeksizin, tüm kadınların yaşamlarının bir noktasında karşılaştığı veya karşılaştacağı yaygın bir durumdur. Rekürren CV (RCV)'nin yılda 130 milyondan fazla kadını etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olduğu bildirilmiştir.¹ Kadınların %75'inin en az bir CV atağı yaşadığı ve yaklaşık yarısının ikinci bir atakla karşılaştığı bilinir. Üstelik, yılda dört veya daha fazla atak yaşayıp RCV ile mücadele edenlerin oranı da azımsanmayacak düzeydedir (%5–8).² CV, yalnızca vajinada akıntı, kaşıntı ve yanma gibi belirtilerin eşlik ettiği bedensel sorunlarla sınırlı kalmaz; kadınların ruhsal, cinsel ve sosyal sağlığını da derinden etkiler.^{3–5} Ayrıca, tanı ve tedavi giderlerinin yanı sıra özellikle RCV olgularında sosyal yaşamdan çekilme ve iş gücü kaybının da eklenmesi ile önemli ölçüde ekonomik yük oluşturur.^{1,6}

Vajinada floranın bir bileşeni olarak az sayıda bulunan *Candida* türleri üreme çağındaki kadınların %20–30'unda belirti ve bulgu oluşturmada sayıca artış gösterebilir (*Candida* kolonizasyonu).⁷ Mikroorganizmanın kommensal kalması veya CV tablosunun gelişmesi, (i) vajina florası, (ii) konak bağışıklık yanıtı ve (iii) mikroorganizmanın virölansı arasındaki etkileşim dengesine bağlıdır.⁸ Vajina florası üzerinde en belirgin rol, östrojen ve progesteron gibi hormonların vajina epiteline olan etkileridir.⁹ Bu sebeple, endojen (foliküler menstrüasyon fazı ve gebelik gibi) veya ekzojen (oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi gibi) hormon maruziyetinde CV'nin prevalansı artmaktadır. Ayrıca, bazı sosyal alışkanlıklar (vajina duşu, günlük ped kullanımı ve dar pantolon kullanımı gibi), kullanılan ilaçlar (kortikosteroid ve SGLT2 inhibitörleri gibi) veya konağın hastalık zemini (diyabet, HIV ve atopi gibi) de CV'ne yatkınlık oluşur.^{7,10}

Akut ve rekürren CV'de en sık etken, vajina florasının da bir üyesi olan, *Candida albicans* (%85–95)'tir.^{11–13} Ancak, CV'nin eksik ve/veya fazla tanı ve tedavisini takiben reçetesiz ve gereksiz antifungal kullanımını ile tedaviye dirençli *C. albicans* vajinitlerinin ve *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin oranı yıllar içerisinde artmıştır.^{14–16} *Albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin en sık etkenleri *Candida glabrata* ve *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii* olarak da bilinir¹⁷) olup bu türler flukonazole kazanılmış ve doğal direnç

gösterdiğinden klinik iyileşme hemen daima geç ve güçtür.^{7,13} Ayrıca, genellikle tek bir tür etken olsa da %8,5–14,1 olguda birden fazla mantar türünün aynı anda görülebileceği de bir başka gerçektir.^{11,18,19}

Candida vajiniti ile ilişkilendirilen semptomlar (vajinada kaşıntı, yoğun, beyaz, peynirimsi kıvamda ve kötü kokulu akıntı, yanma gibi) önemli bir gösterge olsa da özgün olmaması sebebi ile eksik veya yetersiz tanı riski taşıyabilir. Bu sebeple, özellikle RCV olgularında, diğer vajinit etkenlerinin dışlanması, dermatit ve liken skleroz gibi vulva patolojileri yönünden dermatoloji konsültasyonu ve jinekolojik muayene öncelenmelidir.^{3,7,13}

Sporadik olgularda CV'nin tanısı genellikle klinik belirti ve bulgulara dayanır ve laboratuvar değerlendirmeleri ihmal edilir. Oysa, özellikle RCV tanısında mikroskop incelemesi ve mantar kültürü hem ucuz ve uygulaması kolay hem de altın standarttır.^{13,20} Vajina sürüntü örneklerinin mikroskop değerlendirmesi, hızlı ve ekonomik bir ön tanı sunar, ancak deneyim gerektirir ve duyarlılığı düşüktür.^{7,21} Ayrıca, etken mikroorganizmanın tür düzeyinde tanısı için mantar kültürü gereklidir. Özellikle *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin tespiti, uygun tedavinin belirlenmesinde yüksek önem arz eder. Bu amaçla, Sabouraud glikoz agar (SGA) gibi standart besiyerlerinde yapılan mantar kültürlerinde, tür düzeyinde tanının belirlenmesi 2–6 gün sürebilir. Oysa, kromojenik besiyerlerinin tercihi ve rutin kullanımı, 48 saat içinde etkenin izolasyonunu ve sık görülen *Candida* türlerinin çabuk tür tanısını kolaylaştırır.^{22,23}

Geleneksel tanı yaklaşımları ile etkenin izolasyonunun ve tür tanımlamasının zaman alması ve sınırlı türlere odaklanması, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılar. Bu bağlamda, moleküler temelli sistemlerin kullanımı gündemdedir, ancak teknik altyapı gereksinimi ve yüksek maliyetli olması sebebi ile rutin kullanımda geri planda kalmıştır.²⁴ Alternatif olarak, geleneksel ve moleküler sistemlere göre daha hızlı ve maliyet-etkin bir çözüm sunan matris yardımlı lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometresi [matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)] maya mantarlarının tür düzeyinde tanımlanmasında kolay uygulanabilir bir yöntemdir ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.^{25,26}

Antifungal duyarlılık testleri (AFDT), tedaviye dirençli *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin artışı ile daha da önemli ve öncelikli duruma gelmiştir.²⁷

Candida vajinitinin tedavisinde AFDT rutin olarak önerilmese de özellikle RCV’de, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)] ve Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)] standartlarına uygun olarak değerlendirilebilir.¹³ Mevcut AFDT protokollerinde testlerin pH 7’de (nötr ortamda) yapılması önerilir.^{27,28} Ancak, bu ortamın vajinanın asidik doğasını yansıtmadığı bilinmektedir ki flukonazol gibi bazı azol grubu antifungallerin pH 4’te aktivitesi azaldığından AFDT sonuçları yanıltıcı olabilir.^{3,29-31} Vajinanın asidik ortamını imgeleyen pH 4’te yapılan testler, antifungal ilaçların vajinadaki gerçek etkinliğini daha doğru bir şekilde değerlendirir.^{13,27} Bu yaklaşım, vajina izolatlarının antifungal duyarlılık profili ile klinik sonuçların uyumunu artırarak RCV tedavisinin daha doğru planlanmasına katkıda bulunur.

Candida vajinitinin toplum sağlığı üzerine belirgin etkilerine karşılık, gerçekçi tanı ve tedavinin hemen daima ihmal edilmesi endişe verici boyutlardadır ve sorunun giderek büyümesine sebep olmuştur. Bu çalışmada, (i) bölgemiz kadınlarında akut ve rekürren CV’nin epidemiyolojisinin aydınlatılması, (ii) laboratuvar tanısında ve etkenlerin belirlenmesinde alternatif yöntemlerin karşılaştırılması ve (iii) antifungal duyarlılık profillerinin pH 7 ve pH 4’teki olası değişimlerine açıklık getirilmesi hedeflendi. Çalışma sonuçlarının CV’ne yönelik farkındalığı artıracağı, ayrıca tanı ve tedavide karşılaşılan güçlüklerle ışık tutabileceği düşünüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vajina florası

Doğum sırasında steril olan vajina, yaşam boyunca çok çeşitli mikroorganizmaların uyum ve denge halinde bulunduğu dinamik ve değişken bir ortam halini alır.³² Vajina florasının çeşitliliği mikroskop ve kültür değerlendirmeleri ile fark edilmeye başlanmış ve İnsan Mikrobiyom Projesi ışığında 16S rRNA ve tüm genom dizileme teknikleri ile daha ayrıntılı tanımlanmıştır (**Tablo 2.1**).^{33,34} Normal vajina florasının en önemli ve en baskın üyesi ilk kez 1892’de Albert Sigmund Gustav Döderlein tarafından tanımlanan ve Döderlein basilleri olarak da bilinen *Lactobacillus* cinsi bakterilerdir.^{35,36} Vajinada en sık görülen dört *Lactobacillus* türü; *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* ve *L. iners* olup bu türlerin dağılımı her kadında ve her yaş döneminde değişkenlik gösterir.^{3,37} *Lactobacillus* türlerinin sayıca baskın olmadığı durumlarda ise *Gardnerella* türleri başta olmak üzere *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Streptococcus* türleri, *Prevotella* türleri ve *Sneathia* türleri gibi çeşitli anaerobik ve fakültatif bakterilerin değişen oranlarda ortaklaşa bulunduğu bildirilmiştir. *Candida* (*Candida albicans* baskın türdür) ve *Saccharomyces* cinsi maya mantarları da vajina florasının üyesi mikroorganizmalardır. Ayrıca, vajinada *Papillomaviridae* ailesinden Human papillomavirus en yaygın olmakla birlikte *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Genomoviridae* ve *Adenoviridae* ailelerine ait bazı virüslerle karşılaşılabilir.^{3,32}

Tablo 2.1. Üreme çağındaki sağlıklı kadınların vajina florasında baskın mikroorganizmaların dağılımı.

	Mikroorganizma türü
Laktobasiller	<i>L. crispatus</i> , <i>L. iners</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i>
Koklar	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> türleri (Grup B ve D)
Basiller	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> türleri, <i>Prevotella</i> türleri, <i>Clostridium</i> türleri, <i>Fusobacterium</i> türleri, <i>Fannyhessea (Atopobium) vaginae</i> , <i>Escherichia coli</i> , difteroidler
Mikoplazmalar	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>
Mantarlar	<i>Candida</i> türleri (<i>C. albicans</i>), <i>Saccharomyces</i> türleri
Virüsler	Human papillomavirus

Vajina florası yaş, hormon maruziyeti (menstrüal siklus ve oral kontraseptif kullanımı gibi), etnik köken ve bazı sosyal alışkanlıklara (cinsel davranışlar ve vajinal duş benzeri hijyen alışkanlıkları gibi) bağlı olarak aylar hatta günler içinde değişebilir.^{3,37,38} Öncelikli ve esas etki kadınların yaşam döngüsü sürecinde vajina epitelini etkileyen hormon değişiklikleridir. Doğumdan hemen sonra yenidoğan vajinasına anne kaynaklı laktobasiller yerleşir ve yine anneden gelen östrojenin etkisiyle vajina epitelinde artan glikojen *Lactobacillus* türlerinin çoğalması için uygun ortam sağlar. Anne kaynaklı östrojenin azalması ile yenidoğanın vajinasında erken çocukluk dönemine kadar laktobasil miktarı azalır ve yerini bağırsak florasına ait türler alır. Puberte ile birlikte yükselen östrojen seviyesinin etkisi ile vajina epitelinde glikojen miktarı ve laktobasil hakimiyeti artarken menapoz sonrası dönemde vajina florası tekrar farklılaşır.^{9,32}

Lactobacillus türleri, vajina epitelinde depo edilen glikojenin anaerobik metabolizması sonucu ortaya çıkan laktik asit gibi son ürünler aracılığıyla vajina pH'sının 3.5–4.5 aralığında kalmasında etkin rol oynar.³⁹ Bunun yanında salgıladıkları hidrojen peroksit ve bakteriyosin ile birlikte vajinayı patojen mikroorganizmalardan koruyan bir bariyer oluşturur.^{3,36} Puberte dönemine kadar vajina epitelindeki glikojen miktarına uyumlu olarak florada laktobasiller az bulunduğundan vajina pH'sı daha nötr bir haldedir. Puberte ile birlikte ve üreme çağında *Lactobacillus* türlerinin sayıca artması ile vajina pH'sının asidik hale gelmesi sağlıklı vajina florasını destekler. Postmenapozal dönemde ise östrojen eksikliğine bağlı olarak vajina pH'sının yükselmesi ve aynı zamanda vajinanın atrofisi mikroorganizma dengesinin değişmesine sebep olur.^{9,32} Vajina pH'sının ve dolayısı ile florasının denge hali daha çok *Lactobacillus* türlerinin ürettiği laktik asit ile ilişkilendirilirken; son yıllarda *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Megasphaera* ve *Leptotrichia* gibi diğer bazı bakteri türlerinin de benzer katkılar sunduğu anlaşılmıştır.³² Sonuç olarak, vajinada asit ortamın devamlılığı sağlandığı sürece farklı mikroorganizma topluluklarının hakimiyeti her zaman için şikâyet ve bulgulara sebep olmayabilir.³⁹

2.2. Vajinit

Vajinit, vajina mukozasının enflamasyonu olarak tanımlanır ve kötü kokulu vajina akıntısı, vajinada kaşıntı ve yanma, ağrılı cinsel ilişki ve ağrılı idrar yapma gibi şikâyetlerle ilişkilidir.⁴⁰ Vajinada akıntı, kaşıntı ve yanma gibi şikâyetler, tüm dünyada

kadınların sağlık hizmetlerine en sık başvuru sebepleri arasındadır. Ancak, birçok kadının vajina muayenesinde sosyal çekinceleri olması sebebiyle vajinit prevalansının ve etkenlerinin tam ve doğru olarak belirlenmesi güçtür.^{36,41} Daha sık olarak bakteri (bakteri vajinitleri), mantar (*Candida* vajiniti) veya parazitlerin (*Trichomonas* vajiniti) sebep olduğu vajinitlerin bilinmesine karşılık, %30'a yakın olguda aerobik vajinit, sitolitik vajinoz gibi diğer vajinitler veya vajina atrofisi, liken planus gibi vajinanın bölgesel deri hastalıkları sorumlu olabilir veya sebep bilinmez.^{3,36,42}

Bakteri vajiniti (BV), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen vajina enfeksiyonudur. *Lactobacillus* türlerinin yerini genellikle *Gardnerella* türleri ile *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* gibi çeşitli bakteri türleri alır ve flora dengesi bozulur (disbiyoz).^{3,43} Bu disbiyoz durumunun sebebi net olarak tanımlanamamakla birlikte özellikle cinsel ilişki sıklığı ve bazı cinsel alışkanlıklar (birden fazla cinsel partner, korunmasız cinsel ilişki ve kadın-kadına cinsel ilişki gibi) BV için yatkınlık oluşturur.^{38,44} BV prevalansı farklı etnik gruplar ve ülkelerde değişen oranlarda bildirilmiştir (%20–42,5).^{45–47} BV'lerde bazı bakteri türlerinin ürettiği poliamin grubu bileşikler (putresin ve kadaverin) sebebiyle oluşan balık kokulu vajina akıntısı tipiktir. Ayrıca, vajinanın doğal asit dengesi bozulur ve vajina pH'sı genellikle yükselir (pH>4,5).^{42,46}

***Trichomonas* vajinitleri (TV)** veya trikomonyoz ise *Trichomonas vaginalis*'in etken olduğu bir vajina enfeksiyonu olup cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların virüslerden sonra en sık etkenlerinden biridir ve prevalansı artmaktadır. Bir çalışmada, 2020'de 15–49 yaş grubunda yaklaşık 156 milyon *T. vaginalis* enfeksiyonu olduğu tahmin edilmiştir.⁴⁸ Ülkemizde TV sıklığı ise %2–10 aralığında değişmektedir.^{49,50} Birden fazla cinsel partnerle birliktelik öyküsü ve BV varlığı, TV için belirgin risk oluşturur.^{51,52} Sarı-yeşil köpüklü vajina akıntısı ve BV'lerde olduğu gibi vajina pH'sının yükselmesi tipik bulgulardır.^{3,32} TV tanısında moleküler yöntemler, geleneksel (mikroskopi ve kültür) yöntemlere kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar verdiği için öncelikli tercih edilir.^{49,50,53}

2.3. Mantar vajinitleri

Vajinada floranın bir bileşeni olarak az sayıda bulunan maya mantarları, bakteri kaynaklı enfeksiyonların ardından en sık karşılaşılan vajinit sebeplerindendir.^{2,15,31}

Etkenleri daha çok *C. albicans* ve *C. glabrata* olup diğer *Candida* türleri ve nadir olarak *Saccharomyces* türleri de bildirilmiştir.^{2,54-56}

(a) *Candida* kolonizasyonu: *Candida* cinsi maya mantarlarının sayıca artışı, konakta immünsupresyon veya mukoza hasarı olmadığında genellikle belirti veya bulgu oluşturmaz ve *Candida* kolonizasyonu olarak tanımlanır.^{2,15} Ancak, bu tablo aynı zamanda hastalığın öncüsü olarak değerlendirilebilir.⁵⁷

(b) Akut *Candida* vajiniti (ACV): *Candida* türlerine bağlı ilk kez (veya tek) vajina enflamasyonu sonucu hastada belirti ve bulguların ortaya çıkması akut/sporadik *Candida* vajiniti, vulva enflamasyonunun da tabloya eklenmesi *Candida* vulvovajiniti veya vulvovajina kandidozudur.^{2,7}

(c) Rekürren *Candida* vajiniti (RCV): Son 12 ay içerisinde (yılda) dört veya daha fazla CV atağı yaşayan, ataklar arası remisyon sağlanan ve en az bir atağı pozitif mantar kültürü ile doğrulanan olgular ise tekrarlayan/rekürren *Candida* vajiniti olarak tanınır.^{1,2,13}

2.3.1. *Candida* vajinitinin epidemiyolojisi

Candida vajiniti her yaş grubunda görülebilmesine karşılık, genellikle 25–34 yaş aralığında cinsel aktif kadınlarda daha yaygındır.¹ Ayrıca, hormon değişikliklerine sebep olan gebelik veya oral kontraseptif kullanımında ya da diyabet ve uzun süre antibiyotik kullanımı gibi bağışıklık sistemini baskılayan belirli fizyolojik ve patolojilerin eşlik ettiği durumlarda CV'ne ve vajinada *Candida* kolonizasyonuna daha sık rastlanır.^{7,15}

Akut ve rekürren CV, vulva/vajinada akıntı, kaşıntı ve yanma hissi gibi alışlagelmiş semptomların yanında ağırlı cinsel ilişki, cinsel işlev bozuklukları, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlanan depresyon ve anksiyete sebebidir.^{5,20,58} Ancak, kadınların vajina ilişkili semptomlarını kendi başlarına veya yakın çevreye danışarak çözme eğilimleri ve vajina muayenesinden çekinceleri sonucu vajinit tablosu daha karmaşık hal alır. Aynı zamanda, hastalığın bildiriminin zorunlu olmaması sebebiyle CV prevalansına dair bilgiler belirli çalışma grupları ve bölgelerle sınırlıdır.^{1,23} Oysa, her 4 kadından 3'ünün CV atağı yaşadığı, yaklaşık yarısında ise bu atakların tekrarladığı ve %5–8 oranında RCV görüldüğü bilinmektedir.² Dünya genelinde yılda yaklaşık 138 milyon kadının RCV geçirdiği ve hastalığın yıllık prevalansının 100 bin kadında 3.871 olduğu öngörülmektedir.¹ Ülkemizde ise yıllık RCV prevalansı 100 bin

kadında 3.342 olarak tahmin edilmektedir.⁵⁹ RCV, genellikle 1–2 yıl süren ataklar şeklinde kendini gösterse de bazen 4–5 yıl, üstelik bazı olgularda onlarca yıl devam edebilir.²⁰ Ayrıca, CV'nin bir başka önemli noktası da ekonomik yüküdür ki tıbbi maliyeti için yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 374 milyon dolar ve tekrarlayan olgularda iş gücü kaybı ile birlikte 4,8 milyar dolara ulaşan miktarlar bildirilmiştir.^{1,6}

2.3.2. *Candida* vajinitinin etiyolojisi

Akut ve rekürren CV olgularında vajinadan izole edilen *Candida* türlerinin %85–95'i *C. albicans*'tır. *Candida albicans*'ın baskınlığının (i) vajinada kommensal olarak sıklıkla bulunması ve (ii) vajina mukozasına invazyonu sağlayan germ-tüp (çimlenme borusu) oluşturma özelliği kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.^{7,11,15} Bununla birlikte, filogenetik olarak *C. albicans* ile yakın ilişkili *C. albicans* var. *africana* da vajinit etkeni olarak bildirilmiştir. Ancak, bu türün doğru tespiti, *hwp1* geninin analizi ile olur; bu sebeple çoğu zaman tanısı eksik kalır ve gözden kaçabilir.^{60,61} *Albicans*-dışı *Candida* türleri içinde ise en sık görülen *C. glabrata*'dır (%20–30) ve ne yazık ki prevalansı giderek artmaktadır. Farklı *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda klinik semptom ve bulgulara farklılık bildirilmese de *C. glabrata* vajinitleri daha çok tip 2 diyabet, menapoz sonrası dönem, immünsupresyon ve aynı zamanda rekürrens ile ilişkili bulunmuştur. Daha nadir olarak, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* türleri de vajinit etkeni olarak bildirilmiştir.^{7,20} Bazı olgularda ise (%8,5–14,1) birden fazla *Candida* türünün veya *Candida* dışı mantarların bir arada bulunması dikkat çekmektedir. Çoklu mantar üremesi görülen olgularda en sık rastlanan türler: *C. albicans* ve *C. glabrata*'dır.^{18,19,62} Bu durum, *C. albicans*'ın baskın prevalansının yanında *C. glabrata*'nın virülansına (kolonizasyonu, invazyonu ve doku hasarına) katkı sunması ile açıklanabilir.^{15,63}

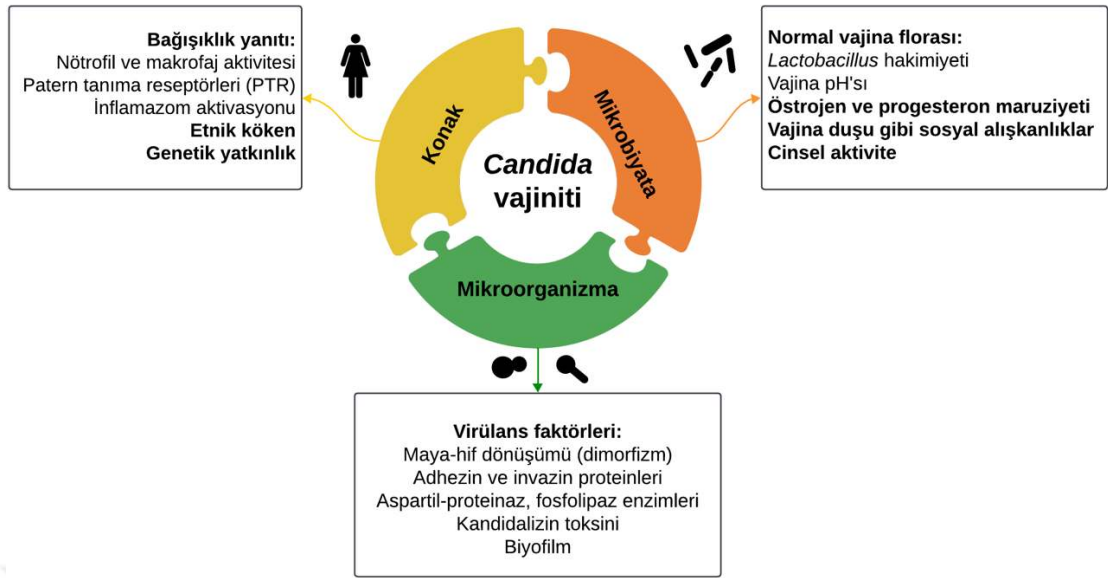
Coğrafi bölgelere, etnik kökenlere veya özellikli hasta gruplarının verilerine göre CV'ne etken olan tür yelpazesi değişkenlik ve çeşitlilik gösterir. Ancak, son yıllarda *albicans*-dışı *Candida* türlerindeki artış açıktır.¹⁴ Bu türlerin, flukonazol başta olmak üzere, CV tedavisinde öncelikli tercih edilen ilaçlara dirençli oldukları rapor edilmiştir. *Albicans*-dışı *Candida* türlerindeki bu dramatik artışın; eksik, yetersiz ve bilinçsiz tanı ve tedavi eğilimlerinin sonucu olduğu düşünülmektedir.^{14–16}

2.3.3. *Candida* vajinitinin patogenezi ve predispozan faktörleri

Candida türleri vajinada kommensal olarak bulunabilirken mikroorganizma ve konak arasındaki etkileşim dengesine bağlı olarak patojen özellikler gösterebilir. Bu dengenin bileşenleri; (i) vajina florasının yanında, (ii) konağa bağlı risk faktörleri ve henüz iyi tanımlanmamış genetik faktörler gibi idiyopatik durumlar ve (iii) mikroorganizmanın virülans faktörleridir (**Şekil 2.1**).⁸

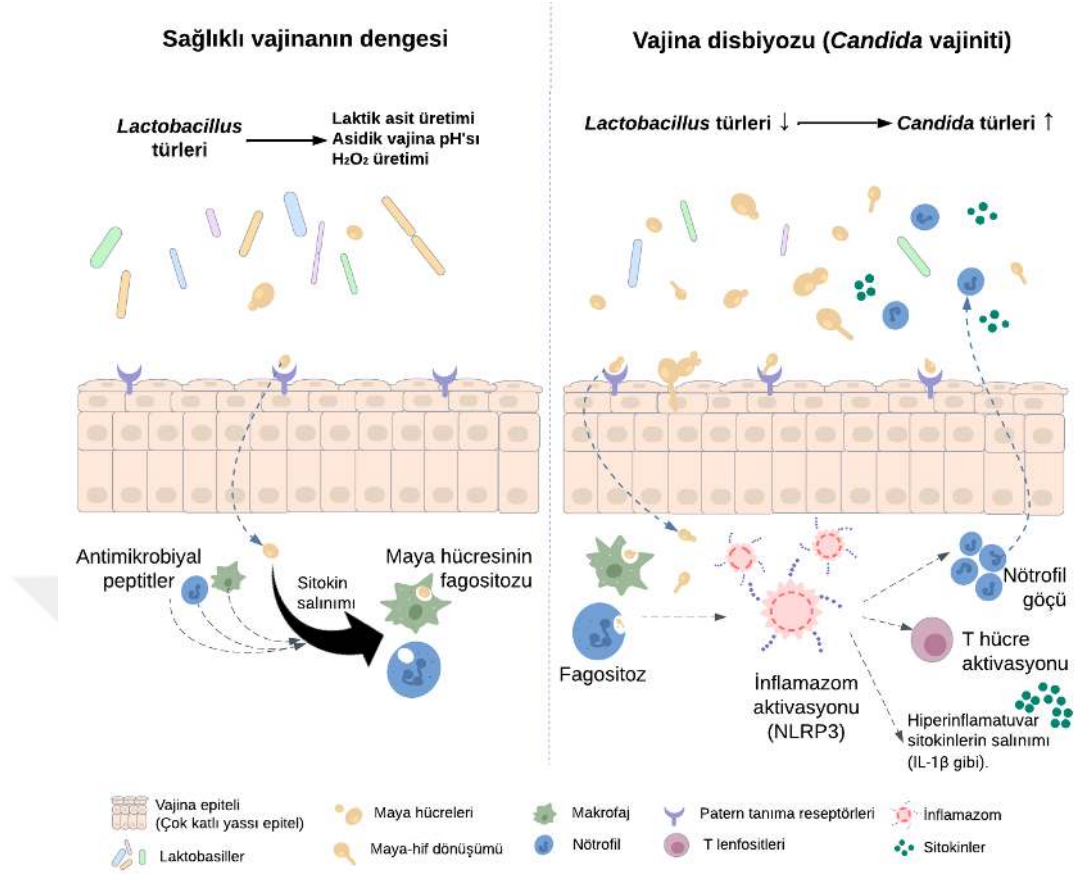
Vajina epitelinin östrojen ve progesteron gibi hormonlara maruziyeti, flora üzerinde etkinliği kanıtlanmış önemli faktörlerdendir.^{3,32} Bu sebeple, gebelik ve foliküler menstrüasyon fazı gibi bazı fizyolojik durumlarda ve östrojen içerikli oral kontraseptif kullanımında CV daha yaygın görülmektedir.^{1,7} Özellikle ileri gebelik haftalarında (ikinci ve üçüncü trimester) hem östrojen maruziyetinin artışı hem de hücresel bağışık yanıtın azalmasına bağlı olarak vajinit görülme sıklığı artmaktadır.^{64,65} Üstelik, CV nadiren de olsa koryoamniyonit ve erken membran rüptürü gibi gebelik komplikasyonlarının riskini artırdığından göz ardı edilmemelidir.^{66,67} Vajina florasının yaygın görülen disbiyozlarından olan BV'leri de CV ataklarına yatkınlık oluşturur. Şöyle ki; BV'lerinin tedavisinde kullanılan antibiyotikler, flora bakterilerini daha da baskılar ve disbiyoz derinleşir; vajina, *Candida* proliferasyonuna uygun duruma gelir. Ayrıca, BV'lerinde vajina pH'sının tipik olarak yükselmesi ile maya-hif dönüşümünün artması *Candida*'ların kolonizasyonuna ve invazyonuna katkı sağlar.⁶⁸

Candida vajinitinin prevalansını etkileyen faktörler arasında konağın bağışıklık sistemini etkileyen; tip 2 diyabet, HIV enfeksiyonu ve uzun süreli veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi çeşitli iyatrojenik veya spontan durumlar gösterilebilir.⁸ Ayrıca, vajina duşu, günlük ped kullanımı ve dar pantolon kullanımı gibi sosyal alışkanlıklar da vajina florasını etkiler ve vajinite yatkınlık oluşturur.^{10,69} Çeşitli ilaçların da vajina florasını etkiledikleri bilinmektedir. Örnek olarak, SGLT2 inhibitörlerinin (dapaglifozin gibi), idrarda glikoz atılımını artırması sonucu vajinite zemin oluşturduğu düşünülmektedir ve rekürren ataklar ile ilişkisi bildirilmiştir.^{1,7} Ayrıca, konakta saman nezlesi veya astım gibi alerjik hastalıklar, sık kortikosteroid kullanımı ve ailede alerjik hastalık öyküsü de özellikle RCV olgularında belirgin bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir.^{10,70}



Şekil 2.1. *Candida* vajinitinin patogeneziye katkıda bulunan faktörler.

Mikroorganizmanın virülans (konak mukoza hücrelerine adhezyonu, invazyonu, doku hasarı ve konağın bağışıklık sisteminden kaçışı) özellikleri de vajinanın denge halini etkileyen bileşenlerden biridir. Mantar hücre yüzeyinde bulunan adhezin ve invazin gibi mannoprotein yapıda moleküller, vajina epitel hücrelerinde bulunan laminin, fibronektin, entaktin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini tanıyarak adhezyonu (tutunma) sağlar.²³ Ayrıca, *C. albicans* öncelikli olmak üzere birçok *Candida* türünde (*C. glabrata* haricinde) bulunan maya-hif dönüşümü (dimorfizm) özelliği de epitel hücrelerine invazyona ve mikroorganizmanın kolonizasyonuna aracılık eder.^{57,71} Mikroorganizmanın epitel bariyerini aşmasını takiben konağın epitel ve bağışıklık yanıt hücrelerinden (nötrofil ve makrofajlar gibi) çeşitli antimikrobiyal peptitler ve sitokinler salınır ve sağlıklı bir konakta patojenin fagositozu ile sonuçlanan süreç gerçekleşir. Ancak, mantar yükünün artışı veya maya morfolojisinde değişiklik olması gibi durumlarda bağışıklık yanıtı yetersiz kalır ve hastalık tablosu ortaya çıkar (Şekil 2.2).^{8,71} Sonuç olarak, hastalık gelişimi süreci mikroorganizmanın virülans özelliklerinin yanında konak dokunun hasarı ve konağın bağışıklık yanıtını da kapsayan bir yaklaşımla açıklanabilir (damage-response framework, zarar-yanıt çerçevesi).⁷²



Şekil 2.2. *Candida* vajinitinin immünopatogenezi.

Mantar hücresinin fagositozu, hücre duvarı bileşenlerinden mannan ve glukun gibi patojen ilişkili moleküler desenler (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)'in konağın bağışıklık yanıt hücreleri tarafından (patern tanıma reseptörleri, pattern recognition receptors, PTR aracılığı ile) tanınması ile başlar. Mikroorganizmanın hücre duvarında bulunan β -glukun yapısı konak bağışıklık hücrelerince kolaylıkla tanınır, ancak mannoproteinlerin *Candida* hücre duvarının en dış katmanında yer alarak β -glukun yapısını maskelenmesi bağışıklık sisteminden kaçışta en önemli silahlarından biridir.⁷³ Oysa ki maya-hif dönüşümü sonucunda mantar hücre duvarı yapısında bazı değişiklikler (hif şeklinde mannan fibrillerinin daha kısa ve az bulunması gibi) sebebi ile β -glukun, PTR tarafından daha kolay tanınır hale gelir ve inflamazom aktivasyonu olur. Böylece, nötrofil göçü uyarılır, T hücre farklılaşması sonucu pro-enflamatuvar sitokinlerin salınması tetiklenir ve hiperenflamatuvar yanıt gelişir.^{8,23,71}

Mantar hücrelerinin, konak bağışıklık yanıtından kaçış yollarından biri de makrofajlarda bulunan fagolizozom aktivitesinden korunma stratejileridir.⁷⁴ Özellikle *C. glabrata*'nın fagozom olgunlaşmasını baskıladığı ve makrofaj içinde konak bağışıklık yanıtını aktive etmeden çoğaldığı bilinmektedir.⁷⁵ Ayrıca, *C. glabrata* “petit” (petite) olarak tanımlanan, mitokondri kaybı sebebiyle küçük ve yavaş büyüyen toplu iğne ucu büyüklüğünde koloniler oluşturabilir.⁷⁶ Bu morfolojideki suşların, normal boyutta koloni oluşturan suşlara kıyasla daha etkili fagosite edildiği görülmüştür. Ayrıca, petit koloniler (i) makrofajlarda fagozomdan kaçış, (ii) tip-1 interferon ve pro-enflamatuvar sitokin yanıtlarının artışı ve (iii) bunu izleyen ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir.^{76,77}

Candida türlerinin enzim ve toksin üretimi ve biyofilm oluşturmaları gibi diğer bazı özelliklerinin de virülansa katkısı açıktır. Özellikle aspartil proteinaz, fosfolipaz ve esteraz gibi enzimler konak doku proteinlerini ve hücre membran yapısını bozarak mikroorganizmanın invazyonunu ve yayılımını kolaylaştırır. Üstelik, kandidalizin toksini bu özelliklere ek olarak nötrofil kemotaksisine aracılık eder.^{23,57,71} Ayrıca, *C. albicans*'ın vajina epiteline adhezyonunu takiben maya ve hif şekillerinin bir arada çoğalıp ekstrasellüler polisakkarit bir materyalle kaplanması sonucu biyofilm yapısı oluşur. Mikroorganizmaların biyofilm oluşturma yeteneği özellikle antifungallere direnç ile ilişkili olduğundan yetersiz tedaviye ve rekürren ataklara sebep olabilir.⁵⁷

2.3.4. *Candida* vajinitinde klinik belirti ve bulgular

Candida vajiniti her zaman etkene özgü belirti ve bulgu vermez, bir başka deyişle semptomlar ayırıcı tanı için güvenilir değildir. En sık tariflenen şikâyetlerden biri fizyolojik akıntının aksine genellikle berrak olmayan, yoğun, beyaz, peynirimsi kıvamda ve kötü kokulu akıntıdır.³ Ancak, RCV veya mikst vajinit olgularında akıntının özellikleri yanıltıcı olabilir. Aynı zamanda CV olgularının yaklaşık %90'ında vajinada kaşıntı baskın şikâyetlerden biri olsa da vajina akıntısı ve kaşıntısından şikâyet eden kadınların yalnızca %35–40'ı CV tanısı alır.⁷ Ayrıca, çoğu kadın idrar yaparken ve/veya cinsel ilişki sırasında ağrı, vajinada yanma ve kızarıklıktan yakınıır.^{2,78} Özellikle rekürren vajinit ataklarının, kadınları yalnızca bedenlen değil, psikolojik ve sosyal olarak da olumsuz etkilediği açıktır. Sağlıkta yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmeleri ataklar arasında ve atak sırasında kadınlarda iş gücü ve öz saygı kaybı, sosyal çekinceler ve cinsel yaşam

kalitesinde önemli ölçüde azalma olduğunu göstermektedir.^{5,58} Üstelik, çok uluslu bir anket çalışmasına göre, RCV olgularının ortalama yaşam kalitesi skoru, astım/KOAH ile benzer seviyede ve baş ağrısı/migren gibi hastalıklardan daha kötüdür.⁷⁹ Oysa, 6 aylık tedavi süreci ile cinsel sağlıkta (cinsel ilişki sırasında veya sonrasında ağrı sıklığında azalma gibi) ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabilir.^{4,80}

Candida vajiniti olgularının dış genital muayenesinde vulvada kızarıklık ve şiddetli kaşıntı sonucu çizik izleri (ekskoryasyonlar) görülebilir. Spekulum muayenesinde vajina yan duvarlarında enflamasyona bağlı şişlik ve kızarıklar yanında hemen daima hastaların da tariflediği peynirimsi kıvamlı akıntı belirgindir.^{2,3} Ayrıca, rekürren atak yaşayan kadınların yanlış veya eksik tanı aldığı düşüncesi ile vulvanın ve perianal bölgenin dermatolojik muayenesi daha detaylı ve özenli yapılmalıdır. Bu hastalarda, ayırıcı tanıda, dermatit ve liken skleroz gibi kronik kaşıntı ve beyaz plaklar ile nitelendirilen vulva patolojileri dışlanmalıdır.^{2,13,81,82} Sonuç olarak, CV ile ilişkilendirilen semptomların farklı etkenlerin sebep olduğu vajina enfeksiyonlarından ve/veya vulvanın başka patolojilerinden kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır.

2.3.5. *Candida* vajinitinin laboratuvar tanısı

Candida 'lar üreme çağındaki kadınların %20–30'unda vajina florasında semptom oluşturmada kommensal olarak bulunabilir.⁷ Bu sebeple, yalnızca vajinada varlığının gösterilmesi tanı için yeterli değildir. Klinik belirti ve bulguların da özgün olmaması sebebi ile tüm olgular, jinekologlar ve klinik mikrobiyologlar arasında iş birliği ve takım çalışması çerçevesinde değerlendirilmelidir. *Candida* vajiniti tanısında spekulum muayenesini takiben vajina pH'sının ölçülmesi vajinit ön tanısına yardımcı olsa da "mikroskop incelemesi ve mantar kültürü" altın standarttır.^{2,13,15} Ancak, genellikle sporadik olgularda bu algoritma ihmal edilir ve çoğu zaman mikolojik veri olmaksızın rastgele tedavi önerilir. Oysa ki, özellikle rekürren vajinit ataklarında yanlış tanı ve tedavinin önüne geçilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için mutlaka klinik laboratuvarların desteğine başvurulmalıdır.²⁰

2.3.5.i. Vajina pH'sının ölçümü

Normal vajina pH'sı 3.5–4.5 aralığında olup mantar vajiniti olgularında diğer bazı vajinitlerin (BV, TV, aerobik vajinit, atrofik vajinit gibi) aksine vajinanın asiditesinin korunduğu bilinmektedir.³ Bu sebeple vajina pH'sının değerlendirilmesi ayırıcı tanıda önemli ve değerlidir. Ancak, kan, sperm maruziyeti veya lokal uygulanan ilaçlar vajina pH'sını etkilemektedir. Ayrıca, östrojen yetersizliğine bağlı olarak menopoza sonrası dönemde de vajina pH'sı yüksek bulunabilir.³⁹ Üstelik, CV ile BV ve aerobik vajinitler bir arada bulunabilir.^{68,83} Bu sebeple, özellikle RCV, yalnızca düşük vajina pH'sı ile ilişkilendirilmemeli ve ataklar mikolojik olarak kanıtlanmalıdır. Sonuç olarak, tek başına vajina pH ölçümü tanı için yol gösterici olsa da güvenilir değildir.

Vajina pH'sı, spekulum muayenesi sırasında vajina lateral duvarına yerleştirilen pH kâğıdı ile kısa sürede (<10–15 saniye) değerlendirilebilir. Ayrıca, kadınların kendi kendine örnekleme ile vajina pH değerlendirmelerinin kolay uygulanabilir, kabul edilebilir ve ucuz bir seçenek olduğu akılda tutulmalıdır.⁸⁴

2.3.5.ii. Mikroskop incelemesi

Vajina sürüntü örneklerinin doğrudan lam-lamel arası serum fizyolojik veya %10 KOH uygulaması sonrası yumurtamsı şekilli maya hücreleri (blastosporlar), yalancı- ve gerçek-hif yapıları yönünden incelenmesi; hasta başında değerlendirilebilir, kısa süreli ve ucuz bir ön tanı sunar.^{7,24} Ancak, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında mikroskop incelemesinde şeffaf zeminde şeffaf mikroorganizma görüntüsü klinik tecrübe gerektirir ki; bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü, sırası ile, %56,8 ve %89,2 olup bu oranlar rutin klinik incelemelerde çok daha düşüktür.²¹ Tanıda duyarlılığın artırılması için Gram boyama uygulanabilir. Ancak, lam-lamel arası doğrudan mikroskop incelemesi, Gram boyama incelemesine kıyasla daha kolay, daha ucuz ve daha çabuk değerlendirme olanağı sağlar.⁸⁵ Mikroskop incelemesi CV tanısında en önemli tanı araçlarından olup aynı zamanda “ipucu hücreleri”nin (“clue cell”) araştırılmasına veya *Trichomonas* vajinitlerinin ayırıcı tanısına da yardımcıdır.^{3,12}

2.3.5.iii. Mantar kültürü

Candida'ların üretilmesi için kullanılan temel besiyeri Sabouraud glikoz agar (SGA) 'dır. Bu besiyerine gentamisin ve kloramfenikol eklenmesi ile bakteri üremesi baskılanır ve maya mantarlarının saf halde izole edilmesi sağlanır.²⁴ Ancak, bu besiyerine aktarılan klinik örneklerin üretilmesi ve tür düzeyinde tanımlanması 2–6 gün sürebilir.²² Oysa, son yıllarda kullanımı yaygınlaşan kromojenik besiyerleri (CAC, ChromID *Candida*, Chromogenic *Candida* Agar gibi) bazı *Candida* türlerinin çabuk (<48 saat) tanımlamasına olanak sağlar. Bu besiyerlerinin içeriğinde bulunan kromojenik bileşikler (indolil glukozaminid gibi), *Candida*'ların enzimleri ile reaksiyona girer ve türler arası farklılık gösteren renklerde koloniler oluşturur.^{22,86} Kromojenik besiyerlerinin kullanımı ile eş zamanlı izolasyona ve tür tanımlamasına ek olarak bir arada bulunan farklı mantar türlerinin (polifungal popülasyon) varlığı kolaylıkla belirlenir ve ayırt edilebilir.¹⁸

2.3.5.iv. Tür düzeyinde tanımlama

Mantar kültürlerinde üremenin ardından, saf koloni elde edilmesi amacı ile subkültürleri yapılır. Ardından, fenotipik (germ-tüp, mısır unlu Tween-80 agarda mikromorfoloji değerlendirmesi ve biyokimyasal testler), moleküler-fenotipik (MALDI-TOF MS) ve/veya genotipik yöntemlerle tür düzeyinde tanımlama gerçekleştirilir.

(a) Germ-tüp testi

Maya türlerinin insan serumu (0,5–1 cc) içerisinde 2. saatte gerçek-hif başlangıcı yapı (germ-tüp) oluşturma yeteneğinin değerlendirilmesi, *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'i diğer *Candida* türlerinden ayıran en pratik ve en çabuk tanımlama yöntemlerindendir.^{87,88} Germ-tüp değerlendirmesi için en uygun ortam insan serumu ise de insan plazması kullanımı ile de yüksek duyarlılık ve tutarlılıkta sonuçlar elde edilmiştir.^{87,89} Germ-tüp testi, testin hazırlanma aşamasında serum miktarına göre daha yoğun maya eklenmesi (1–2 maya kolonisi yeterlidir) durumunda yalancı-negatif sonuçlar verebilir. Ayrıca, maya hücrelerinden ayrılan ve boğumlanan yalancı-hif yapılarının yanlış değerlendirilmesi, yalancı-pozitif sonuçlara sebep olabilir.²⁴

(b) Mısır unlu tween-80 agarda mikromorfoloji değerlendirmesi

Mısır unlu tween-80 agarda maya hücrelerinin şekil ve dizilimleri, yalancı- ve gerçek-hif yapıları, klamidospore oluşturmaları gibi mikromorfoloji değerlendirmeleri tür

tanımlamasında yardımcıdır. Ancak, deneyim gerektirir ve pratik değildir, ayrıca 48–72 saatlik inkübasyon süresi gerektirdiğinden tanıda gecikmelere sebep olur.²⁴

(c) Karbonhidrat asimilasyon testleri

API 20C ve ID 32C sistemi gibi karbonhidrat asimilasyonu temeline dayanan ticari kitlerin değerlendirilmesi de bir başka yaygın, ancak ucuz olmayan tür düzeyinde tanımlama yöntemleridir. Ancak, bu testlerin değerlendirilmesi de 48–72 saat inkübasyon süresi gerektirmektedir.^{22,90} VITEK 2 sistemi, mikroorganizmaların tanımlanmasına ve duyarlılık testlerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan otomatize bir yöntemdir. VITEK 2 ID-YST (maya identifikasyon) kartı ile tür tanımlaması, *Candida* türlerinin karbonhidrat ve organik asit asimilasyonu, oksidaz ve arilaminidaz aktiviteleri gibi 47 farklı biyokimyasal tepkimesine göre değerlendirilir ve çabuk (<15 saat) sonuçlar alınabilir ve kolay uygulanabilir bir seçenektir.⁹¹ Ayrıca, API 20C ve MALDI-TOF MS sistemlerine kıyasla, sırası ile, %94,8 ve %95,7 oranlarında tanı doğruluğu ile maya türlerinin tanımlanmasında etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.^{91–93}

(d) MALDI-TOF MS

Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan ve moleküler-fenotipik bir yöntem olan MALDI-TOF MS, tür tanısında moleküler yöntemlere alternatif sonuçlar sunar. Bu yöntem, bir tür lazer kullanılarak mikroorganizmanın moleküllerinin (protein yapıları) iyonize edilmesinin ardından bu iyonların kütlelerine göre uçuş sürelerini ölçen bir teknik sonucu tür farklılıkları belirlemeyi esas alır.²⁵ MALDI-TOF MS'in özellikle maya mantarlarının identifikasyonunda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve güvenilir sonuçlar verdiği bilinmektedir.^{26,94,95} Ayrıca, MALDI-TOF MS yöntemi, örnek başına maliyeti ve sonuç verme süresi göz önüne alındığında diğer geleneksel ve moleküler sistemlere kıyasla çabuk sonuç veren maliyet-etkin bir sistemdir.^{96,97}

(e) Moleküler yöntemler

Candida türlerinin tanımlanmasında moleküler yöntemler, geleneksel mantar kültürüne göre daha hızlı sonuçlar sunar. Kültürde izole edilen mikroorganizma kullanılabileceği gibi doğrudan klinik örnekten çalışma olanağı olması tanıyı kolaylaştırır ve hızlandırır. Ancak, flora üyesi veya kolonizasyona ilişkin bir mikroorganizmanın DNA'sının tespiti her zaman enfeksiyon hastalığını göstermediğinden yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca, bu çalışmalar yüksek maliyetlidir ve teknik altyapı gerektirir. Moleküler tanımlama yöntemleri DNA-amplifikasyonu ve DNA-dizileme temelli

yöntemlerdir. Mantarların tanımlanmasında kullanılan en özgün ve iyi tanımlanmış gen bölgeleri ribozomal DNA gen kompleksinde bulunan ITS1 (internal transcribed spacer 1) ve ITS2 (internal transcribed spacer 2) bölgeleridir. Aynı zamanda bu bölgeler, türler arası değişkenlik gösterir.²⁴ Klasik PCR, RT-PCR ve multipleks PCR kullanımının yanında son yıllarda çeşitli polimorfik dizi analizleri (çoğaltılmış parça uzunluğu farklılığı, amplified fragment length polymorphism, AFLP⁹⁸; kısa tekrarlı diziler, short tandem repeats, STR⁹⁹) ve yüksek çözünürlüklü erime analizi (high resolution melting analysis, HRMA^{100,101}) gibi yöntemler mantarların tür tanısında ve tür içi genetik çeşitliliğin belirlenmesinde öne çıkmaktadır.¹⁰²

RT-PCR HRM analizi, izolatların çift zincirli DNA moleküllerinin ayrışması sonucu azalan floresan sinyallerini temel alarak, tek sarmallı duruma geldikleri sıcaklık değerlerini (erime sıcaklığı, melting temperature, T_m) belirler. Erime sıcaklığında farklılıklar, esas olarak türler arası baz dizilimi (GC oranı) ile ilişkilidir.^{24,103} RT-PCR HRM analizi ile; *Candida*^{100,101,104-106}, *Cryptococcus*^{101,104}, *Saccharomyces*^{105,107}, *Trichosporon*¹⁰⁵ ve *Exophiala*¹⁰⁸ gibi maya mantarları ile *Aspergillus*^{101,104,105}, *Fusarium*^{101,104,109}, *Mucorales*^{101,104,105,110} ve bazı dermatofitler¹¹¹ gibi küf mantarlarına yönelik çalışmalarda güvenilir sonuçlar sunulmuştur. Bu yöntemi kolay uygulanabilir kılan en önemli avantajlarından biri de türe-özgü primerlere gereksinim olmadan, ortak bir primer kullanılabilmesidir.¹¹² Ancak, hedef bölgesinin uzunluğunun, yöntemin ayırt ediciliği üzerine etkisi tartışmaya açıktır. Özellikle 200 baz çiftinden uzun dizilerin, özgül ve tek erime tepe noktası elde edilmesini zorlaştırdığı öngörülse de daha uzun ampikonlar ile de farklı *Candida* türlerini ayırt etmek için yeterli çözünürlükte sonuçlar elde edilmiştir.^{113,114} Ayrıca, RT-PCR HRMA, tek nükleotid mutasyonlarının ve polimorfizmlerin tespitinde tercih edilebilir.^{24,103,115} Bunun yanında, DNA kalitesine ve saflığına etki eden izolasyon yönteminden, floresan boyanın türüne, master miks içeriğine ve PCR protokolü farklılığına kadar birçok faktör erime sıcaklığını etkilemektedir.^{102,104} RT-PCR HRMA yönteminin, optimize edildiğinde, özellikle klinik örnek doğrudan kullanıldığında çabuk tür tanısına ve aynı klinik örnekte bulunan çoklu mantar türlerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.^{112,116}

2.3.5.v. Serolojik testler

Candida vajinitinin tanısında çabuk sonuç veren, ucuz ve kolay uygulanabilir tanı testi arayışı içinde antijen ve antikor temelli çeşitli serolojik testlerin kullanımı değerlendirilmiştir.^{115,117,118} Bazı testlerin yüksek duyarlılık sonuçlarına karşılık, CV tanısında serolojik testlerin tanı değeri yoktur. Bu durumun başlıca sebebinin flora üyesi olarak bulunan mikroorganizmaya karşı oluşan antikor seviyelerinin, CV olan veya olmayan tüm kadınlarda belirli bir seviyede olacağıdır. Antikor artışının belirlenmesinin tanıya yardımcı olacağı öngörülse de mukoza enfeksiyonlarında (CV) antikor cevabı tespit edilebilir düzeyde olmayabilir.^{7,23} Ayrıca, immünsuprese konağın yetersiz antikor cevabı da antikor temelli serolojik testlerin eksik yanlarından biridir. *Candida* antijenlerinin tespiti için ek altyapı veya personel gerektirmeden hastanın kendi kendine uygulayabileceği hızlı antijen testleri ise Gram boyama yöntemi kadar yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır.^{118,119} Bu yönü ile, vajina muayenesinden çekinen hastalar veya hasta yoğunluğu fazla olan jinekologlar tarafından mikroskopi yerine tercih edilebilir. Ancak, serolojik testlerin güvenilirliği hala tartışma konusudur; henüz standartlaştırma ve doğrulaması (validasyon) gerçekleştirilememiştir.^{15,115}

2.3.5.vi. Antifungal duyarlılık testleri

Antifungal duyarlılık testleri, CV’de rutin olarak CLSI ve EUCAST tarafından önerilmemesine karşılık, RCV’nin ve flukonazole dirençli *Candida* suşlarının artışı ile önemli bir ihtiyaç haline gelmiştir.²⁷ Vajina izolatlarında AFDT uygulanması tedavi seçimine rehberlik edebilir ve başarısız tedaviyi önleyebilir.¹³ Antifungal duyarlılık profili, rutin laboratuvarlarda ulusal ve uluslararası rehberlerde önerilen belgeler doğrultusunda (CLSI M44-A2 ve CLSI M27-A3 gibi) disk difüzyon, E-test veya mikrodilüsyon gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir. Ancak, CV’nin tedavisinde öncelikli tercih edilen antifungal ilaçlardan yalnızca flukonazole yönelik direnç sınır değerleri sunulmuştur.²⁸ Bu durum, tedavide tercih edilen diğer antifungallere ilişkin duyarlılığın yetersiz yorumlanmasına sebep olur. *Candida*’ların antifungal duyarlılığı, 24 saat sonunda, kontrol üremeye kıyasla, üremenin %50’sini azaltan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK₅₀) değeri ile belirlenir. İlaç direnci ise, etkili olması beklenen konsantrasyona karşılık mikroorganizmanın üremeye devam edebilmesi olarak

tanımlanır. Antibiyotik konsantrasyonu ile mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar (duyarlılık ve direnç) arasındaki ilişki, direnç sınır değerleri (breakpoints) ile belirlenir. Ancak, nadir görülen mantar türleri veya yeni antifungal denemeleri gibi bazı durumlarda veri yetersizliği sebebiyle direnç sınır değerlerinin belirlenmesi mümkün olmayabilir. Bu tür durumlarda, klinik yanıtların tahmini için direnç sınır değerleri yerine epidemiyolojik eşik değerleri (epidemiological cut-off value; ECV)'nin kullanılması önerilir.^{120,121} ECV, antifungal ilaçlara maruz kalmamış ve kazanılmış dirence sahip olmayan (vahşi tip) izolatlar ile mutasyona uğramış ve kazanılmış dirence sahip (vahşi tip olmayan) izolatları ayırt etmek için tanımlanan bir MİK değeridir. Bu değer, bir antifungal ilacın tedavi başarısını veya başarısızlığını doğrudan belirlemez; ancak, tedaviye büyük olasılıkla daha az yanıt verecek izolatları öngörmeye yardımcı olur.^{121,122}

Antifungal duyarlılık testi için önerilen %2 glikoz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi içeren Mueller-Hinton agar nötr pH ortamı sunar.^{28,121} Ancak, vajinanın asidik ortamında ilacın aktivitesi değişebilir veya mikroorganizmanın duyarlılığı etkilenebilir.²⁷ Örnek olarak, azol grubu antifungallerin etkinliğinin asidik pH ortamında azaldığı görülmüştür.^{29,30,123} Bu sebeple, vajina izolatlarının antifungal duyarlılık testlerinin doğru ve güvenilir tespiti için pH 7'de çalışılan testlere ek olarak pH 4'te de testler tekrar edilmelidir.^{13,29} Ayrıca, laboratuvar ortamlarında (*in vitro*) belirlenen antifungal duyarlılık profillerinin klinik başarı ile ilişkisi her zaman için tartışma konusu olmuştur. Sonuç olarak, duyarlılık kategorisi yalnızca *in vitro* test sonuçlarına göre değerlendirilmemeli, *in vivo* tedavi başarısının hastaya ilişkin faktörlerle de ilgili olduğu unutulmamalıdır.¹²⁴

2.3.6. *Candida* vajinitinin tedavisi

Candida vajiniti ataklarının iyileştirilmesinde öncelikli hedef yatkinlığa sebep olan faktörlerin önlenmesi veya iyileştirilmesi ile atakların sıklığının azaltılması ve/veya önüne geçilmesidir. Bu amaçla, hastaya vulva ve perine bakımı ve temizliği anlatılmalı, su bazlı temizleyiciler önerilmeli, ancak vajina içinin yıkanmaması gerektiği vurgulanmalıdır.^{10,20} Cinsel ilişki ile vajinit atakları arasında ilişki belirlenmesi durumunda cinsel eşin tedavisi ise hala tartışma konusudur. Atak sırasında ilişkiden kaçınılması önerilebilir, ancak vajinada fissür olmadığı durumlarda cinsel ilişkiye ara

verilmesine gerek olmadığı yönünde kanıtlar mevcuttur.¹²⁵ Östrojenin CV üzerine etkileri açık olduğundan östrojen içerikli oral kontraseptif kullanımının sınırlandırılması da vajinit kontrolünde dikkate alınmalıdır.^{10,126} Ayrıca, uzun süreli kan şekeri yüksekliği, vajinada glikoz seviyelerini artırabilir ve maya hücreleri (blastosporlar) için uygun besin ortamı oluşturur. Bu sebeple, CV'nin kontrolü için karbonhidrat alımının azaltılması önerilmelidir.¹⁰ RCV olgularının yaşam kalitesini artıran bir başka önemli nokta da ise hastalığın psikolojik ve sosyal olumsuzluklarının göz önüne alınması ve gerekli durumda psikolog ve psikiyatrist desteğinin gündeme alınmasıdır.⁵

2.3.6.i. Asemptomatik *Candida* kolonizasyonunda sağlıklı kadınlar için genellikle tedavi önerilmez.¹²⁷ Ancak, gebelikte *Candida* kolonizasyonunun tedavisi henüz netlik kazanmamıştır. Şöyle ki; erken doğum ile ilişkili olduğu ve klotrimazol tedavisinin koruyucu etkisi yönündeki görüşlere karşılık, bu durumun ilgisiz olduğunu sunan sonuçlar da bulunmaktadır.^{7,127,128}

2.3.6.ii. Akut *Candida* vajinitinde öncelikli tercih flukonazol ve klotrimazol başta olmak üzere mikonazol ve itrakonazol gibi azol grubu antifungallerdir.^{7,13} Oral ve intravajinal azol uygulaması birbirlerine benzer etkinlik gösterir. Bu sebeple ilaç seçiminde (i) hastanın tedaviye uyum sağlayabileceği klinik uygulama şekilleri (topikal veya oral), (ii) fiyatı, (iii) erişiminin kolay olması ve (iv) yan etkileri gibi özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.^{7,13,129}

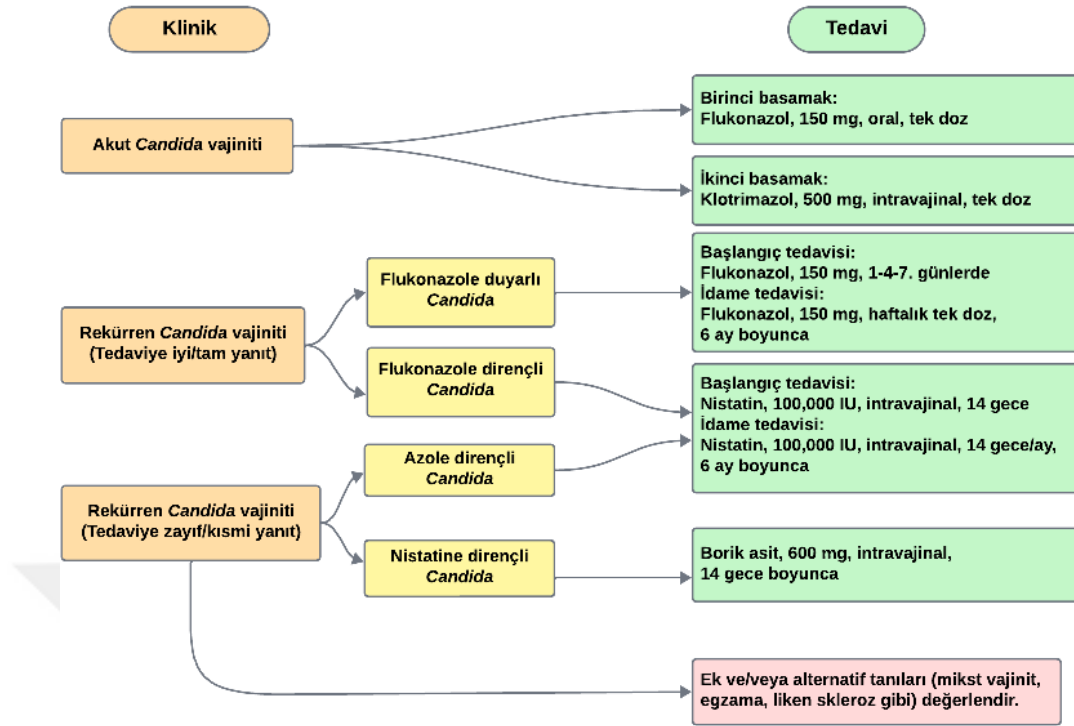
(a) Lokal tedavi: Krem veya ovül şeklinde klotrimazol, mikonazol veya butokonazol, 1–3 gün veya 6–7 gün tedavi süresi olan, hastaların reçetesiz olarak da kolaylıkla ulaşabildiği ve öncelikle tercih ettiği preparatlardır.¹³ Çeşitli polyen (nistatin, amfoterisin B) ve imidazol (klotrimazol, mikonazol nitrat ve fentikonazol nitrat) grubu ilaçların tedavide birbirlerine üstünlüğü yoktur.⁷

(b) Oral tedavi: Lokal tedaviye uyum sağlayamayan hastalarda flukonazol veya itrakonazol kullanımı daha kısa süreli bir tedavi seçimidir. Ancak, gebelik ve emzirme halinde oral tedaviden kaçınılması önerilmektedir.¹³

2.3.6.iii. Rekürren *Candida* vajiniti tedavisinde ise atakların iyileştirilmesinin yanında remisyon sağlanması da hedef almalıdır. RCV olgularında tedavi seçenekleri daha karmaşık olup lokal ve oral antifungaller veya intravajinal borik asit uygulaması tercih edilebilir (Şekil 2.3).

(a) ***Candida albicans* vajinitlerinde** genellikle üç doz (1, 4 ve 7. günde) 150 mg flukonazol tedavisinin ardından 6 ay boyunca haftada bir doz 150 mg flukonazol önerilmektedir. Bu tedavi ile olguların %70–90’ında ataklarda iyileşme görülür.^{78,130} Ayrıca, atakları süregelen hastalarda daha uzun süreli olarak ayda bir tablet veya 2 haftada bir tablet almanın sürdürülmesi önerilebilir.⁸² Oysa, uzun süreli flukonazol kullanımının; (i) ilaç alerjisi, (ii) ilaç-ilac etkileşimi, (iii) kalp ve karaciğere yan etkileri, (iv) ilaca dirençli suşların ortaya çıkması ve (v) gebelikte kullanılamaması gibi göz ardı edilemeyecek dezavantajları vardır.^{131,132}

(b) ***Albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinde** ve azol tedavisinden iyileşme sağlanamayan *C. albicans* vajinitinde tedavi seçenekleri sınırlıdır.¹³² *Candida glabrata* vajinitlerinde çoğu zaman azollere duyarlılık azaldığından ve *C. krusei* vajinitinde flukonazole doğal direnç beklendiğinden alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.²⁰ Bu seçeneklerden bazıları ise 14 gece boyunca intravajinal 100.000 IU nistatin uygulaması; 600 mg intravajinal borik asit kapsül uygulaması veya flusitozin-amfoterisin B kombinasyonu gibi karışım kremlerdir.¹³ Borik asit kullanımının embriyotoksik olmasının ilaç güvenliğini önemli ölçüde sınırladığı düşünülse de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) borik asit ile ilgili herhangi bir güvenlik endişesi belirtmemiştir.^{43,133} Ancak, vajinal borik asit uygulanmasının etkinliğine dair olumlu kanıtlara karşılık, klinik kullanıma girmesi için daha fazla veriye gereksinim vardır.^{134,135}



Şekil 2.3. *Candida* vajinitinde tedavi algoritması.

Mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlılıkları ve tedaviye dirençli olguların yaygınlaşması sebebi ile yeni ilaç ve tedavi seçeneklerinin ihtiyacı ve arayışı devam etmektedir.⁸² Otesekonazol ve ibreksafungerp gibi daha az ilaç-ilac etkileşimi ve yan etki riski olan güncel ilaçlar, azol tedavisine dirençli *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* vajinitlerinde alternatif olarak sunulmuş ve Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) onayı almıştır.^{136,137} İbreksafungerp, mantar hücre duvarı sentezini hedef alan bir glukan sentaz inhibitörüdür.¹³⁶ CV tedavisinde tek doz 300 mg ibreksafungerp kullanımı, 150 mg flukonazol tedavisine eş değer düzeyde klinik etkinlik göstermiştir.¹³⁸ Otesekonazol ise lanosterol demetilaz inhibisyonu üzerinden ergosterol sentezini önler ve mantar hücre zarının yapısını bozarak etkinlik gösterir.¹³⁹ Üç günlük (1, 4 ve 7) 150 mg flukonazol tedavisi ile 600 mg/gün ve günde iki kez 450 mg otesekonazol uygulamaları benzer etkinlikte olduğundan RCV tedavisinde yeni bir seçenek olarak kabul edilebilir.¹³⁷

Candida vajinitinin tedavisinde ilaç etkinliğini artırmak amacı ile özellikle azollerle sinerjik etki gösteren kombinasyon tedavileri de gündemdedir. *Candida albicans* vajinitinde tek başına mikonazol kullanımına kıyasla kurkumin (zerdeçalın ana

bileşeni) ve mikonazol kombinasyonu ile mikonazol MİK değerinin 4 kat azaldığı gösterilmiştir.¹⁴⁰ Benzer şekilde, flukonazolun propolis ile kombine edildiği topikal formülasyonu, tek başına topikal mikonazol uygulamasına kıyasla çok daha düşük dozlarda etkili bulunmuştur.¹⁴¹ Mevcut tedavi seçeneklerini iyileştirebilecek ve azol dirençli suşlara etkili alternatif kombine ilaç kullanımlarının klinik kullanım öncesi araştırılması ve doğrulanması gerekmektedir.

2.3.7. *Candida* vajinitinde aşı çalışmaları

Rekürren *Candida* vajiniti ataklarının önlenmesi, kadınların yaşam kalitesini artıran ve hastalığın yükünü azaltmada öncelikli basamaklardan biridir.¹⁰ Bu amaçla, özellikle RCV olgularında iyileşmeyi hedefleyen aşı çalışmaları önem kazanmıştır. *Candida albicans*'ın hücre duvarında bulunan adhezin/invazin proteinlerini (Als3 gibi) içeren NDV-3A aşısının, RCV atakları arasındaki süreyi 12 aya kadar uzattığı ve semptomları hafiflettiği görülmüştür.^{142,143} Faz 2 klinik deneme aşamasında olan NDV-3A'nın tek doz intramüsküler kullanımı ile hızlı ve etkili bağışıklık yanıtı hayvan deneylerinde açık şekilde görülse de klinik etkinlik ve yaşam kalitesi üzerine etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.¹⁴³ Ayrıca, *C. albicans*'ın aspartil-proteinaz (Sap2) proteinlerini temel alan PEV7 aşı denemeleri de CV'nden korunmada gündemdedir. Henüz faz 1 klinik deneme aşamalarında olsa da PEV7'nin fare deneylerinde intravajinal uygulaması toksik etkiler oluşturmamış ve rekürren atakların engellenmesinde umut verici potansiyeli görülmüştür.^{142,144}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma popülasyonu ve klinik örneklerin alınması

Bu çalışmaya Mayıs 2023–Eylül 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesine başvuran 300 kadın (100 gebe ve 200 gebe olmayan) dahil edildi. Çalışmaya katılmayı ve kısa bir anket çalışmasına yanıt vermeyi kabul eden katılımcıların sosyal ve tıbbi öyküleri sorgulandı. Ayrıca, aydınlatılmış onamları alındı. Rutin jinekolojik muayeneleri yapılan katılımcıların vajina posterior forniksinden steril pamuklu çubuk ile sürüntü örnekleri alındı. Klinik örnekler, 0,5 ml Sabouraud glikoz broth (Merck, Darmstadt, Germany) içerisine aktarıldı ve en kısa sürede Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

3.2. Klinik örneklerin laboratuvar değerlendirilmesi

Klinik örneklerin doğrudan lam-lamel arası ve Gram boyama değerlendirmeleri için iki ayrı preparat hazırlandı ve mantar kültürleri yapıldı.

3.2.1. Mikroskop incelemesi

Lam-lamel arası (40×) ve Gram boyalı (100×) preparatlar mantar elemanları [tomurcuklanan maya hücrelerinin varlığı (blastosporlar), yalancı ve/veya gerçek-hif oluşumu] yönünden değerlendirildi.^{3,24}

3.2.2. Maya mantarlarının izolasyonu ve tür tanımlaması

Mantar kültürleri için CAC (CHROMagar, Paris, Fransa) kullanıldı ve kullanıma hazır şekilde ticari olarak temin edildi. Tek koloni ekim yöntemi ile besiyerine aktarılan klinik örnekler 36°C’de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi sonunda üreme varlığı/yokluğu, koloni sayısı, morfolojileri ve pigmentasyonu değerlendirildi.

Katılımcıların son 12 ay içerisindeki atak sayıları sorgulandı ve kültürlerinde 10 ve üzeri koloni olan ve kaşıntı, kötü kokulu ve peynirimsi kıvamda vajina akıntısı gibi semptom tarif eden hastalar *Candida* vajiniti olarak tanımlandı. CV tanısı alan olgularda ise (i) ilk kez veya dörtten az atak varlığı, ACV; (ii) dört veya daha fazla atak, RCV; (iii)

<10 kolonisi olup semptomu olmayan kadınlar *Candida* kolonizasyonu olarak kabul edildi.^{2,13,15} Mantar kültürlerinde üreme olmayan kadınlar ise semptom varlığına bakılmaksızın kontrol grubu olarak değerlendirildi.¹⁴⁵

3.2.2.i. CHROMAgar Candida (CAC)

Önerilen inkübasyon süresi sonunda (48 saat) üretici firmanın tanımları doğrultusunda koloni renklemeleri yeşil (*C. albicans*); pembe ve kuru (*C. krusei*); morleylek (*C. glabrata*); koyu mavi (*C. tropicalis*) ve beyaz (diğer *Candida* türleri) olarak tanımlandı.

3.2.2.ii. MALDI-TOF MS yöntemi

CHROMAgar Candida’da izole edilen maya kolonilerinin tür tanısı MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper; Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) yöntemi referans alınarak doğrulandı. Tanımlanacak koloniler öncelikle SGA’ya (Merck, Darmstadt, Germany) pasajlandı ve 24 saat inkübasyon süresi sonundaki saf ve taze kültürler kullanıldı. Steril bir kürdan ucu ile alınan koloni, hedef MALDI-TOF kaset noktasal alanına ince bir tabaka halinde yayıldı ve sonraki her aşamada oda sıcaklığında kuruması beklendi. Her noktasal alan üzerine, sırası ile, 1 µL %70’lik formik asit ve matriks solüsyonu (α -siyano-4-hidroksisinamik asit) eklendi. Kaset, analiz için MALDI-TOF MS cihazına yerleştirildi. Ölçüm sonuçları, Bruker Biotyper 3.1 software ve kütüphanesi (versiyon 3.1.66) ile değerlendirildi. Üreticinin talimatlarına göre; 2.30–3.00 arası log-skor değeri yüksek doğrulukta tür düzeyinde tanı, 2.00–2.29 arası skor güvenilir cins ve olası tür düzeyinde tanı, 1.70–1.99 arası skor olası cins düzeyinde tanı ve 0.00–1.69 arası skor ise güvenilir olmayan tanı şeklinde değerlendirildi.²⁵

3.2.2.iii. RT-PCR HRM analizi

(a) DNA izolasyonu

Mantar kültürlerinden izole edilen 115 maya mantarı ve beş referans suş SGA’ya pasajlandı ve 36°C’de 48 saat inkübasyon süresi sonunda çalışmamızda tercih edilen ticari kitin (Zymo Research, Irvine, CA, ABD; Katalog No: D6005) önerilerine uygun

olarak DNA izolasyonu yapıldı. RT-PCR HRM analizi yapılmaya dek -20°C’de saklandı.

(b) RT-PCR HRM analizi

PCR için ITS2 gen bölgesine spesifik UNF1(5'-GCA TCG ATG AAG AAC GCA GC-3') ve UNF2 (5'-TTG ATA TGC TTA AGT TCA GCG G-3') primer dizileri kullanıldı.¹⁰⁰ Her izolat için 4 µL 5× HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (Solis BioDyne Co, Teaduspargi, Estonya) solüsyonu, konsantrasyonları 10 pmol/µL olan forward ve reverse primerlerden 1'er µL ve 4 µL genomik DNA kullanıldı. Son hacim 20 µL olacak şekilde 10 µL distile su ile PCR karışımı hazırlandı.¹⁰⁶ RT-PCR HRM analizi Rotor-Gene Q 5Plex HRM (QIAGEN, Hilden, Germany) cihazında yapıldı. Kullanılan programda başlangıç denatürasyon basamağı 95°C’de 12 dakika süreyle gerçekleşti. Ardından 40 döngü boyunca, sırası ile, 95°C’de 15 saniye, 60°C’de 2 saniye ve 72°C’de 20 saniye boyunca denatürasyon, annealing ve elongasyon adımları ayarlandı. HRM analizi için amplifikasyon ürünleri, 1 dakika süreyle 50°C’de soğutuldu ve ardından 80°C’den 92°C’ye ısıırken floresan monitörizasyonu ile 0,1°C/2s hızında izlendi.¹⁰⁶ Elde edilen sonuçlar HRM Rotor-Gene Q (QIAGEN) yazılımı ile analiz edildi.

3.2.3. Antifungal duyarlılık testi

Antifungal duyarlılık testleri CLSI M44-A2 belgesi esas alınarak disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Bu amaçla, %2 glikoz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi içeren Mueller-Hinton agar hazırlandı.²⁸ Hazırlanan besiyerlerinin pH değerleri NaOH ve HCl kullanılarak pH 4 ve pH 7 olacak şekilde ayarlandı.³⁰ Her izolat için SGA’ya pasajlanan 24 saatlik taze kültürler kullanılarak yaklaşık 5 ml steril serum fizyolojik içinde 0,5 McFarland bulanıklıkta maya süspansiyonu hazırlandı. Maya süspansiyonları pH 4 ve pH 7 olarak hazırlanan iki ayrı besiyerine homojen olarak yayıldı. Besiyeri üzerine flukonazol (25 µg, Bioanalyse, Ankara, Türkiye), itrakonazol (10 µg, Bioanalyse), ketokonazol (50 µg, Bioanalyse), klotrimazol (50 µg, Bioanalyse), mikonazol (50 µg, Bioanalyse) ve nistatin (100 U, Bioanalyse) diskleri birbirlerine ve petri kenarlarına uygun uzaklıkta yerleştirildi. İnkübasyon süresi sonunda (36°C’de 24–48 saat) inhibisyon zon çapları kaydedildi.¹²¹ Flukonazol için direnç sınır değerleri CLSI M44-A2 belgesine göre; duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (S-DD) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi.²⁸ Diğer

antifungal ilaçlar ise, direnç sınır değerleri henüz bildirilmediğinden, literatür verilerinden uyarlanan **Tablo 3.1**'de sunulan değerlere göre rapor edildi.^{146,147}

Tablo 3.1. Çalışmamızda kullanılan antifungal ilaçlar için direnç sınır değerleri.

Antifungal	Disk konsantrasyonu	İnhibisyon zon çapları (mm)		
		R	SDD	S
Flukonazol ^a	25 µg	≤ 14	15–18	≥ 19
İtrakonazol ^c	10 µg	≤ 9	10–14	≥ 15
Klotrimazol ^c	50 µg	≤ 11	12–19	≥ 20
Ketokonazol ^b	50 µg	< 10	10–20	> 20
Mikonazol ^b	50 µg	< 10	10–20	> 20
Nistatin ^c	100 U	≤ 10	11–14	≥ 15

^a CLSI²⁸; ^b Dota ¹⁴⁷; ^c Khan¹⁴⁶. R, Resistant (dirençli); SDD, Susceptible-dose dependent (doza bağlı duyarlı); S, Susceptible (duyarlı).

3.2.4. *Candida glabrata* suşlarında petit varyantların araştırılması

Candida glabrata izolatlarının ilk kültür plaklarından rastgele ve karışık olarak toplanan koloniler SGA'ya tek koloni ekim yöntemi ile pasajlandı. Plaklar 36°C'de 72 saat boyunca inkübe edildi ve her gün koloni morfolojisi yönünden değerlendirildi. Aynı plakta normal büyüklükte ve noktasal küçük (toplu iğne ucu büyüklüğünde) kolonilerin üremesi durumunda koloniler ayrı ayrı SGA'ya pasajlandı ve MALDI-TOF MS ile *C. glabrata* tür tanımları doğrulandı.¹⁴⁸ Koloniler, petit-varyantların doğrulanması amacı ile litresinde %1 maya ekstraktı, %2 pepton ve %2 gliserol içeren yeast-pepton-gliserol (YPG) agara pasajlandı. İnkübasyon süresi (36°C'de 72 saat) sonunda: normal büyüklükteki koloniler YPG agarda kolaylıkla ürerken; YPG agarda üreyemeyen koloniler (gliserolü fermente edemedikleri için) fenotipik olarak “petit-varyant” olarak tanımlandı.⁷⁷

3.3. Referans izolatlar

Bu çalışmada, (i) CAC, MALDI-TOF MS ve RT-PCR HRMA yöntemleri için *C. albicans* ATCC 10231, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. krusei* ATCC 6258, *C. tropicalis* CBS 13933 ve *C. parapsilosis* ATCC 90018; (ii) antifungal duyarlılık testleri için *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019; (iii) petit *C. glabrata* varyantlarının değerlendirilmesinde *C. glabrata* MI 200501 suşları referans olarak kullanıldı.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik ölçümler gruplar arasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testleri; sayısal ölçümler ise Kruskal-Wallis ve Wilcoxon Signed-Rank testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik ölçümler sayı (n) ve yüzde (%); sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (ya da ortanca ve minimum-maksimum) olarak sunuldu. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak belirlendi.

3.5. Etik kurul onayı

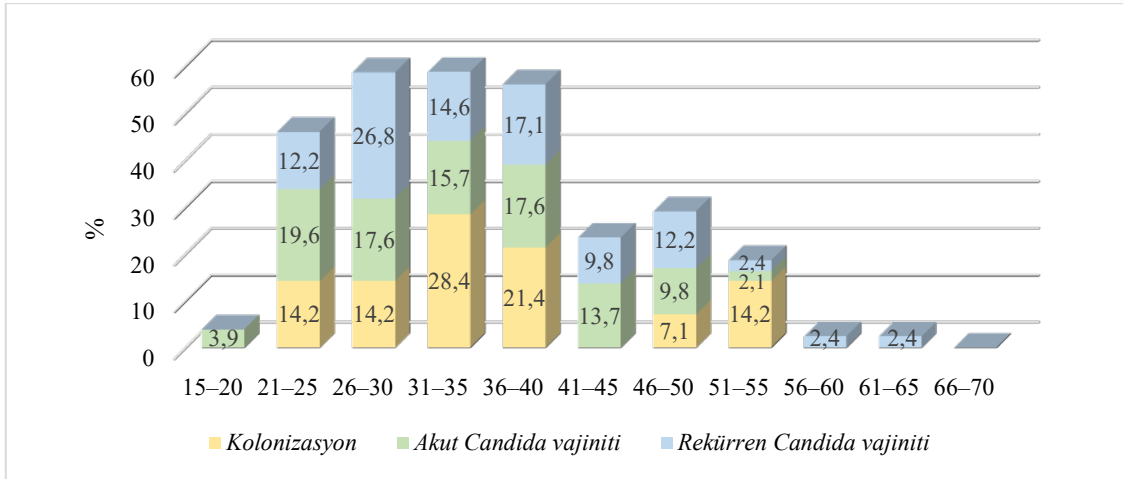
Sunulan tez kapsamında yürütülen çalışmalar, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.04.2022 tarihinde alınan 16 no'lu izin ile yapıldı.

4. BULGULAR

Candida vajinitinin tanısında klinik belirti ve bulgular ile mikolojik inceleme (mikroskop ve mantar kültürleri) sonuçları göz önüne alındı. Çalışmada, toplam 300 kadın incelendi ve mantar kültürlerinde üreme olan 106 (%35,3) olgunun; 92'si (%86,8) CV ve 14'ü (%13,2) *Candida* kolonizasyonu olarak tanımlandı. Mantar kültürlerinde üreme olmayan 194 (%64,7) kadın ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

4.1. Anket verileri

Katılımcıların yaş ortalaması $36,6 \pm 10,8$ (yaş aralığı, 18–69) olup ACV ve RCV'nin en sık görüldüğü yaş aralığı, sırası ile, 21–25 yaş (%19,6) ve 26–30 yaş (%26,8) idi. *Candida* kolonizasyonu belirlenen olguların %49,8'i ise 31–40 yaş aralığında idi. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı **Şekil 4.1**'de verildi. Atak sayıları göz önüne alındığında CV tanımlanan 92 olgunun 51'i (%55,4) ACV ve 41'i (%44,6) RCV idi.



Şekil 4.1. *Candida* vajiniti ve kolonizasyonu olgularının yaş gruplarına göre dağılımı.

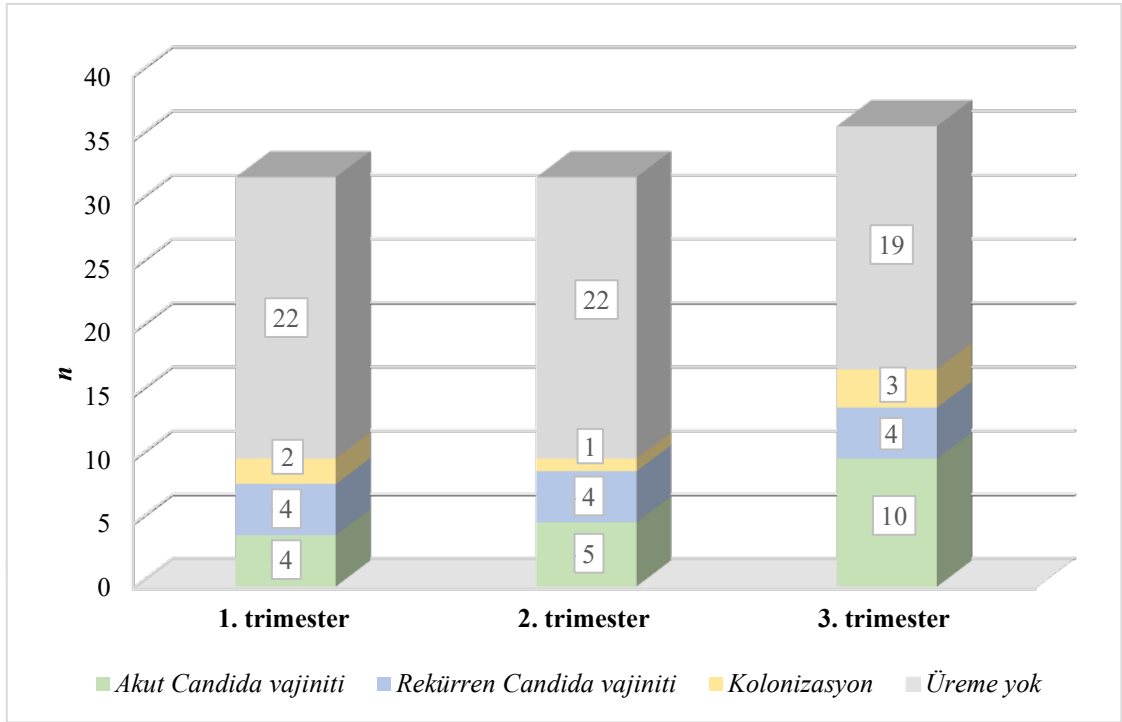
Akut ve rekürren vajinitli olgularda vajina şikâyetleri değerlendirildiğinde akıntı, sırası ile, %71,1 ve %100 oranları ile en sık belirtilen semptom idi. Ayrıca, kontrol grubunda %30 oranında akıntı şikâyeti kaydedildi. Ağrılı idrar yapma şikâyeti ACV grubunda %44,4, RCV grubunda %27,8 ve kontrol grubunda %22,2 olarak benzer oranlarda bildirilmesine karşılık, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=.012$). Sorgulanan şikâyetlerin vajinit kliniği ile ilişkileri **Tablo 4.1**'de sunuldu.

Tablo 4.1. *Candida* vajiniti kliniği ile semptomların ilişkisi.

Semptomlar	ACV (n=45)	RCV (n=36)	Kontrol (n=180)	P
Kaşıntı	14 (%31,1)	21 (%58,3)	19 (%10,6)	.000
Yanma	16 (%35,6)	17 (%47,2)	28 (%15,5)	.000
Akıntı	32 (%71,1)	36 (%100)	54 (%30,0)	.000
Ağrılı idrar yapma	20 (%44,4)	10 (%27,8)	40 (%22,2)	.012
Ağrılı cinsel ilişki	16 (%35,6)	16 (%44,4)	25 (%13,9)	.000

ACV, Akut *Candida* vajiniti; RCV, Rekürren *Candida* vajiniti.

Anket sorularına yanıt veren katılımcıların obstetrik ve tıbbi öyküleri ile laboratuvar verilerinin vajinit kliniği ile ilişkileri **Tablo 4.2**, **Tablo 4.3** ve **Tablo 4.4**'te özetlendi. Ailede alerjik hastalık öyküsü olanlarda ACV ve RCV olguları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<.001$). Gebelik durumu vajinit görülme sıklığını tek başına artıran bir parametre olarak değerlendirilmedi ($p=.705$). Gebelerde trimesterlara göre dağılım incelendiğinde, üçüncü trimesterde ACV ve *Candida* kolonizasyonu daha yüksek oranda idi (**Şekil 4.2**).



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan 100 gebenin gebelik trimesterlarına göre CV kliniği yönünden karşılaştırılması.

Tablo 4.2. Akut ve rekürren *Candida* vajinitli olguların ve kontrol grubunun obstetrik risk faktörleri ve ilaç kullanımı öyküsü yönünden karşılaştırılması.

	ACV n (%)	RCV n (%)	Kontrol n (%)	P
Yaş (ortalama ± SD)	33,8±8,7	35,9±9,9	37,5±11,4	.087
Sigara kullanımı	1 (%2,4)	6 (%18,2)	18 (%10,9)	.065
Gebelik	19 (%37,3)	12 (%29,3)	63 (%32,5)	.705
Önceki gebelik sayısı [ortanca (min–maks)]	2 (0–5)	2 (0–5)	2 (2–10)	.874
Önceki doğum sayısı				
Nullipar	6 (%17,6)	4 (%18,2)	43 (%35,0)	.179
Primipar	13 (%38,2)	7 (%31,8)	23 (%18,7)	
Multipar	15 (%44,2)	11 (%50,0)	57 (%46,3)	
Önceki doğum şekli				
NVD	13 (%38,2)	8 (%36,4)	37 (%30,3)	.182
C/S	14 (%41,2)	10 (%45,5)	43 (%35,2)	
C/S sonrası NVD	1 (%2,9)	-	-	
Oral antifungal kullanımı	-	-	4 (%2,3)	.772
Lokal antifungal kullanımı	7 (%15,6)	3 (%8,6)	24 (%14,0)	.628
Lokal steroid kullanımı	4 (%8,9)	2 (%5,7)	11 (%6,4)	.802

ACV, Akut *Candida* vajiniti; RCV, Rekürren *Candida* vajiniti; NVD, Normal vajinal doğum; C/S, sezaryen.

^a Tabloda sunulan istatistiksel analiz sonuçları ilgili parametreye yönelik anket sorularını yanıtlayan katılımcılar arasında yapıldı.

Tablo 4.3. Akut ve rekürren *Candida* vajinitli olguların ve kontrol grubunun bilinen hastalık öyküsü yönünden karşılaştırılması.

Hastalık öyküsü	ACV n (%)	RCV n (%)	Kontrol n (%)	P
Diabetes mellitus	1 (%2,2)	3 (%8,6)	17 (%9,9)	.245
Hipotiroidi	2 (%4,4)	4 (%11,8)	10 (%5,9)	.409
Hipertiroidi	1 (%2,2)	1 (%2,9)	3 (%1,8)	.807
Atopik dermatit	5 (%11,1)	3 (%8,6)	16 (%9,4)	.946
Kışide alerji öyküsü	3 (%6,5)	4 (%11,4)	24 (%14,0)	.382
Astım	3 (%6,5)	4 (%11,4)	19 (%11,1)	.774
Alerjik konjunktivit	4 (%8,9)	5 (%14,3)	24 (%14,0)	.646
Alerjik rinit	4 (%8,9)	5 (%14,3)	23 (%13,5)	.686
Ailede alerji öyküsü	15 (%33,3)	14 (%40,0)	15 (%8,8)	.000

ACV, Akut *Candida* vajiniti; RCV, Rekürren *Candida* vajiniti.

^a Tabloda sunulan istatistiksel analiz sonuçları ilgili parametreye yönelik anket sorularını yanıtlayan katılımcılar arasında yapıldı.

Tablo 4.4. Akut ve rekürren *Candida* vajinitli olguların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırılması.

Laboratuvar bulguları	ACV (Ortalama ± SD)	RCV (Ortalama ± SD)	Kontrol (Ortalama ± SD)	P
Nötrofil sayısı ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	6,2±2,6	5,9±2,6	6,4±3,3	.855
Eozinofil sayısı ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	1,4±0,1	1,6±1,2	1,5±1,3	.679
Açlık kan şekeri (mg/dL)	99,7±40,5	85,0±15,6	92,1±26,3	.461
HbA _{1c} (%)	5,8±1,7	5,3±0,3	5,5±0,7	.928
İnsülin seviyesi (mIU/mL)	21,6±15,0	14,9±9,7	29,8±42,9	.604
Ferritin (ng/mL)	21,0±18,4	11,2±8,0	24,7±42,0	.654

ACV, Akut *Candida* vajiniti; RCV, Rekürren *Candida* vajiniti

^a Tabloda sunulan istatistiksel analiz sonuçları ilgili parametreye yönelik anket sorularını yanıtlayan katılımcılar arasında yapıldı.

4.2. Mikolojik bulgular

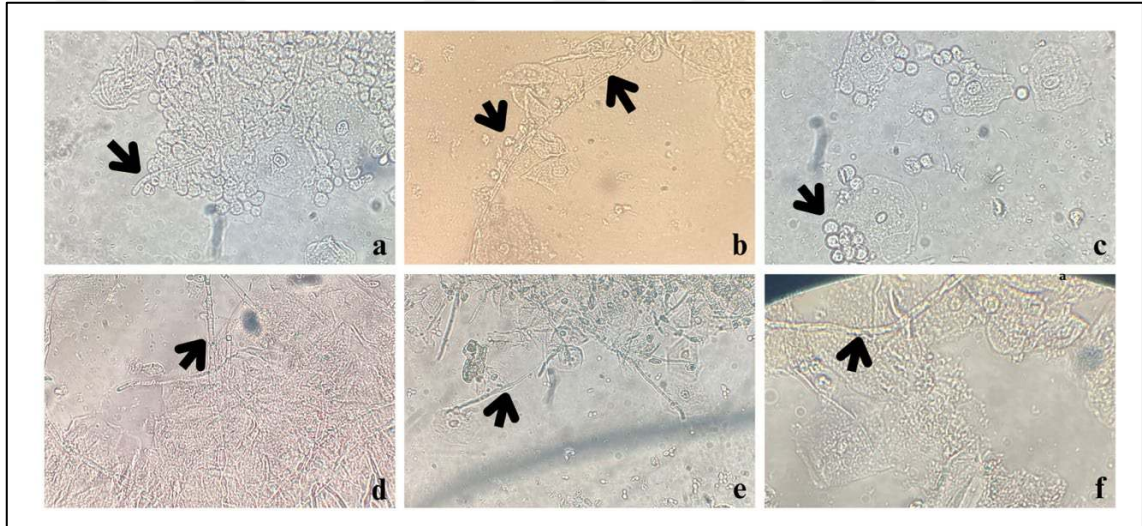
4.2.1. Mikroskop incelemesi

Vajina sürüntü örneklerinin lam-lamel arası ve Gram boyalı preparatlar ile mantar elemanları yönünden incelenmesi sonucu, sırası ile, %8,7 (26/300) ve %14,7 (44/300) oranlarında pozitiflik görüldü (**Şekil 4.3** ve **Şekil 4.4**). Ayrıca, mikroskop sonuçlarının kültür sonuçları ile uyumu değerlendirildiğinde, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları lam-lamel arası değerlendirme için %9,8 ve %71,7; Gram boyama için %6,2 ve %52,2 idi (**Tablo 4.5**).

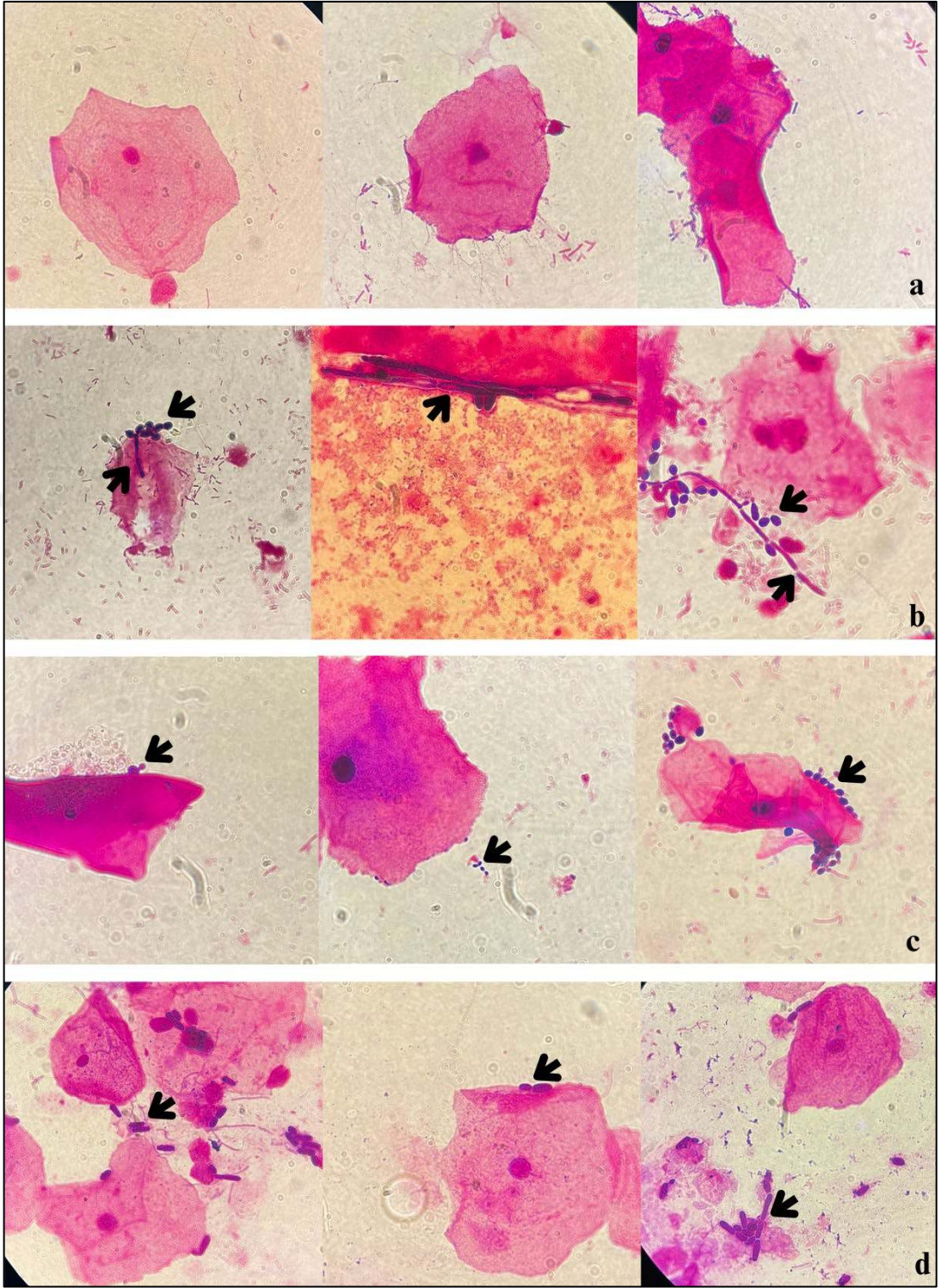
Tablo 4.5. Lam-lamel arası ve Gram boyama değerlendirmelerinin sonuçları ve tanı değerleri.

	CV-pozitif n=92	CV-negatif n=194	Tanı değeri
Lam-lamel arası			Duyarlılık= %28,3
Pozitif	26	19	Özgüllük= %90,2
Negatif	66	175	PPD= %57,8
			NPD= %72,6
			Doğruluk= %71,1
Gram boyama			Duyarlılık= %47,8
Pozitif	44	12	Özgüllük= %93,8
Negatif	48	182	PPD= %78,6
			NPD= %79,1
			Doğruluk= %81,4

CV, *Candida* vajiniti; PPD, Pozitif prediktif değer; NPD, Negatif prediktif değer



Şekil 4.3. Vajina sürüntü örneklerinin lam-lamel arası değerlendirilmesi. Tekli ve tomurcuklanan maya hücreleri ve yalancı hif yapıları (a-f ×40).



Şekil 4.4. Vajina sürüntü örneklerinin Gram boyası ile değerlendirilmesi. (a) Mantar kültürlerinde üreme olmayan klinik örnekler: vajina epitel ve normal vajina florasında bulunan laktobasiller; (b) Mantar kültürlerinde *C. albicans* üremesi olan klinik örnekler: yalancı-hif yapıları ve çevresinde tomurcuklanan maya hücreleri; (c) Mantar kültürlerinde *C. glabrata* üremesi olan klinik örnekler: küçük, yumurtamsı şekilli ve uç kısımlarından tomurcuklanan maya hücreleri; (d) Mantar kültürlerinde *C. krusei* üremesi olan klinik örnekler: yumurtamsı yapıda uzamış maya hücreleri (×100).

4.2.2. Mantar kültürü

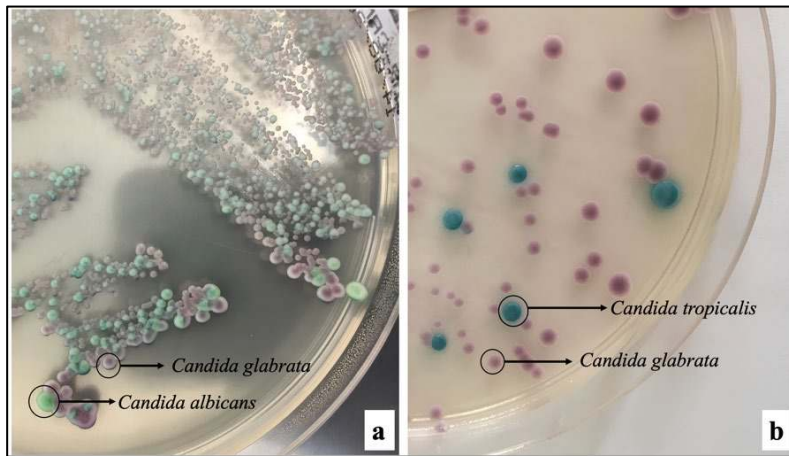
Akut ve rekürren CV olarak tanımlanan 92 olgudan 101 maya mantarı izole edildi. CAC'nın *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* için tanı değerleri **Tablo 4.6**'da sunuldu. Diğer türlerin ayırıcı tanılarına yönelik hesaplamalar üretici firmanın önerisi olmadığından yapılmadı. Bu olguların 83'ünün (%90,2) mantar kültürlerinde tek tür (monofungal popülasyon); 9 (%9,8) olguda ise iki farklı mantar türü (polifungal popülasyon) görüldü (**Şekil 4.5**). Ayrıca, *Candida* kolonizasyonlu 14 olgudan elde edilen isolatlar da dahil olmak üzere MALDI-TOF MS ile tür tanısı doğrulanan maya mantarlarının tamamı ve CV kliniği ile ilişkisi **Tablo 4.7**'de sunuldu. En sık izole edilen etkenler, her iki grupta (ACV ve RCV), sırası ile, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* idi. Gebe ve gebe olmayan mantar vajiniti olgularında *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* türlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=.364$). Olgularının dağılımı **Tablo 4.8**'de gösterildi.

Tablo 4.6. CHROMAgar Candida'nın türlere göre tanı değeri.

	<i>Candida albicans</i> (n=66)	<i>Candida glabrata</i> (n=27)	<i>Candida krusei</i> (n=7)	<i>Candida tropicalis</i> (n=3)
Duyarlılık	%96,9	%81,5	%100	%75
Özgüllük	%100	%97,7	%100	%99,1
PPD	%100	%91,7	%100	%75
NPD	%96,1	%94,5	%100	%99,1
Doğruluk	%98,3	%93,9	%100	%99,1

PPD, Pozitif prediktif değer; NPD, Negatif prediktif değer.

^a MALDI-TOF MS sonuçları referans alınarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.5. CHROMAgar Candida'da polifungal popülasyon örnekleri. (a) Candida albicans (yeşil) ve Candida glabrata (mor-leylak); (b) Candida tropicalis (koyu mavi) ve Candida glabrata (mor-leylak).

Tablo 4.7. *Candida* vajiniti ve kolonizasyonu tanımlı 106 olguda etken türlerin MALDI-TOF MS sonuçları.

Maya türleri (n)	ACV	RCV	Kolonizasyon
Monofungal popülasyon (97)			
<i>Candida albicans</i> (58)	23	25	10
<i>Candida glabrata</i> (23)	14	7	2
<i>Candida krusei</i> (7)	3	4	-
<i>Candida kefir</i> (2)	2	-	-
<i>Candida tropicalis</i> (2)	2	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (3)	1	1	1
<i>Candida lusitanae</i> (1)	1	-	-
<i>Candida inconspicua</i> (1)	-	-	1
Polifungal popülasyon (9)			
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i> (3)	2	1	-
<i>Candida glabrata</i> + <i>Candida tropicalis</i> (1)	-	1	-
<i>Candida albicans</i> + <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	1	-	-
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida kefir</i> (4)	2	2	-
	51	41	14

ACV, Akut *Candida* vajiniti; RCV, Rekürren *Candida* vajiniti

Tablo 4.8. Gebelik durumuna göre *albicans* ve *albicans*-dışı akut ve rekürren *Candida* vajiniti olgularının dağılımı.

Toplam katılımcı		Mantar vajiniti olguları		
	n	<i>C. albicans</i> vajiniti n (%) ^a	<i>albicans</i> -dışı CV n (%) ^a	Toplam CV n (%) ^b
Gebe	100	22 (%71,0)	9 (%29,0)	31 (%31,0)
Gebe olmayan	200	34 (%55,7)	27 (%44,3)	61 (%30,5)
Toplam	300	56 (%60,9)	36 (%39,1)	92 (%30,7)

^a Yüzdelere vajinit olguları üzerinden hesaplanmıştır. ^b Yüzdelere toplam katılımcı sayısı üzerinden hesaplanmıştır.
CV, *Candida* vajiniti.

4.2.3. RT-PCR HRM analizi

4.2.3.i. Referans *Candida* izolatları

Referans *Candida* izolatlarının RT-PCR HRM analizi sonucunda elde edilen erime tepe noktaları ve erime eğrileri, her tür için kendi içinde uyumlu idi. Ortalama erime sıcaklığı (T_m) ve standart sapma değerleri **Tablo 4.9**'da sunuldu. *Candida glabrata* ATCC 90030 ve *C. krusei* ATCC 6258 türleri tek bir tepe noktası sunarken, *C. albicans* ATCC 10231, *C. tropicalis* CBS 13933 ve *C. parapsilosis* ATCC 90018 türlerinde iki farklı sıcaklık değerinde belirgin erime tepesi görüldü (**Şekil 4.6**).

4.2.3.ii. Klinik *Candida* izolatları

Candida vajiniti ve kolonizasyonu olgularından izole edilen sekiz farklı maya türü, ortak kullandığımız bir çift primer ile amplifiye oldu ve en sık görülen türlerin ortalama erime sıcaklığı (T_m) ve standart sapma değerleri **Tablo 4.10**'da özetlendi. *Candida albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarının erime tepe noktası değerleri ve erime eğrileri referans *Candida* izolatları ile uyumlu bulundu (**Şekil 4.6**). *Candida kefir* ve *C. albicans*'ın erime tepe noktaları benzer olarak, sırası ile, 84,2 °C ve 84,3 °C idi. Ancak, klinik ve referans *C. albicans* izolatlarında görülen ikinci tepe noktası (81,3 °C ve 81,4 °C), *C. kefir* izolatlarında görülmedi (**Şekil 4.7**).

Candida tropicalis ($n=3$) izolatlarından ikisi, DNA izolasyonu basamağında kontaminasyon sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. *Candida tropicalis*, *S. cerevisiae* ve yalnızca birer adet izole edilen *C. inconspicua* ve *C. lusitaniae* izolatlarına ilişkin erime analizi eğrilerinin referans izolatlar ile karşılaştırılması **Şekil 4.8**'de sunuldu.

Tablo 4.9. Referans *Candida* izolatlarının RT-PCR HRM analizi ile elde edilen T_m (°C) değerleri.

<i>Candida</i> türleri	Erime sıcaklığı (°C)	
	Erime tepe noktası-esas	Erime tepe noktası-ikincil
	(Ortalama $\pm$ SD)	(Ortalama $\pm$ SD)
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	84,3 $\pm$ 0,029	81,3 $\pm$ 0,079
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	83,1 $\pm$ 0,058	-
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	88,9 $\pm$ 0,076	-
<i>Candida tropicalis</i> CBS 13933	81,9 $\pm$ 0,060	80,3 $\pm$ 0,155
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	82,7 $\pm$ 0,058	80,8 $\pm$ 0,036

RT-PCR HRM, Real Time-Polymerase Chain Reaction High Resolution Melting; T_m , Temperature melting (erime sıcaklığı).

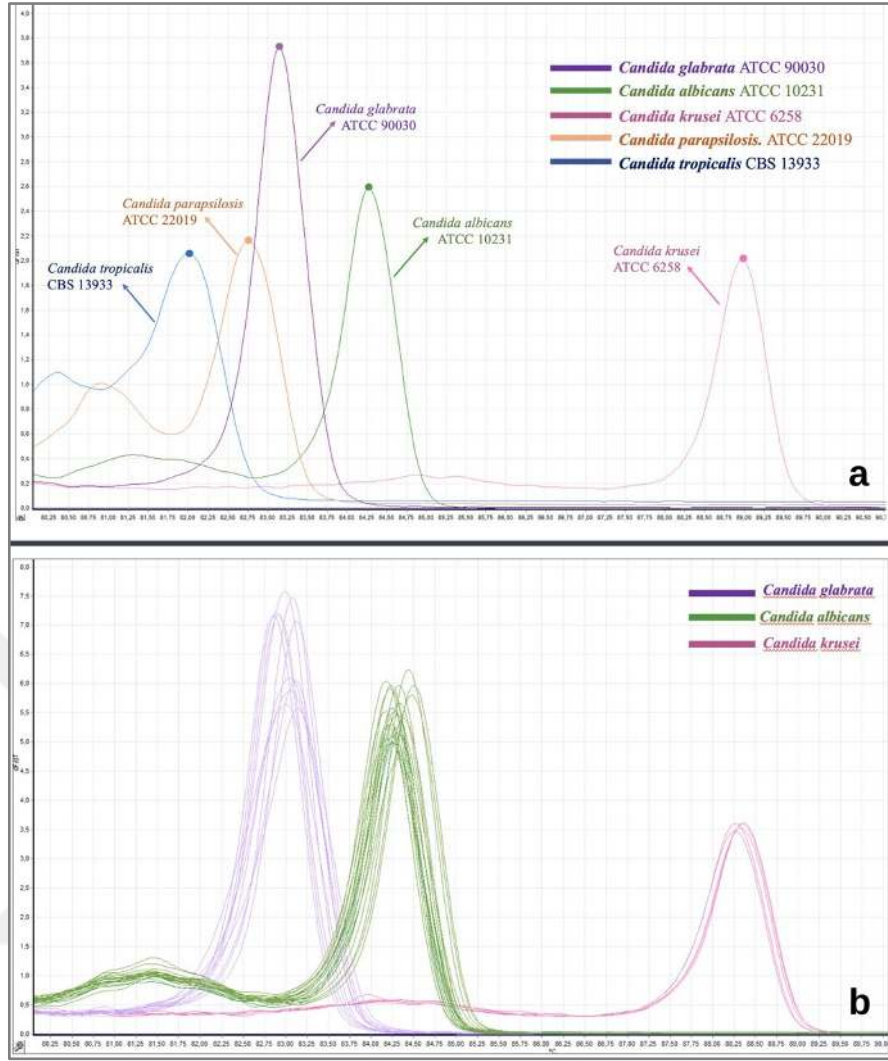
^a Sunulan ortalama sıcaklık değerleri, üç farklı günde yapılan üç analiz sonucunda elde edilmiştir.

Tablo 4.10. Klinik izolatların RT-PCR HRM analizi ile elde edilen T_m (°C) değerleri.

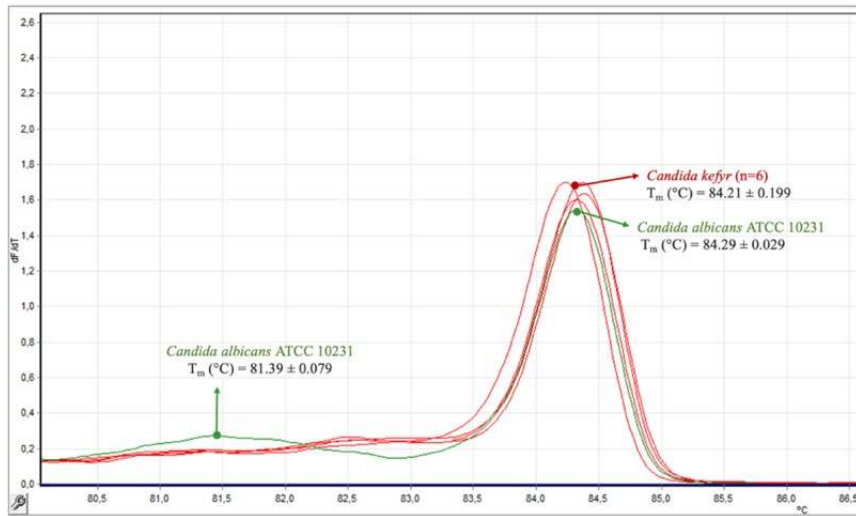
<i>Candida</i> türleri (n) ^a	Erime sıcaklığı (°C)	
	Ortalama $\pm$ SD	Min-maks
<i>Candida albicans</i> (66)	84,3 $\pm$ 0,161	83,8–84,5
<i>Candida glabrata</i> (27)	82,9 $\pm$ 0,237	82,3–83,4
<i>Candida krusei</i> (7)	88,3 $\pm$ 0,045	88,2–88,3
<i>Candida kefir</i> (6)	84,2 $\pm$ 0,199	83,9–84,4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (4)	81,7 $\pm$ 0,141	81,6–81,8

RT-PCR HRM, Real Time-Polymerase Chain Reaction High Resolution Melting; T_m , Temperature melting (erime sıcaklığı).

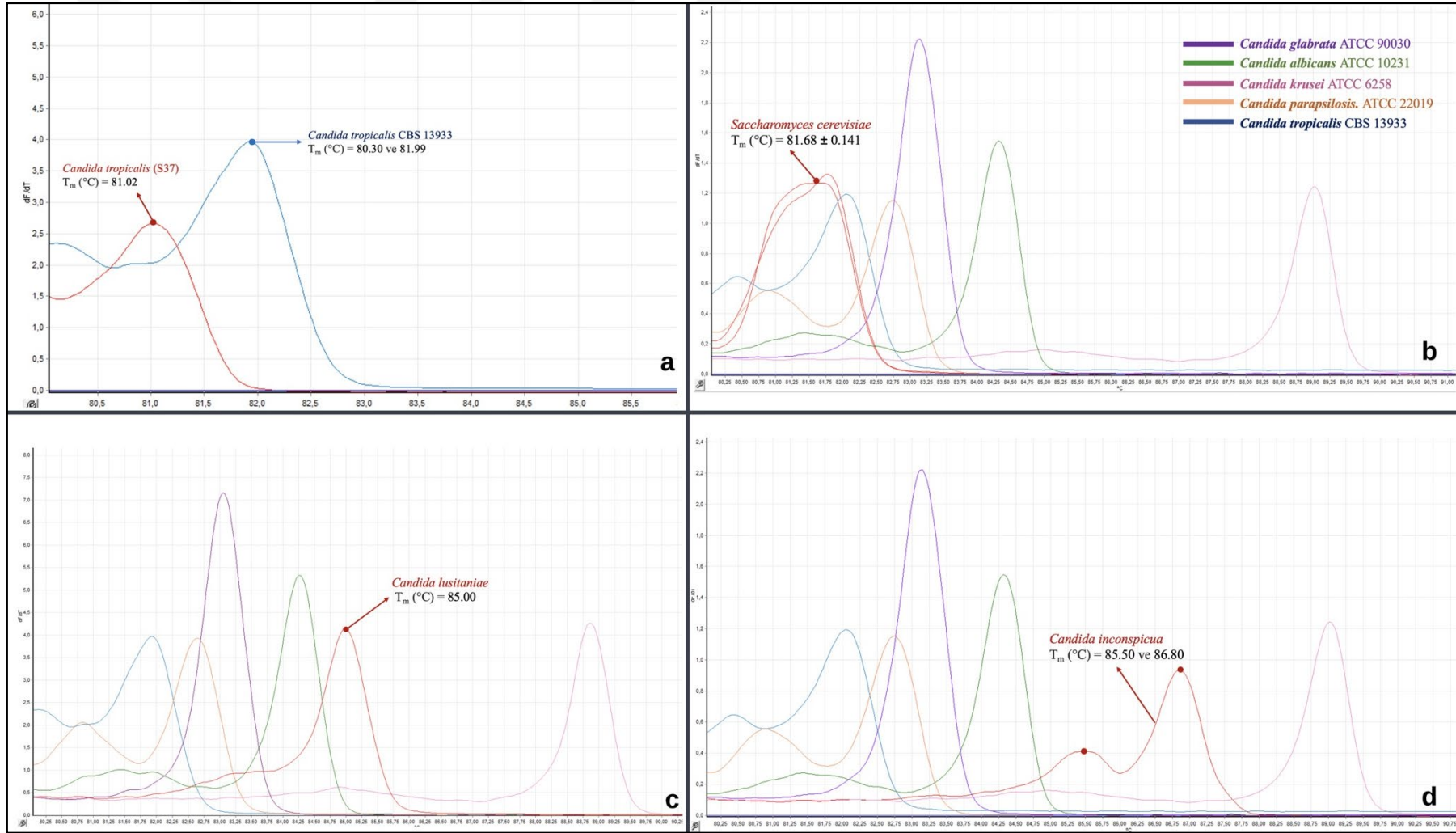
^a *Candida tropicalis*, *C. inconspicua* ve *C. lusitaniae* izolatlarının ortalama sıcaklık değerleri, örneklem sayısının yetersizliğinden hesaplanmadı.



Şekil 4.6. *Candida* izolatlarının erime tepe noktaları: (a) Referans izolatlar ve (b) Klinik izolatlar.



Şekil 4.7. Referans *C. albicans* ve klinik *C. kefyr* izolatlarının erime tepe noktaları.



Şekil 4.8. Referans ve klinik izolatların erime tepe noktaları: (a) *C. tropicalis*, (b) *S. cerevisiae*, (c) *C. lusitaniae* ve (d) *C. inconspicua*.

4.2.4. Antifungal duyarlılık profillerinin dağılımı

Çalışmada, en sık izole edilen altı türün (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* ve *S. cerevisiae*) pH 7 ve pH 4'te altı antifungal ilaca (flukonazol, itrakonazol, klotrimazol, ketokonazol, mikonazol ve nistatin) duyarlılık sonuçları **Tablo 4.11**'de sunuldu. *Candida albicans* ve *C. glabrata* izolatlarının ortalama inhibisyon zon çapları asidik ortamda (pH 7'ye kıyasla pH 4'te) flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol için daha dar ($p<.001$); mikonazol ve nistatin için ise daha geniş ($p<.001$) bulundu (**Şekil 4.9**). İzolatların tamamı hem pH 7 hem de pH 4'te klotrimazole duyarlı idi, ancak *C. albicans* izolatlarında inhibisyon zon çaplarının pH değişimi ile eğilimi (zon çaplarında artış; azalış ya da eşitlik gibi) tür içinde tutarlılık göstermedi ($p=.094$). *Candida albicans* ve *C. glabrata* dışındaki türlerin örneklem sayısı istatistiksel analizler için uygun olmadığından, zon çaplarında değişiklik yorumları ve ortalama zon çapı değerleri sunulmadı.

Candida albicans ($n=66$) izolatlarında pH 7'ye kıyasla pH 4'te, sırası ile, flukonazol (61/55), itrakonazol (57/49) ve ketokonazol (59/43) duyarlılığı azaldı. Buna karşıt olarak, mikonazole duyarlılık pH 4'te fazla bulundu (pH 7'de 53 izolat, pH 4'te ise izolatların tamamı duyarlı idi).

Candida glabrata ($n=27$) izolatlarında, pH 7'de flukonazol ve itrakonazol direnci belirlenmemesine karşılık, pH 4'te flukonazole 6 izolat (%22,2), itrakonazole ise 7 izolat (%25,9) dirençli idi. Ayrıca, pH 7'de *C. glabrata* izolatlarının tamamı ketokonazole duyarlı iken pH 4'te yalnızca 15 izolat (%55,6) duyarlı belirlendi. *Candida glabrata* izolatlarının tamamı her iki pH ortamında da mikonazole duyarlılık gösterse de pH 4'te inhibisyon zon çapları daha geniş görüldü (pH 7 ortalama zon çapı 26,6 mm; pH 4 ortalama zon çapı 37,7 mm) (**Tablo 4.11**). Ayrıca, yalnızca birer adet izole edilen suşlardan *C. inconspicua* hem pH 7'de hem de pH 4'te flukonazole dirençli iken diğer antifungallere duyarlı; *C. lusitaniae* ise her iki pH'da da tüm antifungallere duyarlı idi.

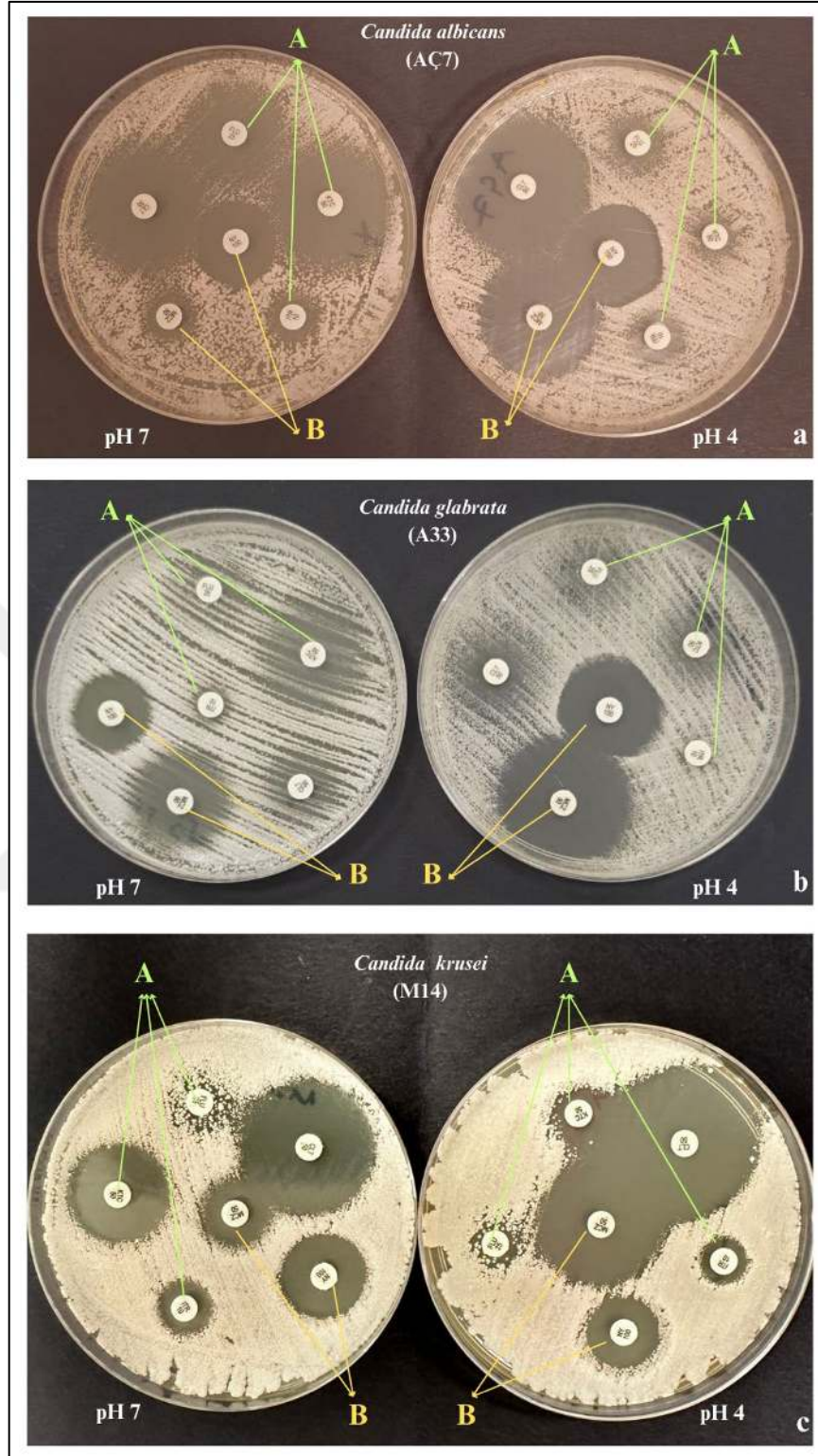
Tablo 4.11. Klinik izolatların pH 4 ve pH 7’de antifungal duyarlılık testi sonuçları.

Tür (n)		Flukonazol (25 µg)		İtrakonazol (10 µg)		Klotrimazol (50 µg)		Ketokonazol (50 µg)		Mikonazol (50 µg)		Nistatin (100 U)	
		pH 7	pH 4	pH 7	pH 4	pH 7	pH 4	pH 7	pH 4	pH 7	pH 4	pH 7	pH 4
<i>Ca</i> (66)	S	61 (%92,4)	55 (%83,3)	57 (%86,3)	49 (%74,2)	66 (%100)	66(%100)	59 (%89,4)	43 (%65,2)	53 (%80,3)	66 (%100)	66 (%100)	66 (%100)
	SDD	5 (%7,6)	10 (%15,2)	9 (%13,6)	15 (%22,7)	-	-	7 (%10,6)	22 (%33,2)	9 (%13,6)	-	-	-
	R	-	1 (%1,5)	-	2 (%3,1)	-	-	-	1 (%1,5)	4 (%6,1)	-	-	-
	Çap ort ^a	32,8 ± 8,3	26,6 ± 7,8	18,9 ± 3,4	15,8 ± 3,4	34,7±6,1 ^b	35,7±7,4 ^b	29,8 ± 9,3	19,1 ± 2,1	22,9 ± 7,4	30,2 ± 5,8	20,8 ± 2,2	24,2 ± 2,0
<i>Cg</i> (27)	S	24 (%88,9)	5 (%18,5)	-	-	27 (%100)	27 (%100)	27(%100)	15 (%55,6)	27 (%100)	27 (%100)	27 (%100)	27 (%100)
	SDD	3 (%11,1)	16 (%59,3)	27 (%100)	20 (%74,1)	-	-	-	10 (%37)	-	-	-	-
	R	-	6 (%22,2)	-	7 (%25,9)	-	-	-	2 (%7,4)	-	-	-	-
	Çap ort ^a	23,4 ± 3,9	26,6 ± 2,4	12,1 ± 1,1	9,6 ± 1,9	27,1±4,5	24,7±2,8	30,5 ± 4,0	17,7 ± 5,5	26,6 ± 3,3	37,7 ± 4,1	23,1 ± 2,6	25,4 ± 2,4
<i>Ckr</i> (7)	S	-	-	4 (%57,1)	2 (%28,6)	7 (%100)	7 (%100)	7(%100)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	7 (%100)	7 (%100)	7 (%100)
	SDD	3 (%42,9)	-	3 (%42,9)	5 (%71,4)	-	-	-	5 (%71,4)	6 (%85,7)	-	-	-
	R	4 (%57,1)	7 (%100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ct</i> (3)	S	3 (%100)	3 (%100)	3(%100)	2 (%66,7)	3 (%100)	3 (%100)	3 (%100)	1 (%33,3)	-	-	3 (%100)	3 (%100)
	SDD	-	-	-	1 (%33,3)	-	-	-	2 (%66,7)	3 (%100)	3 (%100)	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cke</i> (6)	S	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)
	SDD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sc</i> (4)	S	4 (%100)	2 (%50)	2 (%50,0)	1 (%25,0)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	2 (%50)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)
	SDD	-	2 (%50)	2 (%50,0)	3 (%75,0)	-	-	-	2 (%50)	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ca, *Candida albicans*; *Cg*, *Candida glabrata*; *Ckr*, *Candida krusei*; *Ct*, *Candida tropicalis*; *Cke*, *Candida kefyr*; *Sc*, *Saccharomyces cerevisiae*, S, Susceptible (duyarlı); SDD, Susceptible-dose dependent (doza bağlı duyarlı); R, Resistant (dirençli).

^a Çap ort, çap ortalaması ± standart sapma. *C. albicans* ve *C. glabrata* dışındaki türlerde, örneklem sayısı genelleme yapılması için uygun olmadığından, ortalama zon çapı değerleri sunulmadı.

^b *Candida albicans* izolatlarında klotrimazol için ortalama inhibisyon zon çaplarında, pH değişimi ile anlamlı ve tutarlı değişiklik görülmedi ($p=0.094$).

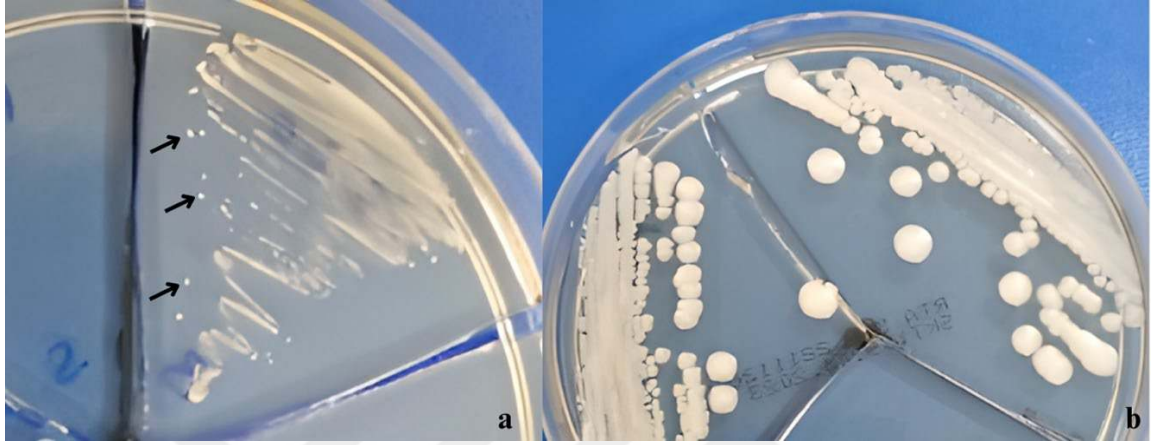


Şekil 4.9. Klinik izolatların antifungal duyarlılıklarının Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile pH 7 ve pH 4'te karşılaştırılması: (a) *C. albicans*, (b) *C. glabrata* ve (c) *C. krusei*.

A grubu ilaçlar: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol olup pH 4'te pH 7'ye kıyasla zon çaplarında daralma görüldü. B grubu ilaçlar: mikonazol ve nistatin olup pH 4'te pH 7'ye kıyasla zon çaplarında genişleme görüldü. FLU, flukonazol; ITR, itrakonazol; KTC, ketokonazol; MCZ, mikonazol; NY, nistatin; CLT, klotrimazol.

4.2.5. *Candida glabrata* suşlarında petit varyantların araştırılması

Çalışmada, 72 saat inkübasyon sonunda yalnızca normal büyüklükte ve tek tip koloni morfolojisi görüldü, petit varyantı tespit edilmedi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. *Candida glabrata* kolonileri: (a) Referans suş (MI 200501): petit koloniler; (b) Klinik örnekler: normal büyüklükte koloniler (SGA, 72. saat).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, CV'nin epidemiyolojik özelliklerinin yanında laboratuvar tanısı (direkt mikroskop, Gram boyama ve CAC'da izolasyon) ve etken mantarların identifikasyonu (CAC, MALDI-TOF MS ve RT-PCR HRMA) amaçlandı. Ayrıca, CLSI M44-A2 önerisine göre, iki triazol (flukonazol, itrakonazol), üç imidazol (ketokonazol, mikonazol ve klotrimazol) ve bir polyen grubu (nistatin) olmak üzere altı antifungal ilacın nötr (pH=7) ve asidik (pH=4) ortamda antifungal duyarlılık profilleri karşılaştırıldı.

Sunulan çalışmada, ailede alerji öyküsünün hem akut hem de rekürren CV için anlamlı düzeyde risk oluşturması, CV'nin genetik ve çevresel temellerine işaret etmektedir. Gram boyamasının, lam-lamel arası değerlendirmesine kıyasla daha güvenilir tanı değeri, mikroskop temelli tanı yöntemlerinin seçiminde yol göstericidir. CAC sonuçları, en sık rastlanan vajinit etkenlerinin tür tanısında kabul edilebilir düzeydedir. Geleneksel yöntemler ile ayırıcı tanısı yapılamayan türlerin belirlenmesinde MALDI-TOF MS güvenilir sonuçlar sunan uygulaması kolay bir seçenektir. RT-PCR HRM analizi, özellikle *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* tanısında tercih edilebilir, ancak henüz rutin kullanıma uygun değildir. AFDT sonuçlarına, test ortamının asiditesinin (pH 7 ve pH 4) etkisi göz ardı edilemez ve önemlidir.

Sunulan çalışmada belirlenen CV oranı (%30,7), Türkiye'de ve dünya genelinde %10–78^{16,18,19,26,55,62,78,145,149–155} aralığında bildirilen prevalans ile uyumlu iken; RCV oranı öngörülen %5–8^{2,6,151} aralığındaki risk tahminlerine karşılık, %13,7 idi. Üstelik, 2022'de hastanemizden bildirilen bir başka çalışmaya (%8,8) kıyasla da RCV artışı endişe verici bulundu.⁵⁵ *Candida* vajiniti prevalansındaki farklılıklar, çalışma coğrafyası ve etnik kökenlerin yanı sıra hedeflenen hasta grubu ve kullanılan tanı yöntemleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca, RCV tanısı için en az bir atağın hekim tarafından doğrulanması gerektiğinden yalnızca hasta beyanına yönelik oran bildirmek doğru olmayabilir. Üstelik, CV ile ilişkilendirilen semptomların varlığı, çalışmamızda olduğu gibi (**Tablo 4.1**), her ne kadar önemli bir gösterge olsa da tanı için yanıltıcı olabilir.²⁶ Bu sebeple, özellikle rekürren vajinit ataklarından yakınan kadınların jinekolojik muayene ile değerlendirilmeleri gerekmektedir. Oysa, tedavi öncesinde hem jinekolojik hem de

mikolojik (mikroskop ve/veya kültür) incelemelerin ihmal edildiği ve sınırlı sayıda merkezde uygulandığı bilinmektedir.^{12,21} Doğru ve eksiksiz bilgiye erişimdeki sınırlılıklar (hem hasta hem de hekim kaynaklı) sebebi ile CV epidemiyolojisine yönelik verilerin dar bir çerçevede kalacağını öngörmekteyiz.

Candida kolonizasyonu genelde %10–20 oranında bilinmesine karşılık, çalışmamızda bu oranın (%4,7) önemli ölçüde düşük olduğu belirlendi.^{13,15,127} Kolonizasyon oranının düşüklüğünün, asemptomatik kadınların muayene olmaktan kaçınması, ancak klinik şikâyet varlığında vajina muayenesini kabul etmeleri kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, kültür pozitifliği, vajina örneklerinin alınma ve işlenme sürecinde birçok faktörden etkilenmektedir. Örnek olarak, Fernandes ve ark. vajina sürüntü örneklerinin bir gece taşıma besiyerinde inkübe edilmesi sonrasında yapılan mantar kültürü ile %63,7 oranında *Candida* kolonizasyonu bildirmişlerdir.⁶²

Candida vajinitine yatkınlık oluşturan birçok bileşen bilinmekte olup en yaygın kabul gören risk faktörü, özellikle östrojen ve progesteron artışı ile ilişkilendirilen gebelik durumudur.⁷ Oysa, çalışmamızda gebelik tek başına CV riskini artıran bir parametre değildi ($p=.705$). Ancak, üçüncü trimesterde ACV ve *Candida* kolonizasyonunun daha fazla oranda belirlenmesi, bu dönemde artan östrojen seviyeleri ve azalmış hücresel bağışıklık yanıtı ile ilişkilendirilebilir.⁶⁴ Özellikle gebeliğin son üç ayında *Candida* kolonizasyonu oranlarının %30'lara ulaştığı ve erken doğum ve erken membran rüptürü gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.^{64,65,67} Bu sebeple, gebelik takiplerinde, özellikle 16. gebelik haftasından itibaren, CV yönünden rutin bir değerlendirme yapılması önerilebilir.

Donders ve ark. benzer olarak, çalışmamızda da ailede alerji öyküsünün hem akut hem de rekürren CV için anlamlı düzeyde risk oluşturduğu belirlendi.⁷⁰ Ayrıca, atopik kadınlarda CV yaygınlığına dikkat çekilse de²; anket sonuçlarımıza göre atopik dermatit, alerjik rinit ve astım ile CV ilişkisi belirlenmedi ve bu durumun çalışmamızda daha az sayıda katılımcı olması sebebi ile gerçekleşebileceği düşünüldü. Laboratuvar parametrelerinin de değerlendirilmesi (IgE, eozinofil gibi) ile atopi ve CV ilişkisinin net olarak tanımlanması, CV'nin patogenezinin daha iyi anlaşılması ve hastalığın yönetimi için faydalı olabilir. Vajina hastalıklarına yönelik anket ve mikrobiyolojik analiz temelli çalışmaların sonuçları ve güvenilirliği, sosyokültürel dinamiklere göre değişebilir. Ülkemizde kadınların, hekimlerle dahi, cinsel davranışlar ve vajina şikâyetlerine yönelik

bilgi alışverişinden yüksek oranda çekindiklerine tanıklık ettik. Hem hekimlerin hem de hastaların cinsel sağlık konusunda bilinçlendirilmesi ve iletişim becerilerinin geliştirilmesi, çeşitli eğitim programları ile teşvik edilmelidir.

Çalışmamızda, CV tanısında Gram boyamasının lam-lamel arası preparata göre görece daha duyarlı ve özgül olduğu belirlendi. Mikroskop değerlendirmelerinin CV tanısında düşük duyarlılığı (%26–80) bilinen ve öngörülen bir gerçektir.^{85,153} Ancak, negatif sonuçlanan mikroskop değerlendirmesi tanıyı dışlamasa da pozitif değerlendirme ile tanıda hızlı bir doğrulama sağlanır.²⁰ Ayrıca, mikroskop değerlendirme sonuçlarının güvenilirliği, (i) KOH uygulaması (vajinal epitel hücrelerini eriterek mantar elemanlarının görülmesini kolaylaştırır), (ii) Gram boyama, (iii) taşıma besiyeri miktarının azaltılması ve (iv) mikroskopi eğitimleri gibi yaklaşımlarla kolayca artırılabilir. *Candida* vajinitinin tanısında mikroskop değerlendirmesinin yalnızca klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına sınırlı kalmayıp, aile hekimliği ve kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinde de rutin kullanımının yararlı ve kolay uygulanabilir olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda vajina kültürleri için kullandığımız CAC'nın başarılı performansı daha önce birçok çalışmada bildirilmiş ve özellikle en sık görülen *Candida* türlerinde (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*) güvenilir ve tutarlı tür tanısı, sunulan çalışma ile doğrulanmıştır. (Tablo 4.6).^{18,55,152,154} Ancak, *C. glabrata*'nın CAC'da koloni renk ve şekilleri değişkenlik gösterebilir ve yine diğer *Candida* türleri de *C. glabrata*'ya benzer olarak mor-leylak koloni oluşturabilirler.^{18,22} Bu sebeple, görece düşük özgüllük ve duyarlılık bildirilmesi beklenen bir durumdur; ancak yine de çalışmamızda kabul edilebilir oranlarda tanı doğruluğu (>%93,9) görüldü. Bu durum, *C. glabrata* tanısının alternatif bir yöntem (> 24 saat üzerinde germ-tüp testi negatifliği ve mısır unlu Tween-80 agarda mikromorfoloji değerlendirmesi gibi) ile doğrulanmasıyla aşılabılır. CAC'nın başka *Candida* türleri için de ayırt ediciliğinin artırılmasının yararlı olacağı kesindir. Ayrıca, kromojenik besiyerleri çoklu mantar türlerinin etken olduğu olguların tanısına olanak sağlar. Çalışmamızda, dokuz olguda (%9,8) iki farklı mantar türü belirlendi ki daha önce yayınlamış araştırmalar ile (%8,5–14,1) uyumlu idi.^{18,19,55,62,154} Çoklu mantar türlerine (polifungal popülasyon) en sık *C. albicans*'ın eşlik etmesi, *C. albicans*'ın baskın prevalansı ile uyumludur.^{18,62} Standart izolasyon besiyeri (SGA vb.) kullanıldığında gözden kaçabilen birden fazla mantar türü eksik tanıyı takiben yetersiz tedaviye sebep

olur. Bu sebeple, kromojenik besiyerlerinin klinik laboratuvarlarda rutin kullanıma girmesinin tanı ve tedavi sürecine katkısı iyi bilinmektedir.

Çalışmamızda, CV’nde en sık etkenin *C. albicans* olduğu bir kez daha doğrulandı.^{14,16,18,19,26,55,62,145,149–155} Olguların %95,6’sında baskın üç tür, sırası ile, *C. albicans* (%60,9), *C. glabrata* (%27,1) ve *C. krusei* (%7,6) idi. Ayrıca, ACV ve RCV’de en sık etken türlerin (sırası ile, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei*) benzer dağılımları dikkat çekicidir.^{16,56,151} Buna karşılık, rekürrense yatkınlık oluşturan mekanizmaların aydınlatılması RCV’nin anlaşılması ve yönetilmesinde kritik bir rol oynayabilir. Ayrıca, Balcalı Hastanesine ilişkin CV profilinin yıllara göre değişimi **Tablo 5.1**’de sunuldu ve dünya genelinde olduğu gibi, flukonazole intrinsik ve doğal dirençli *albicans* dışı-*Candida*’ların artışının endişe verici boyutlara ulaştığı gerçeği vurgulandı.

Tablo 5.1. Hastanemize başvuran kadınlarda *Candida* vajiniti: prevalans ve tür dağılımının yıllara göre karşılaştırılması.

	2011	2021	2023
	Güzel ve ark.* (n=372)	Chaabaawi ve ark.* (n=250)	Sunulan çalışma (n=300)
Prevalans	%37,4	%43,2	%30,7
<i>Candida albicans</i>	%58,0	%49,6	%60,9
<i>Candida glabrata</i>	%19,0	%35,3	%27,1
<i>Candida krusei</i>	%2,9	%7,5	%7,6

* Balcalı Hastanesine ilişkin Güzel ve ark.¹⁴⁵ ve Chaabaawi ve ark.⁵⁵ çalışmaları yalnızca gebe popülasyonunda yapılmıştır.

MALDI-TOF MS yöntemi, geleneksel ve moleküler sistemlere kıyasla maya mantarlarının tanımlanmasında çabuk ve güvenilir sonuç veren, kullanımı kolay ve maliyet-etkin bir sistemdir; bu sebeple çalışmamızda tür tanısında referans yöntem olarak kullanıldı.^{96,97} MALDI-TOF MS yöntemi, tür tanımlaması amacı ile klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin kullanıma girmiştir; ayrıca, AFDT’de kullanıma girmesi için kaydedilen gelişmeler umut vericidir.¹⁵⁶

Çalışmamızda, RT-PCR HRM analizinin özellikle sık belirlenen *Candida* türlerinin (*C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei*) ayırımında tercih edilebilir bir seçenek olduğu görüldü (**Şekil 4.6**). Tutarlılık ve uyum yorumları için referans ve klinik *Candida*

izolatlarının erime profilleri birlikte değerlendirildiğinden, referans izolatu bulunmayan veya izolat sayısı az olan türlerin erime profilleri veya T_m değerleri hakkında yorum yapmanın doğru olmayabileceği düşünüldü. Bu değerlerin tekrarlanması ve doğrulanması gereklidir.

Tablo 5.2. Çalışmamızın RT-PCR HRMA sonuçları ile literatürde bildirilen sonuçların karşılaştırılması.

<i>Candida</i> türleri	Erime sıcaklığı (T_m , °C)			
	Sunulan çalışma	Somogyvári ve ark. ¹⁰⁴	Nemcova ve ark. ¹⁰⁰	Bezdicek ve ark. ^{101*}
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	84,3	84,5	82,9	84,6
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	83,1	83,2	81,7	83,4
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	88,9	88,6	86,6	88,4
<i>Candida tropicalis</i> CBS 13933	81,9	81,8	80,7	82,3
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018	82,7	82,6	81,5	83,1
<i>Candida kefir</i> ^a	84,2	—	82,6	—
<i>Candida lusitanae</i> ^a	85,0	85,4	83,6	—
<i>Candida inconspicua</i> ^a	86,8	86,4	84,6	—

^a Klinik izolatlar.

* Bezdicek ve ark.¹⁰¹ çalışmalarında T_m değerleri sıcaklık aralığı olarak sunulmuştur. Bu tablo için en düşük sıcaklık değerleri kullanıldı.

Çalışmamızın referans ve klinik *Candida* izolatlarının T_m değerleri ile ulaşılan literatür verileri karşılaştırıldı ve **Tablo 5.2**'de sunuldu. ITS86 ve ITS4 primerlerini kullanan Somogyvári ve ark.¹⁰⁴ ve MB-F ve ITS-R primerleri kullanılan Bezdicek ve ark.¹⁰¹'nin çalışmalarında elde edilen T_m değerleri ile çalışmamızın sonuçları uyumlu idi. Oysa, aynı primerleri tercih ettiğimiz (UNF1 ve UNF2) Nemcova ve ark.¹⁰⁰ her tür için yaklaşık 1–2°C daha düşük sıcaklıkta veriler sunmuşlardır. Buna karşılık, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* için ikili erime tepe noktası ile özelleşen erime grafikleri çalışmamız ile benzerdir.¹⁰⁰ Erime sıcaklığı farklılığı; (i) floresan boyanın türü, (ii) DNA izolasyon yöntemi, (iii) master miks içeriği ve (iv) PCR protokolü gibi birçok faktör ile ilişkili olabilir.^{102,104} Ayrıca, HRM analizinin ayırım gücünü artırmak ve standardizasyonu kolaylaştırmak adına yalnızca erime tepe noktası değeri yerine erime eğrilerinin bütün olarak incelenmesi faydalı olabilir (*C. albicans* ve *C. kefir* ayırıcı tanısı).

RT-PCR HRMA yönteminin kültür sonrası tür tanımlama süresi biyokimyasal yöntemlere kıyasla maliyet-etkin ve çabuk olsa da MALDI-TOF MS gibi moleküler-fenotipik otomatize sistemlere kıyasla hala geri plandadır.^{100,112} Ancak, klinik örnekten doğrudan RT-PCR HRM analizinin, inkübasyon süresini beklemeksizin çabuk ve güvenilir sonuçlar sunduğu; az sayıda ve birden fazla mantar türünün belirlenmesinde avantajlı olduğu bildirilmiştir.^{112,157} Ayrıca, antifungal direnci ile ilişkilendirilen mutasyonların çabuk ve güvenilir tespitine de olanak sağlaması dikkat çeken bir başka gelişmedir.^{158–160} Bu sonuçlar ışığında, RT-PCR HRM analizinin rutin kullanıma girmesi, her cihazın çeşitli türler ile standardizasyonu sağlandığında mümkün olabilir. Ancak, maya mantarının izolasyonu, antifungal duyarlılık testleri gibi ek çalışmalara olanak sağladığından önemini korumaktadır.

CLSI ve EUCAST rehberliğinde hazırlanan antifungal test belgeleri daha çok invazif mantar enfeksiyonu izolatlarına yönelik olup sonuçların pH 7’de yorumlanması önerilir. Bu, temelde doğru bir yaklaşımdır; çünkü insan kanının pH değeri 7’ye yakındır (7,35–7,45). Oysa, CV’de (sağlıklı vajinada olduğu gibi), vajina pH’sı 3,5–4,5 aralığında olduğundan pH 7’de yapılan standart AFDT sonuçları gerçekçi olmayabilir.^{12,27,31,121}

Çalışmamızda, *C. albicans* izolatlarının pH’da azalma ile (pH 7’ye kıyasla pH 4’te) flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol duyarlılığında azalmaya karşılık, mikonazol duyarlılığında artış belirlendi. Bu durumun, azol grubu antifungallerin, (i) kimyasal yapıları kaynaklı ve (ii) farklı pH ortamlarında değişen çözünürlük düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bulgularımıza benzer şekilde flukonazolun asidik pH’da azalan aktivitesini destekleyen çalışmalara karşılık, diğer antifungaller için çelişkili yorumlar bulunmaktadır.^{27,29,30,161,162}

İtrakonazol etkinliğinin, asidik ortamda (pH 4), nötr ortama (pH 7) kıyasla artışını bildirilen bir çalışmaya karşılık³⁰, özellikle *C. glabrata*’da itrakonazol MİK değerlerinin pH’da azalma ile önemli ölçüde artışını destekleyen veriler de sunulmuştur.^{29,123} Çalışmamızda, *C. glabrata* izolatlarında her iki pH ortamında da itrakonazole duyarlılık görülmemesi ve pH’da azalma ile *C. albicans* da dahil olmak üzere duyarlılığın azalması, CV tedavisinde itrakonazol etkinliğine yönelik şüphe oluşturmaktadır. Güncel CLSI rehberlerinde itrakonazolün eşik değerleri yer almamaktadır. Daha fazla klinik izlem içeren çalışma ile direnç sınır değerleri belirlendiğinde gerek akut gerekse rekürren

CV'nin tedavisinde itrakonazol kullanımı daha uygun ve güvenilir bir seçenek haline gelebilir.

Danby ve ark.'nın çalışmalarında klotrimazol ve mikonazol duyarlılığı, asidik ortamda flukonazole-dirençli *C. albicans* için değişim göstermemekle birlikte; *C. glabrata* izolatlarında belirgin şekilde azalmıştır.²⁹ Çalışmamızda ise, vajina izolatlarının tamamı klotrimazole duyarlı idi ve pH değişimi (pH 7 ve pH 4), *C. albicans* izolatlarında zon çapları üzerine anlamlı bir etki oluşturmadi ($p=.094$). Ancak, *C. glabrata* izolatlarında klotrimazolün pH 4'te azalan etkinliği (zon çaplarında daralma), sunulan diğer bilimsel verilerle de (MİK değerlerinde artış) uyumludur.^{29,30,123} Ayrıca, dikkat çekici bir başka bulgu ise *C. glabrata* izolatlarının tamamının, her iki pH ortamında mikonazole duyarlı belirlenmesine karşılık, pH 4'te ortalama inhibisyon zon çaplarının genişlemesi (pH 7 ve pH 4, sırası ile, 26,6 mm ve 37,7 mm) idi. CLSI, klotrimazol ve mikonazol gibi imidazol antifungaller için henüz eşik değerleri bildirmediğinden; duyarlı ve dirençli yorumu yapmak doğru olmayacaktır. Bu çalışmada, ayrıca, ortamın pH'sının ilaç etkinliğine yansımaları yalnızca duyarlı veya dirençli izolat sayısındaki değişim yerine inhibisyon zon çaplarının değişimi (veya MİK değerlerinin değişimi) üzerine odaklanarak değerlendirmenin daha uygun olabileceği düşünüldü. Üstelik, lokal uygulanan antifungaller, vajinada yoğun konsantrasyonda bulunduğu için *in-vitro* yüksek MİK seviyeleri bildirilse de klinik iyileşme sağlanabilir. Ketokonazol, CV tedavisinde güncel rehberlerde yeri olmamasına karşılık, bölgesel duyarlılık profilinin belirlenmesi amacı ile sunulan çalışmaya dahil edildi.^{7,13} Ayrıca, yeni bir glukon sentaz inhibitörü olan ibreksafungerp'in asidik pH'da aktivite artışı CV'nin tedavisine ilişkin umut verici bir gelişmedir.^{162,163}

Çalışmamızın anket verilerinin güvenilirliğini sınırlayan önemli faktörlerden biri kadınların özellikle sosyal alışkanlıklar ve hastalık geçmişi gibi hassas konulara tam ve net yanıtlar vermekten çekinmeleridir. Anket sorularının kısmi yanıtlanması, sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkilemiş olabilir. Özellikle vajina muayenesi ile ilişkilendirilen anket çalışmalarında hastanın rahat hissettiği güvenilir ortam oluşturulması veya anonim yanıtlama seçeneği sunulması yanıt oranlarını ve verilerin geçerliliğini artırabilir. Çalışmamızda kullandığımız disk difüzyon testinin en önemli dezavantajı doğrudan MİK değerlerini sunmamasıdır. Ayrıca, dünya genelinde yapılan ARTEMİS çalışmalarında disk difüzyon testi ile MİK değerlerinin uyumu irdelenmiş ve tutarlılığın *Candida* türleri

arasında değişken olduğu gösterilmiştir. *Candida glabrata* izolatlarında görece düşük tutarlılık bildirilmesine karşılık, bu yöntemin flukonazole dirençli *C. albicans* izolatlarının tespitinde yüksek doğruluk sağladığı ve güvenilir olduğu bilinmektedir.^{164,165} üstelik, her laboratuvar da kolaylıkla uygulanabilir ve deneyim gerektirmeme gibi önemli avantajlara sahiptir.¹²¹ çalışmamız sonuçlarına katkı sağlayacak bir başka gerçek ise AFDT yorumlarının *in-vitro* sonuçlar ile sınırlı kalmaması ve hasta özelinde klinik yanıt ve izlem ile desteklenmesidir.

Sonuç olarak, CV'nin laboratuvar tanısı ve tedavisinde bir algoritma oluşturulması, ayrıca hastaların klinik ve mikolojik olarak izlenmesi gereklidir. *Candida* vajinitinin doğru ve eksiksiz laboratuvar tanısında klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının yanında pratisyen hekimler, aile hekimleri ve kadın hastalıkları ve doğum hekimleri de meslek içi eğitimler ile sürece aktif dahil edilmelidir. Rutin tanıda Gram boyalı preparat, kromojenik besiyerinde kültür ve MALDI-TOF MS ile identifikasyon yeterlidir. nemli bir başka nokta ise flukonazol ve diğer azol grubu antifungal ilaçlara direnç görülebileceği bilinci ile tedaviye yön verilmesi gerektiğidir. Vajina izolatlarının sıvı mikrodilüsyon veya disk difüzyon yöntemi ile pH 4'te değerlendirilmesinin daha gerçekçi sonuçlar verebileceği açıktır. Çalışmamızın verileri, hastanın tedavisine ve bu küresel sorunun çözümüne katkı sunacak ve doğru adımların atılmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, küresel bir halk sağlığı sorunu olan CV'nin güncel durumunu daha iyi anlamak ve aydınlatmak için Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve rastgele seçilen toplam 300 (100 gebe ve 200 gebe olmayan) kadından alınan vajina sürüntü örnekleri değerlendirildi.

a. Sonuçlar:

1. Mantar kültürlerinde üreme olan 106 (%35,3) olgunun; 92'sinde (%86,8) CV ve 14'ünde (%13,2) *Candida* kolonizasyonu belirlendi. Toplam 92 CV olgusunun 51'i (%55,4) ACV ve 41'i (%44,6) RCV idi.
2. Gebelik tek başına CV riskini artıran bir parametre değildi ($p=.364$). Gebelerde CV olgularının trimesterlere göre dağılımında üçüncü trimesterde ACV ve *Candida* kolonizasyonu daha yüksek oranda bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=.530$).
3. Ailede alerji öyküsü hem akut hem de rekürren CV için anlamlı düzeyde risk oluşturdu ($p<.001$).
4. *Candida* vajinitinin tanısında mikroskop incelemelerinin (lam-lamel arası ve Gram boyama) duyarlılığı düşük (%28,3 ve %47,8) ve özgüllüğü yüksek (%90,2 ve %93,8) idi.
5. Olguların 82'sinin (%90,2) mantar kültürlerinde yalnızca bir tür etkendi; dokuz olguda (%9,8) ise birden fazla mantar türü (polifungal popülasyon) görüldü.
6. Çalışmada izole edilen toplam 115 maya mantarı, MALDI-TOF MS ile tür düzeyinde tanındı ve sekiz farklı maya türü identifiye edildi. Bu türler, sıklık sırası ile, *C. albicans* (%57,4), *C. glabrata* (%23,5), *C. krusei* (%6,1), *C. kefyr* (%5,2), *S. cerevisiae* (%3,4), *C. tropicalis* (%2,6), *C. inconspicua* (%0,9) ve *C. lusitaniae* (%0,9) idi. ACV ve RCV'de etken türlerin dağılımı benzerdi.
7. *Candida albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarının RT-PCR HRMA yöntemi ile elde edilen erime profilleri hem referans *Candida* izolatları hem de MALDI-TOF MS sonuçları ile uyumlu idi.
8. Flukonazol ve itrakonazol duyarlılığı, sırası ile, *C. glabrata* izolatlarında (%88,9 ve %0) *C. albicans*'a (%92,4 ve %86,3) kıyasla daha düşük belirlendi.

9. Vajina izolatlarının disk difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları, asidik ortamda (pH 7'ye kıyasla pH 4'te) (i) flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol için daha dar ($p<.001$), (ii) mikonazol ve nistatin için ise daha geniş ($p<.001$) idi.

b. Öneriler:

1. *Candida* vajiniti, kadınları fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak olumsuz etkileyen, ancak ihmal edilen bir hastalıktır. Bu sebeple, CV'ne yönelik çalışmalar konu üzerindeki bilgi, deneyim ve derinliğin artmasına yardımcı olacaktır.
2. Epidemiyolojik veriler; (i) hastalığın tüm yönleri ile aydınlatılması için her zaman gerekli ve önemlidir, ayrıca (ii) rastgele tanı ve tedavi protokolünden uzaklaşılmasını sağlar.
3. *Candida* vajinitinin doğru ve eksiksiz laboratuvar tanısı için oluşturulacak tanı algoritması, tüm sağlık çalışanları, özellikle klinik mikrobiyologların yanında pratisyen hekimler, aile hekimleri ve kadın hastalıkları ve doğum hekimleri tarafından iyi anlaşılmalı ve doğru uygulanmalıdır.
4. *Candida* vajinitinin tanısını çabuk ve pratik bir şekilde doğruladığı için mikroskop değerlendirmesi, ilgili bölümlerde meslek içi eğitimlerde ele alınmalı ve hasta başı kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.
5. Kromojenik besiyerleri, tek plakta izolasyona ve identifikasyona ek olarak çoklu mantar türü tespitine (polifungal popülasyon) olanak sağladığından, rutin laboratuvarlarda daha kolay erişilebilir olmalı ve daha yaygın kullanılmalıdır.
6. MALDI-TOF MS, maya mantarlarının tanısında çabuk ve güvenilir sonuçlar veren kolay uygulanabilir ve sürdürülebilir bir sistemdir.
7. RT-PCR HRM analizi, referans izolatlar ile optimize edildiğinde sık karşılaşılan türlerin (*C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei*) tanısında uygun bir seçenek haline gelebilir. Ancak, klinik örneklerin doğrudan kullanımı ile daha avantajlı konuma gelmesi için daha fazla çalışma ile desteklenmesine gereksinim vardır.
8. *Candida* vajinitinde *albicans*-dışı *Candida* türlerinin hakimiyetindeki artışa dikkat çekilmelidir. Bu türlerin tanısına yönelik çabuk testler yaygınlaştırılmalıdır. Ayrıca, mevcut tedavi protokollerinin, *albicans*-dışı

Candida türlerini gözeterek güncellenmesi ve alternatif antifungallerin tercihi öncelenmelidir.

9. Flukonazol ve diğer azol grubu antifungal ilaçlara direnç artışı endişe vericidir. Özellikle, klotrimazol ve mikonazol başta olmak üzere reçetesiz ulaşılabilen antifungallerin bilinçsiz kullanımı, çapraz dirence sebep olabileceğinden, sınırlandırılmalıdır.
10. Özellikle RCV tedavisinde AFDT önemli bir rehberdir. Vajina izolatlarının, rutin AFDT için kullanılan pH 7'ye ek olarak, pH 4'te değerlendirilmesinin daha gerçekçi sonuçlar vereceği açıktır.
11. İlgili ulusal ve uluslararası meslek kuruluşları tarafından vajina izolatlarında AFDT'lerinin değerlendirilmesine yönelik rehberler oluşturulmalıdır. Bu şekilde klinik mikrobiyologlar ve klinisyenler, vajina izolatlarının AFDT sonuçlarını daha doğru yorumlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R.** Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* **2018**; 18(11):e339-e347.
2. **Sobel JD.** Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* **2007**; 369(9577):1961-1971.
3. **Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel JD.** *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis*. Lisbon: Admedic, **2023**.
4. **Lietz A, Eckel F, Kiss H, Noe-Letschnig M, Farr A.** Quality of life in women with chronic recurrent vulvovaginal candidosis: a sub-analysis of the prospective multicentre phase IIb/III Prof-001 study. *Mycoses* **2023**; 66(9):767-773.
5. **Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, Vinagre JG, Baracat EC, Linhares IM.** Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet* **2019**; 300(3):647-650.
6. **Benedict K, Singleton AL, Jackson BR, Molinari NAM.** Survey of incidence, lifetime prevalence, and treatment of self-reported vulvovaginal candidiasis, United States, 2020. *BMC Womens Health* **2022**; 22(1):147.
7. **Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schaefer APA, Sustr V, Willinger B, Mendling.** Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses* **2021**; 64(6):583-602.
8. **Rosati D, Bruno M, Jaeger M, ten Oever J, Netea MG.** Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms* **2020**; 8(2):144.
9. **Farage MA, Miller KW, Sobel JD.** Dynamics of the vaginal ecosystem—hormonal influences. *Infect Dis Res Treat* **2010**; 3:1-15.
10. **Donders GGG, Mertens I, Bellen G, Pelckmans S.** Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Mycoses* **2011**; 54(1):39-45.

11. **Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S.** Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* **2016**; 42(6):905-927.
12. **Vieira-Baptista P, Grincevičienė Š, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK.** The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease vaginal wet mount microscopy guidelines: How to perform, applications, and interpretation. *J Low Genit Tract Dis* **2021**; 25(2):172-180.
13. **Saxon C, Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C, Nathan B, Palmer B, Wood C, Ahmed H, Ahmad S, FitzGerald M.** British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). *Int J STD AIDS* **2020**; 31(12):1124-1144.
14. **Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo S.** An update on the roles of non-*albicans* *Candida* species in vulvovaginitis. *J Fungi* **2018**; 4(4):121.
15. **Ilkit M, Guzel AB.** The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol* **2011**; 37(3):250-261.
16. **Arastehfar A, Kargar ML, Mohammadi SR, Roudbary M, Ghods N, Haghighi L, Daneshnia F, Tavakoli M, Jafarzadeh J, Hedayati MT, Wang H, Fang W, Carvalho A, Ilkit M, Perlin DS, Lass-Flörl C.** A high rate of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapeutic failure of azole derivatives among Iranian women. *Front Microbiol* **2021**; 12:655069.
17. **de Hoog S, Walsh TJ, Ahmed SA, Alastruey-Izquierdo A, Alexander BD, Arendrup MC, Babady E, Bai FY, Balada-Llasat JM, Borman A, Chowdhary A, Clark A, Colgrove RC, Cornely OA, Dingle TC, Dufresne PJ, Fuller J, Gangneux JP, Gibas C, Glasgow H, Gräser Y, Guillot J, Groll AH, Haase G, Hanson K, Harrington A, Hawksworth DL, Hayden RT, Hoenigl M, Hubka V, Johnson K, Kus JV, Li R, Meis JF, Lackner M, Lanternier F, Leal SM Jr, Lee F, Lockhart SR, Luethy P, Martin I, Kwon-Chung KJ, Meyer W, Nguyen MH, Ostrosky-Zeichner L, Palavecino E, Pancholi P, Pappas PG, Procop GW, Redhead SA, Rhoads DD, Riedel S, Stevens B, Sullivan KO, Vergidis P, Roilides E, Seyedmousavi A, Tao L, Vicente VA, Vitale RG, Wang QM, Wengenack NL, Westblade L, Wiederhold N, White L, Wojewoda CM, Zhang SX.** A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. *J Clin Microbiol* **2023**; 61(11):e0087323.

18. **Guzel AB, Ilkit M, Akar T, Burgut R, Demir SC.** Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID Candida agar versus CHROMagar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Med Mycol* **2011**; 49(1):16-25.
19. **Bashir G, Altaf I, Khurshid R, Ahmed T, Ali A, Zaffar S.** Identification and pattern of antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from cases of vaginitis in a tertiary care hospital in India. *Iran J Microbiol* **2023**; 15(2):318-324.
20. **Sobel JD.** Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* **2016**; 214(1):15-21.
21. **Schwebke JR, Gaydos CA, Nyirjesy P, Paradis S, Kodsi S, Cooper CK.** Diagnostic performance of a molecular test versus clinician assessment of vaginitis. *J Clin Microbiol* **2018**; 56(6):e00252-18.
22. **Pincus DH, Orenga S, Chatellier S.** Yeast identification – past, present, and future methods. *Med Mycol* **2007**; 45(2):97-121.
23. **Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A.** Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives. *J Fungi* **2020**; 6(4):267.
24. **Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH.** *Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification*. 6th ed., Washington DC: ASM Press, **2018**.
25. **Normand AC, Gabriel F, Riat A, Cassagne C, Bourgeois N, Huguenin A, Chauvin P, De Geyter D, Bexkens M, Rubio E, Hendrickx M, Ranque S, Piarroux R.** Optimization of MALDI-TOF mass spectrometry for yeast identification: a multicenter study. *Med Mycol* **2020**; 58(5):639-649.
26. **Pereira LC, Correia AF, da Silva ZDL, de Resende CN, Brandão F, Almeida RM, de Medeiros Nóbrega YK.** Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI-TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2021**; 40(8):1681-1693.
27. **Sobel JD, Akins R.** Determining susceptibility in *Candida* vaginal isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2022**; 66(6):e0236621.

28. **CLSI.** *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline, M44-A2.* 2nd ed., Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, **2009**.
29. **Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD.** Effect of pH on *in vitro* susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56(3):1403-1406.
30. **Liu W, Zhang X, Liu Z, Luo X.** Impact of pH on the antifungal susceptibility of vaginal *Candida albicans*. *Int J Gynaecol Obstet* **2011**; 114(3):278-280.
31. **Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, Schwebke J, Sobel JD.** Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis* **2022**; 74(suppl 2):S162-S168.
32. **Ledger WJ, Witkin SS.** *Vulvovaginal Infections.* 2nd ed., New York: CRC Press, **2016**.
33. **Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R.** The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* **2011**; 118(5):533-549.
34. **Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ.** Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci* **2011**; 108(suppl 1):4680-4687.
35. **Döderlein AS.** *Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber.* Leipzig: Besold, **1892**.
36. **Donders GGG.** Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2007**; 21(3):355-373.
37. **Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS.** The vaginal microbiome in health and disease—what role do common intimate hygiene practices play? *Microorganisms* **2023**; 11(2):298.

38. **Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO.** Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol* **2017**; 129(4):643-654.
39. **Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G.** Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol* **2015**; 6:164.
40. **Friedrich EG.** Vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* **1985**; 152(3):247-251.
41. **Donders GGG, Sobel JD.** *Candida* vulvovaginitis: a store with a butterfly and a show window. *Mycoses* **2017**; 60(2):70-72.
42. **Vieira-Baptista P, Ventolini G, Mendling W.** Other form of vaginitis (AV/DIV, cytolytic vaginosis, leptothrix). *Glob Libr Women's Med* **2023**; doi: 10.3843/GLOWM.419933.
43. **Workowski KA.** Sexually transmitted infections treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* **2021**; 70(4):1-187.
44. **Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K.** Bacterial vaginosis: What do we currently know? *Front Cell Infect Microbiol* **2022**; 11:672429.
45. **Yalew GT, Muthupandian S, Hagos K, Negash L, Venkatraman G, Hagos YM, Meles HN, Weldehaweriat HH, Al-Dahmoshi HOM, Saki M.** Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS One* **2022**; 17(2):e0262692.
46. **Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV.** High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* **2019**; 46(5):304-311.
47. **Bulut Z, Gazel D, Koç E.** Obezite ve bakteriyel vajinoz ilişkisinin mikrobiyolojik yöntemler ve antropometrik ölçümler kullanılarak araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* **2020**; 50(4):218-224.
48. **World Health Organization.** Trichomoniasis. Erişim: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trichomoniasis>) 2023. Erişim tarihi: 28.04.2024

49. **Özel Y, Çavuş İ, Usta A, Vardar Ünlü G, Özbilgin A, Ünlü M.** *Trichomonas vaginalis*'in tanısında konvansiyonel yöntemlerin moleküler yöntemlerle karşılaştırılması ve metronidazol direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* **2023**; 57(4):625-638.
50. **Turan-Faraşat V, Balcıoğlu İC, Solmaz Hasdemir P, Gümüş E.** Vajinit ön tanılı olgularda *Trichomonas vaginalis* saptanmasında tanı yöntemlerin karşılaştırılması ve çeşitli patojenlerle birlikteliği. *Türkiye Parazit Derg* **2022**; 46(3):167-171.
51. **Rogers SM, Turner CF, Hobbs M, Miller WC, Tan S, Roman AM, Eggleston E, Villarreal MA, Ganapathi L, Chromy JR, Erbeling E.** Epidemiology of undiagnosed trichomoniasis in a probability sample of urban young adults. *PLoS One* **2014**; 9(3):e90548.
52. **Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, Scott McClelland R, Soper D, Secor WE, Legendre D, Workowski KA, Muzny CA.** Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: Summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis* **2022**; 74(suppl 2):S152-S161.
53. **Van Gerwen OT, Opsteen SA, Graves KJ, Muzny CA.** Trichomoniasis. *Infect Dis Clin North Am* **2023**; 37(2):245-265.
54. **Sobel JD, Vazquez J, Lynch M, Meriwether C, Zervos MJ.** Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* **1993**; 16(1):93-99.
55. **Chaabaawi A, Sucu M, Karakoyun AS, Ünal N, Kara E, İlkit M.** Gebelerde *Candida* vajinitinin epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* **2022**; 52(2):109-118.
56. **Ignjatović A, Arsić-Arsenijević V, Golubović M, Đenić S, Momčilović S, Trajković A, Randelović M, Ćirić V, Otašević S.** Recurrent vulvovaginal candidosis and cluster analysis of clinical signs and symptoms: a laboratory-based investigation. *J Fungi* **2020**; 6(3):113.
57. **Faria-Gonçalves P, Rolo J, Gaspar C, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A.** Virulence factors as promoters of chronic vulvovaginal candidosis: a review. *Mycopathologia* **2021**; 186(6):755-773.

58. **Zhu YX, Li T, Fan SR, Liu XP, Liang YH, Liu P.** Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes* **2016**; 14(1):65.
59. **Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, Hedayati MT, Inci R, Tumbay E, Denning DW.** Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses* **2019**; 62(1):22-31.
60. **Shokoohi G, Javidnia J, Mirhendi H, Rasekh-Jahromi A, Rezaei-Matehkolaei A, Ansari S, Maryami F, Goodarzi S, Romeo O.** Molecular identification and antifungal susceptibility profiles of *Candida dubliniensis* and *Candida africana* isolated from vulvovaginal candidiasis: a single-centre experience in Iran. *Mycoses* **2021**; 64(7):771-779.
61. **Gumral R, Sancak B, Guzel AB, Saraçlı MA, Ilkit M.** Lack of *Candida africana* and *Candida dubliniensis* in vaginal *Candida albicans* isolates in Turkey using *hwp1* gene polymorphisms. *Mycopathologia* **2011**; 172(1):73-76.
62. **Fernandes Â, Azevedo N, Valente A, Dias M, Gomes A, Nogueira-Silva C, Henriques M, Silva S, Gonçalves B.** Vulvovaginal candidiasis and asymptomatic vaginal colonization in Portugal: Epidemiology, risk factors and antifungal pattern. *Med Mycol* **2022**; 60(5):myac029.
63. **Alves CT, Wei XQ, Silva S, Azeredo J, Henriques M, Williams DW.** *Candida albicans* promotes invasion and colonisation of *Candida glabrata* in a reconstituted human vaginal epithelium. *J Infect* **2014**; 69(4):396-407.
64. **Disha T, Haque F.** Prevalence and risk factors of vulvovaginal candidosis during pregnancy: a review. *Infect Dis Obstet Gynecol* **2022**; 2022:1-14.
65. **Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L.** Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2015**; 94(9):989-996.
66. **Maki Y, Fujisaki M, Sato Y, Sameshima H.** *Candida* chorioamnionitis leads to preterm birth and adverse fetal-neonatal outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol* **2017**; 2017:1-11.

67. **Prodan-Barbulescu C, Bratosin F, Folescu R Boeriu E, Popa ZL, Citu C, Ratiu A, Rosca O, Ilie AC.** Analysis of vaginal microbiota variations in the third trimester of pregnancy and their correlation with preterm birth: a case-control study. *Microorganisms* **2024**; 12(2):417.
68. **Sobel JD, Vempati YS.** Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship. *Microorganisms* **2024**; 12(1):108.
69. **van der Veer C, Bruisten SM, van Houdt R, Matser AA, Tachedjian G, van de Wijgert JHHM, de Vries HJC, van der Helm JJ.** Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* **2019**; 19(1):168.
70. **Donders GGG, Grinceviciene S, Bellen G, Jaeger M, ten Oever J, Netea MG.** Is non-response to fluconazole maintenance therapy for recurrent *Candida* vaginitis related to sensitization to atopic reactions? *Am J Reprod Immunol* **2018**; 79(4):e12811.
71. **Höfs S, Mogavero S, Hube B.** Interaction of *Candida albicans* with host cells: Virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *J Microbiol* **2016**; 54(3):149-169.
72. **Casadevall A, Pirofski LA.** The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* **2003**; 1(1):17-24.
73. **Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Trevijano-Contador N.** The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species. *Front Microbiol* **2020**; 10:2993.
74. **Seider K, Heyken A, Lüttich A, Miramón P, Hube B.** Interaction of pathogenic yeasts with phagocytes: Survival, persistence and escape. *Curr Opin Microbiol* **2010**; 13(4):392-400.
75. **Seider K, Brunke S, Schild L, Jablonowski N, Wilson D, Majer O, Barz D, Haas A, Kuchler K, Schaller M, Hube B.** The facultative intracellular pathogen *Candida glabrata* subverts macrophage cytokine production and phagolysosome maturation. *J Immunol* **2011**; 187(6):3072-3086.
76. **Bouchara JP, Zouhair R, LE Boudouil S, Renier G, Filmon R, Chabasse D, Hallet JN, Defontaine A.** *In-vivo* selection of an azole-resistant petite mutant of *Candida glabrata*. *J Med Microbiol* **2000**; 49(11):977-984.

77. **Arastehfar A, Daneshnia F, Hovhannisyan H, Fuentes D, Cabrera N, Quinteros C, Ilkit M, Ünal N, Hilmioğlu-Polat S, Jabeen K, Zaka S, Desai JV, Lass-Flörl C, Shor E, Gabaldon T, Perlin DS.** Overlooked *Candida glabrata* petites are echinocandin tolerant, induce host inflammatory responses, and display poor *in vivo* fitness. *mBio* **2023**; 14(5):e0118023.
78. **Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, Noverr MC, Fidel PL Jr.** Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: Incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health* **2019**; 19(1):48.
79. **Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J, Khemiri A, Dietz JP, Sobel J, Toumi M.** Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* **2013**; 11(1):169.
80. **Nguyen Y, Lee A, Fischer G.** Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: a before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. *Australas J Dermatol* **2017**; 58(4):e176-e181.
81. **Nyirjesy P.** Lichen sclerosus and other conditions mimicking vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep* **2002**; 4(6):520-524.
82. **Donders G, Sziller IO, Paavonen J, Hay P, de Seta F, Bohbot JM, Kotarski J, Vives JA, Szabo B, Cepuliené R, Mendling W.** Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. *Front Cell Infect Microbiol* **2022**; 12:934353.
83. **Donders GGG, Grinceviciene S, Ruban K, Bellen G.** Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC). *Diagn Microbiol Infect Dis* **2020**; 97(2):115024.
84. **Donders GGG, Andabati G, Donders F, Michiels T, Eggermont N, Bellen G, Lulé J.** Acceptance of self-testing for increased vaginal pH in different subsets of Ugandan women. *Int J STD AIDS*. **2012**; 23(1):30-35.
85. **Mylonas I, Bergauer F.** Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv* **2011**; 66(6):359-368.

86. **Odds FC, Bernaerts R.** CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* **1994**; 32(8):1923-1929.
87. **Berardinelli S, Opheim DJ.** New germ tube induction medium for the identification of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* **1985**; 22(5):861-862.
88. **Haynes KA, Sullivan DJ, Bennett DE, Coleman DC, Westerneng TJ.** *Candida dubliniensis* sp. nov.: Phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* **1995**; 141(7):1507-1521.
89. **Moya-Salazar J, Rojas R.** Comparative study for identification of *Candida albicans* with germ tube test in human serum and plasma. *Clin Microbiol Infect Dis* **2018**; 3(3):1-4.
90. **Ramani R, Gromadzki S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V.** Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol* **1998**; 36(11):3396-3398.
91. **Graf B, Adam T, Zill E, Göbel UB.** Evaluation of the VITEK 2 System for rapid identification of yeasts and yeast-like organisms. *J Clin Microbiol* **2000**; 38(5):1782-1785.
92. **Kassim A, Pflüger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G.** Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol* **2017**; 17(1):128.
93. **Aubertine CL, Rivera M, Rohan SM, Larone DH.** Comparative study of the new colorimetric VITEK 2 Yeast Identification Card versus the older Fluorometric Card and of CHROMagar Candida as a source medium with the new card. *J Clin Microbiol* **2006**; 44(1):227-228.
94. **Zvezdanova ME, Arroyo MJ, Méndez G, Guinea J, Mancera L, Muñoz P, Rodríguez-Sánchez B, Escribano P.** Implementation of MALDI-TOF mass spectrometry and peak analysis: Application to the discrimination of *Cryptococcus neoformans* species complex and their interspecies hybrids. *J Fungi* **2020**; 6(4):330.

95. Denis J, Machouart M, Morio F, Sabou M, Kauffmann-LaCroix C, Contet-Audonneau N, Candolfi E, Letscher-Bru V. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for identifying clinical *Malassezia* isolates. *J Clin Microbiol* **2017**; 55(1):90-96.
96. Dhiman N, Hall L, Wohlfel SL, Buckwalter SP, Wengenack NL. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. *J Clin Microbiol* **2011**; 49(4):1614-1616.
97. Kal-Çakmakhoğulları E, Aşgın N, Değerli K. *Candida* tür tayininde rutinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerle yeni kullanılmaya başlayan MALDI-TOF MS ve moleküler yöntemlerin sonuç verme süreleri, maliyetleri ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* **2019**; 53(2):204-212.
98. Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi MR, Zarrinfar H, Khodavaisy S, Haas PJ, Roudbary M, Najafzadeh MJ, Zomorodian K, Charsizadeh A, Brouwer C, Pan W, Hagen F, Boekhout T. Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Candida nivariensis* from blood samples – an Iranian multicentre study and a review of the literature. *J Med Microbiol* **2019**; 68(5):770-777.
99. van Haren MHI, de Groot T, Spruijtenburg B, Jain K, Chowdhary A, Meis JF. Development of a multiplex PCR short tandem repeat typing scheme for *Candida krusei*. *J Clin Microbiol* **2022**; 60(1):e0203221.
100. Nemcova E, Cernochova M, Ruzicka F, Malisova B, Freiburger T, Nemec P. Rapid identification of medically important *Candida* isolates using high resolution melting analysis. *PLoS One* **2015**; 10(2):e0116940.
101. Bezdicek M, Lengerova M, Ricna D, Weinbergerova B, Kocmanova I, Volfova P, Drgona L, Poczova M, Mayer J, Racil Z. Rapid detection of fungal pathogens in bronchoalveolar lavage samples using panfungal PCR combined with high resolution melting analysis. *Med Mycol* **2016**; 54(7):714-724.
102. Consortium OPATHY, Gabaldón T. Recent trends in molecular diagnostics of yeast infections: from PCR to NGS. *FEMS Microbiol Rev* **2019**; 43(5):517-547.
103. Wittwer CT, Reed GH, Gundry CN, Vandersteen JG, Pryor RJ. High-resolution genotyping by amplicon melting analysis using LCGreen. *Clin Chem* **2003**; 49(6):853-860.

104. **Somogyvari F, Horvath A, Serly J, Majoros H, Vagvolgyi C, Peto Z.** Detection of invasive fungal pathogens by real-time PCR and high-resolution melting analysis. *In Vivo* **2012**; 26(6):979-983.
105. **Goshia T, Aralar A, Wiederhold N, Jenks JD, Mehta SR, Sinha M, Karmakar A, Sharma A, Shrivastava R, Sun H, White PL, Hoenigl M, Fraley SI.** Universal digital high resolution melt for the detection of pulmonary mold infections. *bioRxiv* **2023**; doi: 10.1101/2023.11.09.566457.
106. **Eghtedar Nejad E, Ghasemi Nejad Almani P, Mohammadi MA, Salari S.** Molecular identification of *Candida* isolates by real-time PCR-high-resolution melting analysis and investigation of the genetic diversity of *Candida* species. *J Clin Lab Anal* **2020**; 34(10):e23444.
107. **Nadai C, Bovo B, Giacomini A, Corich V.** New rapid PCR protocol based on high-resolution melting analysis to identify *Saccharomyces cerevisiae* and other species within its genus. *J Appl Microbiol* **2018**; 124(5):1232-1242.
108. **Bahadori T, Didehdar M, Khansarinezhad B, Shokohi T.** Identification of opportunistic and nonopportunistic *Exophiala* species using high resolution melting analysis. *Med Mycol* **2020**; 58(7):938-945.
109. **Hou X, Geng Y, Dai R, Zhao F, He L, Gong J.** Rapid identification of four *Fusarium* spp. complex by high-resolution melting curve analysis and their antifungal susceptibility profiles. *Mycopathologia* **2022**; 187(4):345-354.
110. **Lengerova M, Racil Z, Hrnčirova K, Kocmanova I, Volfova P, Ricna D, Bejdak P, Moulis M, Pavlovsky Z, Weinbergerova B, Toskova M, Mayer J.** Rapid detection and identification of mucormycetes in bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients with pulmonary infiltrates by use of high-resolution melt analysis. *J Clin Microbiol* **2014**; 52(8):2824-2828.
111. **Didehdar M, Khansarinejad B, Amirrajab N, Shokohi T.** Development of a high-resolution melting analysis assay for rapid and high-throughput identification of clinically important dermatophyte species. *Mycoses* **2016**; 59(7):442-449.
112. **Duyvejonck H, Cools P, Decruyenaere J, Roelens K, Noens L, Vermeulen S, Claeys G, Decat E, Van Mechelen E, Vanechoutte M.** Validation of high resolution melting analysis (HRM) of the amplified ITS2 region for the detection and identification of yeasts from clinical samples: Comparison with culture and MALDI-TOF based identification. *PLoS One* **2015**; 10(8):e0132149.

113. **Tong SYC, Giffard PM.** Microbiological applications of high-resolution melting analysis. *J Clin Microbiol* **2012**; 50(11):3418-3421.
114. **Arancia S, Sandini S, De Bernardis F, Fortini D.** Rapid, simple, and low-cost identification of *Candida* species using high-resolution melting analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2011**; 69(3):283-285.
115. **Arastehfar A, Wickes BL, Ilkit M, Pincus DH, Daneshnia F, Pan W, Fang W, Boekhout T.** Identification of mycoses in developing countries. *J Fungi* **2019**; 5(4):90.
116. **Decat E, Van Mechelen E, Saerens B, Vermeulen SJ, Boekhout T, De Blaiser S, Vanechoutte M, Deschaght P.** Rapid and accurate identification of isolates of *Candida* species by melting peak and melting curve analysis of the internally transcribed spacer region 2 fragment (ITS2-MCA). *Res Microbiol* **2013**; 164(2):110-117.
117. **Tan SW, Mackay A, Warmington J.** A serologic test for vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet* **2003**; 82(1):79-81.
118. **Foessleitner P, Kiss H, Deinsberger J, Ott J, Zierhut L, Farr A.** Validation of the SavvyCheck™ vaginal yeast test for screening pregnant women for vulvovaginal candidosis: a prospective, cross-sectional study. *J Fungi* **2021**; 7(3):233.
119. **Dan M, Leshem Y, Yeshaya A.** Performance of a rapid yeast test in detecting *Candida* spp. in the vagina. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2010**; 67(1):52-55.
120. **Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D.** Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: Time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* **2010**; 13(6):180-195.
121. **Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L.** Antifungal susceptibility testing: Current approaches. *Clin Microbiol Rev* **2020**; 33(3):e00069-19.
122. **CLSI.** *Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. CLSI supplement M59.* 2nd ed., Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, **2018**.

123. **Spitzer M, Wiederhold NP.** Reduced antifungal susceptibility of vulvovaginal *Candida* species at normal vaginal pH Levels: Clinical implications. *J Low Genit Tract Dis* **2018**; 22(2):152-158.
124. **Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN.** Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* **2019**; 6(suppl 1):S79-S94.
125. **Grinceviciene S, Ruban K, Bellen G, Donders GGG.** Sexual behaviour and extra-genital colonisation in women treated for recurrent *Candida* vulvo-vaginitis. *Mycoses* **2018**; 61(11):857-860.
126. **He Y, Tang R, Deng J, Cai T, He P, Wu J, Cao Y.** Effects of oestrogen on vulvovaginal candidosis. *Mycoses* **2022**; 65(1):4-12.
127. **Chatzivasileiou P, Vyzantiadis T.** Vaginal yeast colonisation: from a potential harmless condition to clinical implications and management approaches—a literature review. *Mycoses* **2019**; 62(8):638-650.
128. **Schuster HJ, de Jonghe BA, Limpens J, Budding AE, Painter RC.** Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* **2020**; 2(3):100163.
129. **Denison HJ, Worswick J, Bond CM, Grimshaw JM, Mayhew A, Gnani Ramadoss S, Robertson C, Schaafsma ME, Watson MC.** Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* **2020**; 8(8):CD002845.
130. **Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van Eldere J.** Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* **2008**; 199(6):613.e1-613.e9.
131. **Collins LM, Moore R, Sobel JD.** Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis* **2020**; 24(1):48-52.
132. **Sobel JD, Sobel R.** Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother* **2018**; 19(9):971-977.

133. Ács N, Bánhidý F, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* **2006**; 93(1):55-56.
134. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health* **2011**; 20(8):1245-1255.
135. Mittelstaedt R, Kretz A, Levine M, Handa VL, Ghanem KG, Sobel JD, Powell A, Tuddenham S. Data on safety of intravaginal boric acid use in pregnant and nonpregnant women: a narrative review. *Sex Transm Dis* **2021**; 48(12):e241-e247.
136. Karakoyun AS, İlkit M. *Candida* vajiniti tedavisinde umut: İbreksafungerp. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg* **2021**; 51(4):326-333.
137. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T, Person K, Curelop S, Ghannoum M, Flynt A, Brand SR. Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. *Am J Obstet Gynecol* **2022**; 227(6):880.e1-880.e11.
138. Nyirjesy P, Schwebke JR, Angulo DA, Harriott IA, Azie NE, Sobel JD. Phase 2 randomized study of oral ibrexafungerp versus fluconazole in vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* **2022**; 74(12):2129-2135.
139. Karakoyun AS, Sucu M, İlkit M. *Candida* vajinitinin tedavisinde otesekonazol (VT-1161): Güncel durum. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg* **2022**; 52(2):89-94.
140. Bezerra BMS, Y Araújo SEDM, Alves-Júnior JO, Damasceno BPGL, Oshiro-Junior JA. The efficacy of hybrid vaginal ovules for co-delivery of curcumin and miconazole against *Candida albicans*. *Pharmaceutics* **2024**; 16(3):312.
141. da Silva JT, Dantas de Sousa PH, Costa AF, de Menezes LB, Alves SF, Pellegrini F, Amaral AC. Fluconazole and propolis co-encapsulated in chitosan nanoparticles for the treatment of vulvovaginal candidiasis in a murine model. *Med Mycol* **2023**; 61(11):myad113.
142. De Bernardis F, Graziani S, Tirelli F, Antonopoulou S. *Candida* vaginitis: Virulence, host response and vaccine prospects. *Med Mycol* **2018**; 56(suppl 1):26-31.

143. **Edwards JE, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, Marchus E, Lizakowski M, DeMontigny EA, Hoeg J, Holmberg T, Cooke MT, Hoover K, Edwards L, Jacobs M, Sussman S, Augenbraun M, Drusano M, Yeaman MR, Ibrahim AS, Filler SG, Hennessey JP Jr.** A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis—a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **2018**; 66(12):1928-1936.
144. **De Bernardis F, Amacker M, Arancia S, Sandini S, Gremion C, Zurbriggen R, Moser C, Cassone A.** A virosomal vaccine against candidal vaginitis: Immunogenicity, efficacy and safety profile in animal models. *Vaccine* **2012**; 30(30):4490-4498.
145. **Guzel AB, Ilkit M, Burgut R, Urunsak İF, Ozgunen FT.** An evaluation of risk factors in pregnant women with *Candida* vaginitis and the diagnostic value of simultaneous vaginal and rectal sampling. *Mycopathologia* **2011**; 172(1):25-36.
146. **Khan M, Ahmed J, Gul A, Ikram A, Lalani FK.** Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal *Candida* species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. *Infect Drug Resist* **2018**; 11:447-456.
147. **Dota KFD, Freitas AR, Consolaro MEL, Svidzinski TIE.** A challenge for clinical laboratories: Detection of antifungal resistance in *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *Lab Medicine* **2011**; 42(2):87-93.
148. **Badrane H, Cheng S, Dupont CL, Hao B, Driscoll E, Morder K, Liu G, Newbrough A, Fleres G, Kaul D, Espinoza JL, Clancy CJ, Nguyen MH.** Genotypic diversity and unrecognized antifungal resistance among populations of *Candida glabrata* from positive blood cultures. *Nat Commun* **2023**; 14(1):5918.
149. **Arechavala A, Negroni R, Santiso G, Depardo R, Bonvehí P.** Chronic recurrent vulvovaginitis is not only due to *Candida*. *Rev Iberoam Micol* **2021**; 38(3):132-137.
150. **Raid AA akeel, Talat AE kersh, Yazeed AAS, Ziab ZAA.** Prevalence and comparison for detection methods of *Candida* species in vaginal specimens from pregnant and non pregnant Saudi women. *Afr J Microbiol Res* **2013**; 7(1):56-65.
151. **Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A.** Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses* **2019**; 62(8):692-697.

152. **Esfahani A, Omran AN, Salehi Z, Shams-Ghahfarokhi M, Ghane M, Eybpoosh S, Razzaghi-Abyaneh M.** Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and ERG11 gene mutation of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis: Comparison between recurrent and non-recurrent infections. *Microb Pathog* **2022**; 170:105696.
153. **ElFeky DS, Gohar NM, El-Seidi EA, Ezzat MM, AboElew SH.** Species identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. *Alex J Med* **2016**; 52(3):269-277.
154. **Ozcan K, Ilkit M, Ates A, Turac-Bicer A, Demirhindi H.** Performance of Chromogenic Candida Agar and CHROMagar Candida in recovery and presumptive identification of monofungal and polyfungal vaginal isolates. *Med Mycol* **2010**; 48(1):29-34.
155. **Trajano DTM, Melhem M de SC, Takahashi JPF, Bonfietti LX, de Araújo MR, Corrêa VB, Araújo KBO, Barnabé V, Fernandes CG.** Species and antifungal susceptibility profile of agents causing vulvovaginal candidiasis in a military population: a cross-sectional study. *Med Mycol* **2023**; 61(3):myad025.
156. **Knabl L, Lass-Flörl C.** Antifungal susceptibility testing in *Candida* species: Current methods and promising new tools for shortening the turnaround time. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2020**; 18(8):779-787.
157. **Tsai MH, Lin LC, Hsu JF, Lai MY, Huang HR, Chiang MC, Lu JJ.** Rapid identification of invasive fungal species using sensitive universal primers-based PCR and restriction endonuclease digestions coupled with high-resolution melting analysis. *J Microbiol Immunol Infect* **2019**; 52(5):728-735.
158. **Bernal-Martínez L, Gil H, Rivero-Menéndez O, Gago S, Cuenca-Estrella M, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A.** Development and validation of a high-resolution melting assay to detect azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2017**; 61(12):e01083-17.
159. **Hou X, Lee A, Jiménez-Ortigosa C, Kordalewska M, Perlin DS, Zhao Y.** Rapid detection of *ERG11*-associated azole resistance and *FKS*-associated echinocandin resistance in *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; 63(1):e01811-18.
160. **Morovati H, Badali H, Abastabar M, Pakshir K, Zomorodian K, Ahmadi B, Naeimi B, Khodavaissy S, Nami S, Eghtedarnejad E, Khodadadi H.** Development of a high-resolution melt-based assay to rapidly detect the azole-resistant *Candida auris* isolates. *Curr Med Mycol* **2023**; 9(3):23-32.

161. **Sobel JD.** Resistance to fluconazole of *Candida albicans* in vaginal isolates: a 10-year study in a clinical referral center. *Antimicrob Agents Chemother* **2023**; 67:e00181-23.
162. **Larkin EL, Long L, Isham N, Borroto-Esoda K, Barat S, Angulo D, Wring S, Ghannoum M.** A novel 1,3-beta-d-glucan inhibitor, ibrexafungerp (formerly SCY-078), shows potent activity in the lower pH environment of vulvovaginitis. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; 63(5):e02611-18.
163. **Sobel JD, Borroto-Esoda K, Azie N, Angulo D.** *In vitro* pH activity of ibrexafungerp against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida* isolates from women with vulvovaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **2021**; 65:e00562-21.
164. **Pfaller MA, Hazen KC, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ.** Comparison of results of fluconazole disk diffusion testing for *Candida* species with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* **2004**; 42(8):3607-3612.
165. **Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ.** Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* **2003**; 41(4):1440-1446.