

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GEBELERDE CANDIDA VAJİNİTİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ahmed Abbas Mohsin CHAABAWI

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

ADANA-2021

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GEBELERDE CANDIDA VAJİNİTİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ahmed Abbas Mohsin CHAABAWI

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

Bu çalışma TYL-2020-12831 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

ADANA-2021

KABUL ve ONAY



ETİK BEYANI



TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı da eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a, Prof. Dr. Fügen YARKIN'a ve tez danışmanım Prof. Dr. Macit İLKİT'e teşekkür ederim.

Ayrıca, tez çalışmamda Klinik örneklerin alınmasında eşsiz sabır ve katılımlarından ötürü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından Doç. Dr. Mete SUCU'ya verilen analizini titizlikle yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç. Dr. Ertan KARA'ya MALDI-ToF analizi için imkan sağlayan laboratuvar sorumlusu Uz. Dr. Nevzat ÜNAL'a ve tezimi her aşamasını büyük bir titizlik ve özveri ile uygulayan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Arş. Görevlisi Ayşe Sultan KARAKOYUN'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Yine yüksek lisans eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum, başta bölüm sekreterimiz Suna GÖKMEN olmak üzere Ç.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki bütün çalışma arkadaşlarım teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim süresince hep yanımda olan sevgili annem Bushra ABDULREDA, babam ABBAS MOHSIN, desteklerinden ötürü sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISATMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Vajinit	4
2.1.1. Epidemiyoloji:	4
2.2. <i>Candida</i> vajiniti	5
2.2.1. Patogenezi	5
2.2.2. Predispozan faktörler	6
2.2.3. Belirti ve bulgular	8
2.2.4. Sınıflandırılması	9
2.2.4.1. Komplike olmayan CV	9
2.2.4.2. Komplike CV	9
2.2.5. Tanı	9
2.2.5.1. Laboratuvar tanısı	10
2.2.5.1.1. Vajina pH'sı	10
2.2.5.1.2. Doğrudan Mikroskop İncelemesi	11
2.2.5.1.3. Mantar Kültürü	11
2.2.5.1.4. İdentifikasyon	11
2.2.6. CV tedavi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Çalışma popülasyonu ve klinik örneklerin alınması	14
3.2. Klinik örneklerin laboratuvar değerlendirmesi	14

3.2.1. Doğrudan mikroskop değerlendirmesi	14
3.2.2. Mantar kültürleri	14
3.3. <i>Candida</i> 'ların tür düzeyinde identifikasyonu	14
3.3.1. CHROMAgar Candida (CAC)	14
3.3.2. Germ-tüp (Çimlenme borusu) testi.....	15
3.3.3. Mısır unlu-Tween 80 (Corn-meal) agar'da yapısal özelliklerin değerlendirilmesi	15
3.3.4. MALDI-TOF MS (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometre)	16
3.4. Referans izolatlar	16
3.5. İstatiksel analiz	16
3.6. Etik kurul onamı	17
4. BULGULAR	18
4.1. Referans suşlar	22
4.2. Mikolojik bulgular	23
4.2.1. Doğrudan mikroskop değerlendirmesi	23
4.2.2. CHROMAgar Candida (CAC)'da üreme özellikleri.....	24
4.2.3. Germ-tüp testi.....	28
4.2.4. Mısır-unlu Tween 80 Agarda Yapısal Özelliklerin Değerlendirilmesi	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. CHROMAgar Candida™nın v9.0. kullanım önerileri	15
Tablo 2. Mantar vajinitli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları	18
Tablo 3. Tüm Katılımcıların Ve Vajinit Olgularının Klinik Şekillerinin Yaşa Göre Dağılımı	21
Tablo 4. Tüm Katılımcıların Ve Vajinit Olgularının Gebelik Trimesterlarına Göre Dağılımı	22
Tablo 5. CHROMAgar Candida besiyerinde izole edilen maya türleri ve klinik vajinit türü	24
Tablo 6. CHROMAgar Candida ve MALDI-TOF MS tür tanımlamaları	28
Tablo 7. CHROMAgar Candida besiyerinin maya türlerinin identifikasyonunda MALDI-TOF MS'e göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk değerleri	28
Tablo 8. İnsan serumunda 37°C'de ve 2 saat sonunda değerlendirilen germ-tüp testi sonuçları	29
Tablo 9. Balcalı Hastanesine Başvuran Gebelerde Mantar Vajinitlerinin Prevalansının Ve Etkenlerinin Karşılaştırılması	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1.** Gebelik trimesterlarına göre akut ve rekürren vajinitli 108 olgunun dağılımı.22
- Şekil 2.** Referans suşların CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda renklenmeleri: *C. albicans* (solda) yeşil, *C. parapsilosis* (üstte) beyaz, *C. krusei* (sağda) pembe, *C. glabrata* (altta) mor.23
- Şekil 3.** Vajina sürüntü örneklerinin Gram boyaması ile değerlendirilmesi sırasında görülen gerçek hif ve yalancı hif yapıları.....24
- Şekil 4.** Candida albicans'ın CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü25
- Şekil 5.** Candida glabrata'nın CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü25
- Şekil 6.** Candida krusei'nin CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü25
- Şekil 7.** Candida tropicalis'in CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü.....26
- Şekil 8.** CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. krusei* (pembe koloni) ve *C. albicans* (yeşil koloni).....26
- Şekil 9.** CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. glabrata* (mor koloni) ve *C. albicans* (yeşil koloni)27
- Şekil 10.** CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. glabrata* (mor koloni), *C. albicans* (yeşil koloni) ve *C. tropicalis* (mavi koloni)27
- Şekil 11.** Pozitif germ tüp testi örnekleri.....29
- Şekil 12.** *Candida albicans*'ın 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen terminal tekli klamidospor yapıları (a ve b) ve blastokonidyum kümeleri (c).29
- Şekil 13.** *Candida glabrata*'nın 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen küçük, oval ve yer yer tekli tomurcuklanan maya hücreleri.....30
- Şekil 14.** *Candida krusei*'nin 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen maya hücreleri ve yalancı hiflerin çevresinde uzun blastokonidyumların oluşturduğu ağaca benzer yapılar.....30
- Şekil 15.** *Candida kefyr*'in 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen maya hücreleri ve birbirine paralel yalancı hifleri oluşturan uzun blastokonidyum yapıları.....30
- Şekil 16.** *Saccharomyces cerevisiae*'nin 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen şekillerde maya hücreleri ve kısa yalancı hif yapıları.31

- Şekil 17.** *Candida africana*'nın mısır unlu-tween 80 agarda 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu *C. albicans*'a benzer yapısı (yalancı hif ve blastosporları var, ancak klamidospor yok)36
- Şekil 18.** *Candida dubliniensis*'in mısır unlu-tween 80 agarda 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen çok sayıda klamidospor oluşumu.....36



KISATMALAR

CV	: <i>Candida</i> vajiniti
CAC	: CHROMAgar Candida
SGA	: Sabouraud glikoz agar
MALDI-TOF MS	: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry
RCV	: Rekürren <i>Candida</i> vajiniti
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CDC	: Center for Diseases Control and Prevention
SAP	: Secreted aspartyl proteinase
HIV	: Human immunodeficiency virüs
KOH	: Potasyum hidroksit
RAPD	: Randomly Amplified Polimorphic. DNA
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
PCR	: Polymerase Chain Reaction

ÖZET

GEBELERDE CANDIDA VAJİNİTİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Giriş: Her dört kadından üçünün hayatları boyunca en az bir kez maruz kaldığı *Candida* vajinitinin (CV) en önemli risk faktörlerinden birisi de gebeliktir. Sunulan bu çalışmada hastanemize başvuran gebelerde CV'nin prevalansının, trimesterlere göre dağılımının, en sık görülen mantar türlerinin belirlenmesi ve tanı yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2021–Haziran 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran rastgele seçilmiş 250 gebeden alınan posterior forniks sürüntü örneği, 2ml Sabouraud glikoz broth içerisinde aynı gün mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler; direk mikroskop değerlendirmesi, Gram boyama, mantar kültürleri (CHROMagar Candida [CAC] ve Sabouraud glikoz agar [SGA]) ile değerlendirildi. İzole edilen maya mantarları germ-tüp testi, mısır unlu-tween 80 agarda yapısal özelliklerinin değerlendirilmesi, CAC'da üreme özellikleri ve MALDI-TOF MS yöntemi ile tanımlanarak değerlendirildi. Aynı zamanda, CAC besiyerinin identifikasyon performansı, MALDI-TOF MS yöntemi referans alınarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemize başvuran gebelerde mantar vajinitlerinin prevalansı %43.2 idi. Mantar vajinitli 108 olgunun 22'si (%20.4) rekürren vajinit tarif etti ve %82.4'ü ikinci ve üçüncü trimesterde idi ($p > .05$). SGA ve CAC besiyerleri arasında izolasyon performansı yönünden fark bulunmadı. En çok izole edilen mantar türü *C. albicans* (%49.6) olup diğer türler ise *C. glabrata* (%35.3), *C. krusei* (%7.5), *C. kefyr* (%3.4), *C. tropicalis* (%1.7), *S. cerevisiae* (%1.7) ve *C. dubliniensis* (%0.8) idi. Germ-tüp testinin *C. albicans* için duyarlılık ve özgüllüğü, sırası ile, %88.1 ve %98.3 idi. 10 olguda (%9.3) polifungal popülasyon belirlendi. Polifungal popülasyonlar arasında en sık görülen *C. albicans* + *C. glabrata* (%60) birlikteliği idi. CAC besiyerinin doğru tanı değerleri *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* için, sırası ile, %99.1, %97.5 ve %99.2 bulundu.

Sonuç: Gebe popülasyonunda CV önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortada durmaktadır. Son yıllarda mantar vajinitlerinin, özellikle *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin prevalansındaki artış endişe verici boyutlara ulaşmıştır. Kromojenik besiyerlerinin tek plakta izolasyon ve identifikasyon sağlaması ve polifungal popülasyonu tanıma olanağı mantar vajinitlerinin hızlı ve doğru tanısında kolaylık sağlar. Gebelerde CV, doğru ve tam tedavi edilmediğinde koryoamniyonit ve takiben erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarına sebep olabileceğinden gerek hasta ve gerekse hekimlerin bu konuda eğitilmesi ve bilinçlenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: *Candida glabrata*; etiyoloji; identifikasyon; kromojenik agar; tanı; vulvovajina kandidozu

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY OF *CANDIDA* VAGINITIS IN PREGNANT WOMEN

Background: One of the most important risk factors for *Candida* vaginitis (CV), which three out of every four women are exposed to at least once in their lifetime, is pregnancy. This study sought to determine the prevalence of CV in pregnant women admitted to our hospital, its distribution by trimester, and the most common fungal species and to compare diagnostic methods.

Methods: Posterior fornix swab samples from 250 pregnant women who were admitted to the Cukurova University Faculty of Medicine Balcali Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between April and June 2021 were delivered to the microbiology laboratory the same day, each stored in 2 ml Sabouraud glucose broth. The samples were evaluated by direct microscopic examination, Gram stain, and fungal cultures (CHROMagar *Candida* [CAC] and Sabouraud glucose agar [SGA]). Yeast isolates were identified by germ-tube tests, micromorphology on cornmeal-Tween 80 agar, the appearance of colonies on CAC, and the MALDI-TOF MS method. The identification performance of the CAC medium was also evaluated with reference to the MALDI-TOF MS method.

Results: The prevalence of fungal vaginitis in pregnant women admitted to our hospital was 43.2%. Of the 108 patients diagnosed with fungal vaginitis, 22 (20.4%) experienced recurrent vaginitis and 82.4% were in the second or third trimesters. There was no difference between the two media in terms of isolation performance. The most frequently isolated *Candida* species was *C. albicans* (49.6%), followed by *C. glabrata* (35.3%), *C. krusei* (7.5%), *C. kefyr* (3.4%), *C. tropicalis* (1.7%), *S. cerevisiae* (1.7%), and *C. dubliniensis* (0.8%). The sensitivity of the germ-tube test for *C. albicans* was 88.1% and the specificity was 98.3%. A polyfungal population was present in 10 cases (9.3%); of these, *C. albicans* + *C. glabrata* (60%) was the most common coexistence. The accuracy values of the CAC medium were 99.1% for *C. albicans*, 97.5% for *C. glabrata*, and 99.2% for *C. krusei*.

Conclusion: CV is an important problem in the pregnant population, and the increased prevalence of fungal vaginitis in recent years, especially non-*albicans* *Candida* vaginitis, has reached alarming proportions. Also, chromogenic media provide convenient, rapid, and accurate diagnosis of fungal vaginitis through isolation and identification in a single plate and through identification of the polyfungal populations. If CV in pregnant women is not treated, it can cause pregnancy complications, such as chorioamnionitis and subsequent preterm delivery. Patients and physicians should therefore be educated about and conscious of this issue.

Key words: *Candida glabrata*; chromogenic agar; diagnosis; etiology; identification; vulvovaginal candidiasis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Candida cinsi maya mantarları, insanlarda deri, ağız, gastrointestinal sistem ve vajinanın normal florasında yer alır. Bu mikroorganizmalar, fırsatçı veya nozokomiyal hastalıklara sebep olurlar (1,2). Vajinada *Candida* bulunması her zaman hastalık göstergesi olmayabilir, özellikle immünsüpresyon veya mukozada hasar yaratan bir durum olmadığında genellikle hastalık belirtisi olmaz. Bu durum, asemptomatik *Candida* kolonizasyonu olarak tanımlanır. *Candida* vajiniti (CV) veya vulvovajina kandidozu, *Candida* türlerinin hakimiyetinde vajinada inflamasyona ilişkin semptom ve bulgularının olması durumudur (1,3).

Candida vajiniti, tüm dünyada her yıl milyonlarca kadını etkileyen önemli bir sorundur (4). Kadınları yalnızca fiziksel olarak değil psikolojik ve sosyal olarak da olumsuz etkileyen ve yoran bir hastalıktır. CV'nin insidans ve prevalansının tahmini için yapılan çalışmalar, birçok kadının bu hastalık için profesyonel yardım almaktan geri durması, kendi kendine tanı koyma, reçetesiz ilaç kullanma eğilimi ve klinisyenlerce yalnızca klinik bulgulara göre tedavi planlanması sebebiyle yetersiz kalmaktadır (3).

Herhangi bir şikâyeti olmayan kadınların yaklaşık %10–15'inin vajinalarının *Candida* ile kolonize olduğu, tüm kadınların, özellikle üreme çağındaki kadınların, %70–75'inin yaşamları boyunca en az bir kez CV atağı yaşadığı tahmin edilmektedir. Bir kez CV geçiren kadınların %40'ından fazlasının iki veya daha fazla atak geçireceği öngörülmektedir (3–6). En az bir atağın mantar kültürü ile kanıtlanmış olduğu ve yılda 4 ve üzeri CV atağı geçirilmesi ise rekürren *Candida* vajiniti (RCV) olarak kabul edilir (1,3). RCV bir yılda 130 milyondan (103–172 milyon arası) fazla kadını etkilemektedir. Ancak, 2030 yılı itibarı ile bu sayının 158 milyonu aşabileceği tahmin edilmektedir. RCV'nin tüm dünyada yıllık prevalansı 100.000 kadında 3871 olup Türkiye'de ise bu sayı 100.000 kadında 3342 olarak tahmin edilmektedir (4,7).

Gebelikte yükselen östrojen seviyesinin flora üyesi *Candida*'ların adhezyon ve hif oluşumunu artırması, vajina immün cevabını azaltması ve vajinada glikojen depolanmasını artırması sebebiyle CV insidansı artmaktadır. Ayrıca, asemptomatik *Candida* kolonizasyonu için de gebelik ve hormon tedavileri risk kabul edilmektedir (6,8,9). Gebelerde CV veya *Candida* kolonizasyonu uygun şekilde tedavi edilmediğinde

koryoamniyonit ve bu durumu takiben erken doğum ve yenidoğanlarda *Candida* enfeksiyonları için risk oluşturur. Bu sebeple gebelerde CV'nin ve *Candida* kolonizasyonunun etkin ve doğru bir şekilde tedavi edilmesinin etkili olacağı bildirilmiştir (8, 10–12). Ancak, gebelikte CV'nin tedavisi için bazı sınırlamalar söz konusudur. Gebelerde CV tedavisinde hemen daima imidazol türevi ilaçların vajinal uygulamaları tercih edilmektedir (klotrimazol, 500 mg tek doz; mikonazol 1200 mg tek doz veya 200 mg×7 gün şeklindedir). CV tedavisinde ilk tercih ilaçlardan olan flukonazolün özellikle gebeliğin ilk trimesterında yüksek doz (400–800 mg/gün) kullanımı konjenital anomalilere (yarık damak, brakisefali, kalp hastalığı gibi) sebep olmaktadır (gebelik kategorisi D). CV tedavisi amacıyla tek doz 150 mg flukonazol kullanımının ise gebelik kategorisi C olup Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği hekimlerince veya çoğu klinisyen tarafından reçete edilmemektedir (8,13).

En sık görülen CV etkenleri *C. albicans* başta olmak üzere *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'dir. Genellikle vajinit etkeni olarak tek bir tür mantarın izolasyonu sağlanmasına karşılık, %1–10 olguda birden fazla mantar türü (polifungal popülasyon) etkindir (6,14,15). Son yıllarda vajinit etkeni olan *albicans*-dışı *Candida* türlerinin sıklığı artmaktadır. Bu artışın başlıca sorumlularının, CV tanısının çoğu zaman yanlış ve eksik konulması (mikst vajinitler) ve yaygın reçetesiz ilaç kullanımı olduğu düşünülmektedir (3,9).

CV tanısında hastanın şikayetlerinin kaydedilmesi, olası risk faktörlerinin sorgulanması ve vajina pH ölçümünü içeren genital muayene ilk basamaktır. Laboratuvar tanısında ise doğrudan mikroskop değerlendirmesi ve mantar kültürü rutin olarak önerilir (1,3). Doğrudan mikroskop değerlendirmesi ile vajina sürüntü örneğinde artan sayıda tomurcuklanan maya hücrelerine ek olarak yalancı hif ve/veya gerçek hif yapısının görülmesi CV ön tanısını destekler. Tür düzeyinde tanımlama yapabilmek ancak mantar kültürü sonrası mümkündür. Tedaviye dirençli türlerin ve *albicans*-dışı *Candida* türlerinin tespiti için ön tanının kültürle doğrulanması önerilir. *Candida*'ların izolasyonunda ve laboratuvar tanısında en sık kullanılan besiyeri Sabouraud glikoz agar (SGA)'dır. Bu besiyerinde izole edilen maya kolonilerinin tür düzeyinde identifikasyonu için germ-tüp testi ve Tween 80 içeren mısır unlu agarda mikromorfoloji incelemeleri yapılır, ancak bu işlemler sonucu tanı koyulması zaman alıcıdır ve 2–6 gün kadar sürebilir (16). *Candida* izolasyonunda kullanılabilecek

alternatif besiyerleri koloni rengine göre tür ayrımı yapılan kromojenik besiyerleridir (17). CHROMAgar Candida (CAC) besiyeri, tek plak üzerinde mantarların izolasyonuna ve tür düzeyinde hızlı identifikasyonuna olanak verir (16,18). Ek olarak, çoklu mantar etkeni olan vajinitlerin tespit edilmesinde SGA tek başına kullanıldığında yanlış veya eksik tür tanımlaması yapılabilir. Bu sebeple CV'nin laboratuvar tanısı için en az bir kromojenik besiyeri kullanılması önerilmektedir (9,14).

Bu çalışmada, gebelerde CV'nin epidemiyolojik özellikleri, prevalansı, akut ve rekürren CV oranı, vajinit etkeni olan türlerin dağılımının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla, CV'nin hızlı ve doğru tanısı için temel besiyeri olan SGA ile *Candida* izolasyonu ve tür düzeyinde identifikasyonunda çabuk sonuç veren (48 saat) ve rutin laboratuvarlar için kolaylık sağlayan CAC besiyerleri tercih edildi. Ayrıca, CAC besiyerinin identifikasyon sonuçları, germ-tüp testi ve türlerin yapısal özellikleri (mısır unlu-Tween 80 agar) ile doğrulandı ve MALDI-TOF MS identifikasyonu referans alınarak sonuçlar karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vajinit

Vajinit, kaşıntı, yanma, akıntı ve koku gibi vajinal ve/veya bazen vulvar semptomlara sebep olan bir dizi durum olarak tanımlanır. Vajinitin en yaygın enfeksiyöz nedenleri bakteri vajiniti, *Candida* vajiniti (CV) ve trichomonyoz'dur (19). Vulvovajinit, en sık üreme çağındaki kadınlarda görülür. Bu olguların yaklaşık 1/3'ünden *Candida* türleri sorumludur (20–23). Bu enfeksiyonlar, cinsel yolla veya çevresel koşullar enfeksiyona neden olmaya uygun olduğunda (bağışıklığı baskılanmış hastalıklar gibi) vajinanın normal florası nedeniyle oluşur (24–26). CV, vajina mukozasında yer alan flora üyesi maya mantarlarının aşırı üremesi sonucu oluşur (27). CV'nde klinik belirti ve bulgular *Candida* türleri ile enfeksiyon sonucu vajina ve/veya vulva epiteldeki inflamatuvar değişikliklerden kaynaklanır (28). *Candida* birçok kadında normal floranın bir parçasıdır ve genellikle asemptomatiktir. CV için risk faktörleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cinsel aktivite, yüksek östrojen içeren oral kontraseptifler, gebelik, sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin kullanımı ve kontrolsüz diabetes mellitustur (29,30). Rekürren CV (RCV) için risk faktörleri şu anda bilinmemektedir, ancak genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, duyarlılığın bazı genetik belirleyicilerini çözmeye başlamıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji:

Birinci basamakta vajinit en yaygın jinekolojik tanıdır. CV en sık görülen insan kandidozu olup tüm kadınların yaklaşık %75'ini yaşamları boyunca en az bir kez etkilediği tahmin edilmektedir (31). CV (yılda 4 veya daha sık atak) dünya genelinde kadınların yaklaşık %8–10'unu etkiler (32). İnvaziv ve oral kandidozun aksine, RCV immünokompetan ve sağlıklı kadınları da etkileyen bir hastalıktır (33). CV için küresel hastalık yükü, diğer bulaşıcı hastalıklardan çok daha yüksektir. Küresel ölçekte insidans oranlarının kaba tahminlerini kullanılarak, invazif kandidoz yılda ~700.000 olguya neden olur, oral kandidoz yılda ~15.5 milyon insanı etkilerken, tek başına RCV yılda yaklaşık 140 milyon olguda rapor edilmektedir. Akut CV (ACV) için insidans oranını tahmin etmek ise klinisyenlerin eksik bildirimleri sebebi ile pratik olarak imkansızdır. Üstelik, reçetesiz satılan tedavi seçenekleri (34) bu durumu daha da karmaşık duruma

getirmektedir. CV öldürücü olmasa da hastalık yükünün muazzam büyüklüğü her yıl en az 1.8 milyar dolarlık tıbbi maliyetle sonuçlanması ve kaybedilen çalışma saatlerinden kaynaklanan ekonomik etkinin, yalnızca ABD’de yılda ek 1 milyar dolara maliyete yaklaşabileceği tahmin edilmiştir (4,32).

CV insidansına ilişkin bilgiler, hastalık bildirimi zorunlu olmadığından, yanlış tanı oranları ve temsili olmayan çalışma popülasyonlarının kullanımı ve sağlıklı veri toplanmasının engellendiği için hemen daima eksiktir. *Candida* vajiniti, yaşamları boyunca en az bir kez kadınların %70–75’ini, çoğunlukla da doğurganlık çağındaki genç kadınları etkiler. Kadınların %40–50’si nüks yaşayacaktır (35). RCV, kadınların %5–8’inde her yıl dört veya daha fazla atak olarak tanımlanır (36). Bir çalışmada (37), vajinit semptomları olan kadınların yaklaşık %30’undan maya mantarı izole edilmiş ve CV tanısı doğrulanmıştır. Başka araştırmacılar ise CV’nin vulvovajina semptomlarının %15–30’undan sorumlu olduğunu belirtmektedir (38). Ne yazık ki, reçetesiz satılan antifungaller asemptomatik *Candida* taşıyıcılığını ve CV’ni insidansının ve prevalansının doğru belirlenmesini sınırlandıracaktır. Prevalans çalışmaları, *Candida* spp’nin, asemptomatik sağlıklı kadınların yaklaşık %20’sinin (%10-80 aralığında) vajinasından izole edilebileceğini göstermektedir (39).

Candida ile ilişkili enfeksiyonlar, yüksek östrojen seviyelerinde vajina epitelinin glikojen içeriğinin yüksek olması sebebiyle üreme çağındaki kadınları etkiler (40). CV öldürücü olmasa da yüksek küresel insidansı ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi ile sebebi ile önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.2. *Candida* vajiniti

Candida türlerinin aşırı üremesinden kaynaklanan bir durumdur. CV tanılı olguların %80–90’ında *C. albicans* etkindir. Ancak, son 20 yılda bu durum değişmiş ve azole dirençli olabilen *albicans*-dışı *Candida* türlerinin giderek artan sıklıkta raporlandığı (özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*) dikkat çekmiştir (41).

2.2.1. Patogenezi

Candida albicans, insanlarda enfeksiyonların oluşmasına katkı sunan ve patojeniteyi destekleyen bir dizi iyi bilinen virülans faktörü içerir. *Candida albicans*’ın virülans faktörleri patogeneizde önemli rol oynar:

1. Endotel hücreleri, epitel hücreleri ile bağlanarak yalancı hif oluşumu.
2. Hif-anahtarlama
3. Fenotipik anahtarlama
4. Yüzey tanıma molekülleri
5. Hücre dışı-hidrolitik enzim (yani fosfolipaz ve proteinaz)
6. Hemolizin

Ekstrasellüler hidrolitik enzimler, yapışmayı ve doku penetrasyonunu ve dolayısıyla konak istilasını artırdıkları için aşırı *Candida* üremesinde önemli bir rol oynar. Fosfolipazlar ve salgılanan aspartil proteinazlar, *Candida* (esas olarak *C. albicans* ve *C. tropicalis* tarafından) türleri tarafından üretilen en önemli hidrolitik enzimlerden ikisidir. Hemolizin, *Candida* patogeneze katkıda bulunan diğer bir yaygın virülans faktörüdür (42,43).

Tüm *Candida* türleri, aspartil-proteinaz 5 ve 9'u salgılar. En çok *C. albicans*, ardından *C. kefyr*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* salgılar. Maya hücrelerinin fagositik hücreler tarafından alınmasının ardından SAP-antijenlerinin *C. tropicalis* ve *C. albicans* tarafından ifade edildiğini, ancak *C. parapsilosis* tarafından ifade edilmediği bildirilmiştir (44,45). *Candida* kolonizasyonu yüzey dokusunda gerçekleşir veya maya şeklinde konak dokuda daha derine iner, ancak adezyon özelliği gibi virülans faktörleri nedeniyle aktif enfeksiyon sırasında hif şekline geçerler. Belirtilerin çoğu biyofilm üretimi ile ilişkilidir. Biyofilmler, planktonik veya benzerlerinden farklı fenotipik özellikler sergileyen, hücre dışı polimerik maddelerden oluşan bir matrisle kaplanmış mikrobiyal topluluklar olarak tanımlanır. Biyofilmlerdeki bireysel mikroorganizmalar, genellikle sümüksü hücre dışı polimer matriksi içine gömülüdür (46).

2.2.2. Predispozan faktörler

Candida albicans ve diğer *Candida* türleri, normal vajina florasının bir parçasıdır. Güçlü bir fırsatçı mantardır ve immün sistemin yetersizliği durumunda CV'nin etkenidir (47). Ayrıca rektum anatomik olarak vajinaya yakındır ve *Candida* dahil olmak üzere bağırsak organizmalarının vajinaya göçü için büyük kolaylık sağlar. Gebelik sırasında CV'ni, erken membran rüptürü, erken doğum, koryoamniyonit ve konjenital kutanöz kandidoz gibi artan gebelik komplikasyonları riski ile ilişkili olabilir

(48,49). Aynı zamanda, CV ile erken doğum arasında potansiyel bir ilişki vardır (50). Ek olarak, birkaç çalışma CV'nin HIV enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığa önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür (51,52). Bununla birlikte, CV'nin etiyolojisi ve patogenezi net değildir.

Mevcut epidemiyolojik çalışmalara göre, CV prevalansı ve insidansı ülkeler ve etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir (53,54). Benzer popülasyon gruplarında bile, CV epidemiyolojik özellikleri farklıdır (55,56). Çeşitli ırklardan ve bölgelerden üreme çağındaki kadınlar arasında CV insidansındaki farklılığın sebepleri hala bilinmemektedir ve CV için risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır. *Lactobacillus* türlerinin, hem glikojenin anaerobik metabolizması yoluyla D-laktik aside oluşumu sonrası çevreyi asitlendirerek hem de hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimi yoluyla olan antimikrobiyal aktivitesinin *Candida* istilasını engellemesi sağlıklı bir vajina florası oluşumunu sağlar (57,58). RCV'li hastalarda vajinal mikrobiyotayı çeşitli faktörler değiştirebilir: H_2O_2 üreten *Lactobacillus* türlerindeki değişiklikler ve yüksek östrojen durumu (östrojen replasman tedavisi, menstruasyonun luteal fazı gibi) (59, 60) bu sebepler arasında sayılabilir. Bu koşulların tolerans ve istila arasındaki dengeyi bozduğu, *Candida*'nın mukozal epitele yapışmasına, maya mantarlarının aşırı üremesine ve *Candida* enfeksiyonlarına yakalanma riskinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, tip-2 diabetes mellitus, immünosupresyon, antibiyotik tedavisi gibi konakçı ile ilgili geniş bir yelpazede predispozan faktörlerin yanı sıra kontraseptif ve rahim içi araç kullanımı gibi davranışsal faktörlerin VVC'nin başlamasını tetiklediği öne sürülmüştür (61). Bununla birlikte, CV hastalarının yaklaşık %20–30'u, predispozan faktörleri olmayan sağlıklı kadınlar olduğundan, genetik arka plan ve etnik köken gibi bireyler arası farklılıkların CV'nde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Yaygın immünolojik faktörlerin yanı sıra gebelik CV olasılığını artırır. CV insidansı gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterleri arasında %9'dan %54'e yükselir (62,63). Bu artış kısmen immünolojik faktörlere atfedilebilir, ancak aynı zamanda üreme hormonlarındaki artışa da bağlanabilir. Gebelik sırasında CV'nin ortaya çıkması, genellikle erken doğum açısından tehlikeli kabul edilmez (64). Bir retrospektif çalışmada, tekrarlayan kandidoz ile erken doğumun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, erken doğum çok faktörlü bir durumdur ve CV'nin değil, kronik

inflamasyonun bu duruma katkıda bulunması muhtemeldir (62). Önemle belirtmek gerekir ise gebelik sırasında CV'li annelerden doğan hemen hemen tüm bebeklerde, anneden bebeğe dikey geçiş nedeniyle *Candida* enfeksiyonları görülebilir (65).

Aşırı östrojen gibi kadın cinsiyet hormonlarının seviyelerindeki belirli değişiklikler CV ve RCV gelişme olasılığını artırır. Asemptomatik CV tedavisinin gebelikte erken doğum riskini azalttığına dair net bir kanıt yoktur. Ayrıca, gebe vajinasının asidik yapısı, *Candida*'ları doğal olarak inhibe eden diğer mikroorganizmaların üremesini de de baskılar. 6–7'lik yüksek bir vajina pH'sı, organizmanın vajina epiteline tutunmasını artırırken, 5'ten düşük asidik bir vaginal pH, germ-tüpü oluşumu ve hif büyümesi için uygundur (66–68).

Diabetes mellituslu kadınların CV atak riski daha yüksektir. Bu risk, serum glikoz seviyeleri normal aralıkta olmadığında şiddetlenir. Hiperglisemi, mantar adezyonunun ve büyümesinin artmasına neden olur ve 10–11 mmol/L'lik bir glisemik indeks konağın savunma mekanizmalarını bozabilir (69). Benzer şekilde, *C. albicans*, *in vitro* çalışmalarda vajina epitel hücrelerine bağlanma konusunda yüksek bir yetenek göstermektedir (70). Maya mantarı, vajina epitel hücrelerine yapışmasını destekleyen glikoz ile indüklenebilir bir yüzey proteini sergiler (69). Bu proteindeki artış ile nötrofillerin göçü azalır ve fagositoz, adezyon, kemotaksis ve hücre içi öldürme dahil olmak üzere işlevleri bozulur ve CV'ne duyarlılık artar. (71,72).

Candida ile kolonize olan kadınların antibiyotik tedavisinden sonra CV geliştirme riski kolonize olmayan kadınlara göre %33 daha yüksektir (73,74). Bununla birlikte, ilaca dirençli mantarların oluşumuna sebep olduğu için antifungal tedavinin rutin kullanımından kaçınılmalıdır. Antibiyotik tedavisinden sonra CV'nin neden daha sık ortaya çıktığına dair farklı teoriler vardır. Teorilerden biri, vajina ve bağırsak laktobasillerinin antibiyotiklerin sebebiyle azalmasını içerir. Sonuç olarak, laktobasiller vajina epitel hücrelerine yapışma ve *Candida*'ların aşırı çoğalmasını engelleme yeteneğine sahiptir (75,76).

2.2.3. Belirti ve bulgular

Yaygın hastalık belirtileri arasında vajinada kaşıntı, yanma, ağrı ve kızarıklık bulunur. Bu belirtilere genellikle vajina akıntısı eşlik eder.

Genel olarak vajinit belirtileri:

1. Vajina ve vulvada kaşıntı ve tahriş.
2. Özellikle cinsel ilişki sırasında veya idrar yaparken yanma hissi.
3. Vulvanın kızarıklığı ve şişmesi.
4. Vajina ağrısı
5. Vajina döküntüsü
6. Çökelek peynir görünümünde, kalın, beyaz, kokusuz vajina akıntısı.
7. Sulu vajina akıntısı (77).

2.2.4. Sınıflandırılması

Hastalık kontrol ve önleme merkezleri CV'ni iki ana başlık halinde irdellemektedir: (78).

2.2.4.1. Komplike olmayan CV

- Sporadik veya seyrek CV
- Hafif ila orta CV
- Etkenin *C. albicans* olması
- Bağışıklığı baskılanmamış kadınlar
- Yılda tek veya 4'ten az atak

2.2.4.2. Komplike CV

- Şiddetli
- Tekrarlayan CV
- *C. albicans*'ın yanında *albicans*-dışı türler de etken olabilir
- Diyabet, altta yatan immün yetmezlik (HIV enfeksiyonu gibi), veya immünosupresif tedavi (örnek: kortikosteroidler)
- Yılda 4 veya daha sık vajinit atağı

2.2.5. Tanı

Bu durumu teşhis etmek için pelvik muayene, vajina Ph'sının ölçülmesi ve diğer vajinal akıntı ve enfeksiyon etkenlerini (özellikle gonokok ve klamidyra hastalıkları) ekarte etmek için testler yapılmalıdır. CV olan hastalarda, pelvik muayene sırasında

inflamasyon belirtir. Bununla birlikte, serviks tipik olarak normaldir. CV'li hastalarda vajina pH'sı tipik olarak normaldir (3.8–4.2). Whiff testi negatif olmalıdır (lamdaki akıntıya potasyum hidroksit uygulandığında balık kokusu). Doğrudan mikroskop incelemesinde tomurcuklanan maya, gerçek hif veya yalancı hif görülebilir (79–81).

2.2.5.1. Laboratuvar tanısı

CV'nin doğru tanısı *Candida*'ların gösterilmesine (mantar elemanların) bağlıdır. Doğrudan mikroskop incelemesi ve Gram boyama önerilen yöntemlerdir. Laboratuvarlarda çeşitli *Candida* türlerinin tanımlanması gerekli görülmektedir. Geleneksel olarak, *Candida* türlerinin tanımlanması ve sınıflandırılması, serotipleme (82), koloni morfotipleme, geleneksel kültür teknikleri ve morfolojik ve biyokimyasal analiz (83) gibi zaman alıcı ve güvenilir yöntemlerle yapılmıştır. Bununla birlikte, rastgele amplifiye polimorfik DNA analizi (RAPD) gibi *Candida* türlerini tanımlamaya yönelik moleküler biyoloji temelli teknolojideki gelişmeler, son birkaç yılda bu sınırlamaların üstesinden gelmiştir. Bununla birlikte, tek ve direkt PCR veya multipleks PCR gibi yöntemler, daha kısa bir geri dönüş süresi ile yüksek derecede duyarlı ve spesifik olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmamıştır (84). Multipleks PCR, birçok spesifik tür primerini tek bir PCR tüpünde birleştiren hızlı bir tanı testidir. Bu sebeple, bir klinik örnekte aynı anda birden fazla türü tanımlamak için kullanılabilir (85).

2.2.5.1.1. Vajina pH'sı

Vajina pH'sı, vajina florasının temel bir belirleyicisidir. Vajende pH ölçümü ucuz ve basit bir testtir, ancak kesin tanı sağlamaz (36). Vajina yan duvarının pH'sı, introit ve serviks arasındaki orta noktada, pamuklu bir çubuk ve piyasada bulunan pH kağıdı kullanılarak belirlenmelidir. Arka forniksteki vajina havuzunun pH'sı, servikal mukus varlığından dolayı yükselebileceğinden, pH'yı ölçmek için bu yöntem kullanılmamalıdır (86). Vajina pH'sı normalde asidiktir (4.0 ila 4.5), oysa 4.7'yi aşan bir pH değeri genellikle BV, TR veya mikst bir enfeksiyonu gösterir (87).

2.2.5.1.2. Doğrudan Mikroskop İncelemesi

Laboratuvara gelen klinik örnekler ilk olarak lam-lamel arası preparatta mantar elemanları (tomurcuklanan maya hücreleri, gerçek hif ve yalancı hif oluşumu) açısından değerlendirilir. Bir lam üzerine klinik örnek konulur ardından bir lamel ile kapatılır, mikroskop altında (40× objektif lens altında) incelenir (88).

2.2.5.1.3. Mantar Kültürü

Sabouraud glikoz agar (SGA): Bakteri ve hızlı büyüyen küfleri baskılayarak birincil izolasyon amaçlı kullanılan besiyerinde seçicilik sağlamak için çeşitli antimikrobiyaller (gentamisin, kloramfenikol vb.) eklenebilir. Ekim yapıldıktan sonra besiyerleri 26°C ve 37°C’de inkübe edilir. Patojen *Candida* türlerinin çoğu 26°C ve 37°C’de 1–2 içerisinde ürer, 37°C’de ürememesi saprofitik bir özellik gösterir. Genellikle 24 saatte oluşan koloniler 48 saatte daha belirgin hale gelir. Tipik olarak beyaz-krem renkli, düzgün yüzeyli, 1–2 mm çapında maya kokulu maya kolonileri görülür (89).

Kromojenik agar: Kromojenik besiyerleri, *Candida* cinsi maya mantarlarını renk ve şekillerine göre ayırt edebilir. Daha sık rastlanan 4–5 *Candida* türüne özgü renk ve şekil oluşumu üretici firmaların önerileri doğrultusunda belirlenir ve rutin laboratuvar uygulamalarında kullanılır (90). Kromojenik besiyerleri bir klinik örnekte birden çok *Candida* türünü de ayırt edebilir (polifungal popülasyon) ve bu avantajı sebebi ile rutin uygulamalarda kullanımı desteklenmelidir.

2.2.5.1.4. İdentifikasyon

Germ-tüp testi: *Candida* türlerinin ayırımında, özellikle *C. albicans* tanısı için, hızlı sonuçlar verebilen ve uygulaması basit bir testtir. Germ-tüp testi *C.albicans*’ın %95–97’sinde pozitifdir. *Candida tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*’de yalancı germ-tüp pozitifliği bulunabilir (91,92). Germ tüpü testi için insan serumu, yumurta albümini, sığır serum albümini, pıhtılaşmış tavşan plazması ve koyun serumu kullanılabilir. Rutin uygulamalarda genellikle insan serumu kullanılmaktadır (91).

Hif-blastospor-klamidospor üretimi: (Mısır unlu agar-tween80): Bu besiyeri *Candida* izolatlarının türlerinin yapısal özelliklerini göstermek amacı ile kullanılır (blastospor, gerçek hif, yalancı hif ve klamidospor). Bu özellikler tür düzeyinde

identifikasyon için yardımcıdır. Bu amaçla, öze yardımı ile birbirine paralel çizgi şeklinde besiyerine ekim yapılır ve üzeri steril bir lamel ile kapatılır. Besiyeri 26°C’de 1–3 gün süre ile inkübe edilir ve mikroskop altında incelenerek mantar elemanlarının şekli, dizilimi, klamidyospor varlığı veya yokluğu değerlendirilir (93).

Biyokimyasal testler: Ticari maya identifikasyon sistemleri (API 20C/ID32C vb.) yaygın ancak ucuz olmayan bir yöntemdir. Yapısal özelliklerinin de identifikasyona eklenmesi ile %97’lik bir doğru identifikasyon elde edilebileceği gösterilmiştir.

API 20C sistemi, üretici tarafından belirtildiği şekilde 72 saat boyunca inkübe edilmelidir. Ancak, uygun morfolojik testler ile birlikte kullanıldığında, bazı *Candida* ve *Torulopsis* türlerinin varsayımsal tanımlamaları 24 ila 48 saat arasında yapılabilir. Bilgisayar destekli API 20C sisteminin, geleneksel yöntemlerle elde edilenlerle karşılaştırılabilir sonuçlar veren, kolay aşılabilen, çok yönlü ve hızlı bir maya tanımlama yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (94).

Antijen testleri: CV tanısını hızlandırmak amacıyla son 30 yılda birçok hızlı tanı testi geliştirilmiştir (95). Hızlı, basit ve ucuz tanısal testlerin varlığı, CV’nin hem fazla tanısı hem de eksik tanısı sorunlarını çözebilir (3). Bir sağlık çalışanı veya hastanın kendisi tarafından uygulanabilen antijen testlerinin karmaşık ekipman gerektirmediği gibi kullanımının basit olması ve yorumlanmasının kolay olduğu sonucuna varılmıştır (96). Ancak, çoğu test başka bir laboratuvar tarafından test edilmemiş ve flora üyesi olan *Candida*’lara ait antijen varlığının gösterilmesi hemen daima kuşku ile karşılanmıştır.

MALDI-TOF MS yöntemi: Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS), mikroorganizmaları tanımlamak için hızlı ve doğru bir yöntemdir (97,98).

MALDI-TOF MS yöntemi, kısa bir analiz süresine, düşük hata oranına ve mikroorganizma tanımlaması için yüksek hassasiyete sahiptir, çünkü yakından ilişkili ve akraba türler arasında ayrım yapabilir, buda bu yöntemi rutin klinik uygulamalar içi cazip hale getirir (99). İşlem, esas olarak ribozom proteinlerinden oluşan bilinmeyen bir mikroorganizmanın proteomik parmak izini, referans spektral veri tabanındakilerle karşılaştırır. Bruker MALDI-TOF MS tarafından oluşturulan tepe profilleri, entegre

desen eşleştirme algoritması, BioTyper yazılımı kullanılarak referans kitaplıklarıyla eşleştirilir (100).

2.2.6. CV tedavi

Komplike ve komplike olmayan CV için ilk tercih edilen tedaviler hastaların oral ve vajinal reçetesiz de erişilebilen antifungallerdir. Yaygın reçetesiz tedaviler, 1–7 gün arasında günlük kullanım için klotrimazol %1–4 topikal krem, 3–7 gün süreyle mikonazol %2–4 krem veya 1–7 gün süreyle 100–1000 mg vajinal fitildir (101). Azoller, CV tedavisinde kullanılan en yaygın antifungal ilaç sınıfıdır ve iyi biyoyararlanımlarının yanında göreceli güvenlikleri vardır. Reçeteli azol ajanları arasında intravajinal olarak uygulanan butokonazol %2 topikal krem, 7 gün boyunca günlük %0.4-%0.8 terkonazol veya 80 mg vajinal fitil (3 gün boyunca her gün bir adet) ve flukonazol 150 mg tek oral doz bulunur (102). NAC ile ilişkili veya tekrarlayan CV'li hastalara genellikle daha uzun süreli tedavi reçete edilir. (101). RCV olguları atakları önlemek için haftada bir azol ilaçları alabilir (103). *Candida albicans* yüksek düzeyde azol direnci sergileyebilir (104). Direnç saptanması durumunda, borik asit fitilleri ve nistatin, amfoterisin B veya flusitozin içeren kremler gibi tedaviler endikedir (105). CV genellikle bir jinekolog, pratisyen hekim veya aile hekimi tarafından yönetilir. Durum klinik olarak teşhis edilir ve tedavi antifungal ilaçlarla yapılır. Çoğu basit vaka günler içinde çözülür. Hamile hastalara oral antifungaller verilmemelidir. Bu hastalarda 7 günlük intravajinal tedavi uygundur. Flukonazol, emziren kadınlarda güvenli kabul edilir. Vajinal veya oral yoğurt tedavisi, intravajinal sarımsak kanıtlanmamış tedavilerdir (106). Azaltılmış terapötik etkinlik göz önüne alındığında, *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin artan insidans oranlarına işaret eden son raporlar rahatsız edicidir (53). Yüksek oranda *albicans*-dışı *Candida* türlerini tanımlayan bu tür raporların çoğu, geleneksel antifungal tedavinin başarısız olduğu hastalara odaklanan üçüncü basamak vajinit kliniklerinden gelmektedir (107). CV'ne neden olan artan *albicans*-dışı *Candida* türlerinin bir açıklaması, CV için antifungal dirençli türlerin seçilmesine yol açabilecek reçetesiz azol kremlerinin kullanılmasıdır (1). Bu faktörler nedeniyle, antifungal ilaçlara karşı izolat duyarlılığını belirlemek için doğru ve hızlı bir yaklaşım geliştirmek, invazif mantar hastalıkları olan hastaların tedavisinde faydalı olabilir (108, 109). Gebelerde *Candida* kolonizasyonu olasılığı daha yüksektir (110).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma popülasyonu ve klinik örneklerin alınması

Nisan 2021–Haziran 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran rastgele seçilmiş 250 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Klinik örnekler alınırken vajinada akıntı, kaşıntı ve yanma şikayetleri sorgulandı ve kaydedildi. Gebelerin vajina posterior forniks bölgesinden steril eküvyon yardımı ile alınan posterior forniks sürüntü örnekleri 2 ml Sabouraud glikoz broth içerisinde aynı gün Tıbbi Mikoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

3.2. Klinik örneklerin laboratuvar değerlendirmesi

3.2.1. Doğrudan mikroskop değerlendirmesi

Laboratuvara gelen klinik örnekler öncelikle lam-lamel arası ve Gram boyaması ile ışık mikroskopunda 40× ve 100× büyütme objektiflerle mantar elemanları (tomurcuklanan maya hücreleri, gerçek hif ve yalancı hif oluşumu) açısından değerlendirildi.

3.2.2. Mantar kültürleri

Örneklerin eş zamanlı olarak SGA ve CAC besiyerlerine seyreltme/tek koloni ekim yöntemi uygulanarak ekimleri yapıldı. Her iki besiyeri de ekim sonrası 37°C’de 2 gün boyunca inkübasyona bırakıldı. 24 ve 48 saat sonunda besiyerlerinde üreme varlığı/yokluğu, koloni sayısı, koloni morfolojileri ve pigmentasyonu, çoklu mantar üremesi değerlendirildi ve kaydedildi.

3.3. *Candida*’ların tür düzeyinde identifikasyonu

3.3.1. CHROMAgar *Candida* (CAC)

Üretici firmanın önerdiği koloni renk ve morfolojileri **Tablo 1**’de verilmiştir. Bu öneriler doğrultusunda plaklar 24 ve 48 saat sonunda değerlendirildi ve tür ön tanıları kaydedildi.

Tablo 1. CHROMAgar Candida™nın v9.0. kullanım önerileri

Mikroorganizma	Koloni görünümü
<i>Candida albicans</i>	Yeşil
<i>Candida tropicalis</i>	Metalik mavi
<i>Candida krusei</i>	Pembe, bulanık
<i>Candida glabrata</i>	Lila-kahverengi
Diğer türler	Beyaz-lila

3.3.2. Germ-tüp (Çimlenme borusu) testi

Test edilecek koloniden öze ucu ile bir miktar alındı, steril ependorfta 0.5 ml taze insan serumu içinde süspanse edildi. Hazırlanan karışım 37°C’de 2 saat inkübasyona bırakıldı. 2 saat sonunda süspansiyondan bir damla ışık mikroskopunda 40× büyütmele objektifle incelendi.

Blastospordan köken alan, başlangıç noktasında boğumlanma göstermeyen gerçek hif benzeri yapılar germ-tüp olarak kabul edildi. Köken aldıkları noktada boğumlanma olan bölmeli yapıdaki yapılar yalancı hif olarak değerlendirildi. 2 saat sonunda germ-tüp oluşturan maya kolonileri *C. albicans*/*C. dubliniensis* olarak tanımlandı. Germ-tüp oluşturmayan maya-serum süspansiyonu 37°C’de 24 saat sonunda tekrar incelendi, germ-tüp ve yalancı hif/klamidospor oluşturmayan maya mantarları *C. glabrata* olarak tanımlandı (111).

3.3.3. Mısır unlu-Tween 80 (Corn-meal) agar’da yapısal özelliklerin değerlendirilmesi

Aktif üreyen bir maya kolonisi Dalmau yöntemi esas alınarak mısır unlu agar besiyeri plağının ortasına, plağı kesmeden veya hafifçe yırtarak, birbirine paralel dört çizgi şeklinde ekim yapıldı. 27°C’de 72 saat inkübasyona bırakıldı. 72 saat sonunda plak ışık mikroskopunda 40× büyütmele objektif ile blastospor, hif, yalancı hif ve klamidospor varlığı ve yokluğu ile şekil ve dizilimleri değerlendirildi.

Yalancı hif bölmelerinin olduğu yerlerde bulunan kümelenmiş blastosporlar, gerçek hif ve daha çok lamelin kenarlarına yakın bölgelerde büyük, kalın duvarlı, terminal tekli klamidosporların varlığı *C. albicans* olarak değerlendirildi. *Candida dubliniensis*, *C. albicans*’a çok benzer morfolojide olup farklı olarak terminal

klamidosporların ikili ya da çoklu olması ile tanımlandı. Yalancı hif ve bir miktar gerçek hif yapısı olan ve hif boyunca tek tek veya küçük gruplar halinde dizilim gösteren blastosporlar *C. tropicalis*; yalancı hif ve gerçek hif yapısı olmadan nispeten küçük blastosporlar *C. glabrata*, yalancı hifler ve tipik olarak uzun blastosporların varlığı *C. krusei* olarak tanımlandı (111).

3.3.4. MALDI-TOF MS (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometre)

CAC besiyerinde farklı renk oluşturan her bir koloninin tanımlanması amacıyla referans olarak MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper; Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) kullanıldı. Koloniden 1 µl alınıp MALDI kaset kuyusuna konuldu ve oda ısısında kuruması beklendi. Sonrasında üzerine 1 µl %70'lik formik asit ve biyomarkerların tespiti için matriks solüsyonu eklendi ve tekrar oda ısısında kuruması beklendi. Kuruyan kaset kuyularındaki örnekler cihaza yerleştirilip analiz işlemine başlandı. MALDI skorları üreticinin talimatlarına göre sınıflandırıldı; 2.3–3 arası log-skor değeri yüksek doğrulukta tür düzeyinde tanı, 2–2.29 arası skor güvenli cins ve olası tür düzeyinde tanı, 1.7–1.99 arası olası cins düzeyinde tanı ve 0–1.69 arası skor ise güvenilir olmayan tanı şeklinde değerlendirildi (112).

3.4. Referans izolatlar

Bu çalışmada *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 90018 olmak üzere 4 referans izolat incelendi. Referans izolatların tümü SGA ve CAC besiyerlerine inoküle edildi ve 37°C'de 48 saat inkübe edildi.

3.5. İstatiksel analiz

Verilerin girilmesi ve analizi için Statistical Package for the Social Sciences “IBM SPSS Statistics 22.0” istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çapraz tablolar için, Pearson ki-kare testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık belirlendi. Normal dağılıma uymamalarından dolayı tek değişkenli analizlerde Mann-Whitney U

ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Analizler %95 güven aralığında çalışıldı. Tüm analizlerde, $p < .05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik kurul onamı

Sunulan çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2020 tarihinde 44 nolu kararla alınan izin ile yapıldı.



4. BULGULAR

Sunulan çalışmada, Nisan 2021–Haziran 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran rastgele seçilmiş 250 gebeden alınan vajina posterior forniks sürüntü örnekleri CV açısından değerlendirildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 29 ± 5.8 iken, mantar vajiniti tanımlanan 108 gebenin yaş ortalaması 29 ± 5.7 (min: 17, maks: 48) idi. Mantar vajiniti olgularının en fazla görüldüğü yaş grubu 26–30 yaş aralığı (34 olgu, %31.4), olguların %59.4’ü 30 yaş ve altında idi (**Tablo 3**). Mantar vajinitinin en fazla görüldüğü gebelik trimesteri 46 olgu ile 3. trimester (%42.6) iken 2. trimesterde 43 olgu (%39.8) vardı. 2. ve 3. trimesterlerde mantar vajiniti etkeni olarak en sık saptanan tür ise *C. albicans* idi. 108 mantar vajiniti olgusunun 22’si (%20.4) rekürren vajinit atakları tarifledi. Rekürren mantar vajinitlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı ise 21–25 yaş aralığı idi. **Şekil 1**’de gebelik trimesterlarına göre mantar vajiniti olgularının klinik şekillerinin dağılımları verildi.

Tablo 2. Mantar vajinitli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Örnek numarası	Adı-Soyadı	Yaş	ACV / RCV	Gebelik trimesteri	CHROMAgar Candida besiyeri sonuçları			MALDI-TOF MS sonuçları
					Monofungal / polifungal popülasyon	Renk	Sonuç	
P2	S.Y	33	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P4	S.A	37	ACV	2	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P5	S.Y	23	RCV	3	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
P6	N.Ü	26	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P9	L.B	31	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P12	S.E	32	ACV	3	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P14	F.O	29	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P17	P.E	19	RCV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P20	E.Ç	32	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P22	H.M.İ	25	ACV	2	Monofungal	Mavi	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>
P23	E.G	39	RCV	3	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefir</i>
P25	E.A	22	Akut	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
P26	B.D	25	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P29	E.Ş.G	19	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>

Tablo 2 (Devam). Mantar vajinitli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

P34	C.D	27	ACV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P36	E.T	23	RCV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P37	A.G	32	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P38	V.M	31	ACV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P39	H.E	43	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P44	İ.S	20	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P46	A.G	25	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>
P47	E.Ş	31	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P51	G.K	29	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P52	B.A	28	ACV	1	Polifungal	Yeşil + Pembe	<i>C. albicans</i> + <i>C.krusei</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C.krusei</i>
P57	D.K	32	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P58	H.K	26	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P60	S.Ö	23	RCV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P61	S.A	38	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P63	A.Ş	34	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P64	S.Ş	22	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P69	E.B	25	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P74	B.K	33	RCV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P77	K.Ö	35	RCV	1	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P79	E.B	27	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P81	P.G	25	ACV	2	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i> + <i>C.albicans</i>
P83	G.A	29	ACV	1	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P85	S.S	31	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P86	D.G	25	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P87	N.S	24	ACV	2	Polifungal	Yeşil + Pembe	<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i> + <i>C. albicans</i>
P88	F.Ç	32	ACV	2	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P89	F.Ş	28	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P91	E.K	22	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P93	H.Y	26	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P94	A.E	31	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P95	N.A	34	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P98	A.G.İ	39	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P100	M.Ü	25	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P103	A.T	36	RCV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P104	M.M	32	ACV	3	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P108	A.K	48	ACV	3	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P110	Z.Ö.G	28	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P111	Ü.T	27	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P115	Y.D	29	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>

Tablo 2 (Devam). Mantar vajinitli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

P120	H.D	28	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P122	M.E.B	25	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P124	S.I	36	RCV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P125	B.I	24	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P126	E.S	32	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P127	E.K	30	ACV	1	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P136	E.E	24	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P137	M.G	35	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P140	S.I	29	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P145	B.A	31	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P147	-	23	ACV	1	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C.glabrata</i>
P148	K.U	27	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P149	Ö.M.K	30	ACV	1	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P152	H.E	45	ACV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P157	M.Y	28	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P160	G.H	27	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P163	S.A	36	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P164	H.B	22	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P167	M.A	17	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P169	A.K	26	ACV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P174	R.D	32	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P178	M.C	24	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>
P179	F.S	32	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P180	Ş.K	29	RCV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>
P181	R.Ş	40	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>
P182	S.C.B	31	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P186	U.T	27	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P187	İ.K	30	ACV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P188	N.A	27	Akut	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
P189	E.Y	22	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>
P195	A.G	36	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P196	A.B	31	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P197	A.S	36	ACV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>
P201	E.A	30	ACV	1	Monofungal	Beyaz	Diğer <i>Candida</i> türleri	<i>C.kefyr</i>
P203	S.B	24	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P205	B.K	27	ACV	3	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. kefyr</i>
P206	Y.D	29	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans</i>
P207	H.G	39	RCV	1	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C.albicans _africana</i>
P211	T.T	33	ACV	2	Monofungal	Beyaz	Diğer <i>Candida</i> türleri	<i>C. kefyr</i>

Tablo 2 (Devam). Mantar vajinitli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları.

P214	N.Ş	33	ACV	2	Polifungal	Yeşil + Mavi + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i>
P216	S.K	28	ACV	3	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
P217	E.D	38	RCV	1	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P218	A.Y	33	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P228	D.S	20	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P230	B.B	26	RCV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P231	M.N.A. G	18	ACV	2	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
P232	E.U	27	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P235	S.A	27	RCV	2	Polifungal	Yeşil + Mor	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
P236	S.T	22	ACV	3	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P237	H.S	21	RCV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P242	N.K	31	ACV	1	Monofungal	Pembe	<i>C. krusei</i>	<i>C. krusei</i>
P243	B.Ö	24	RCV	1	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P248	F.K	35	ACV	2	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>
P249	E.B	29	ACV	2	Monofungal	Yeşil	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>
P250	A.B	26	RCV	3	Monofungal	Mor	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>

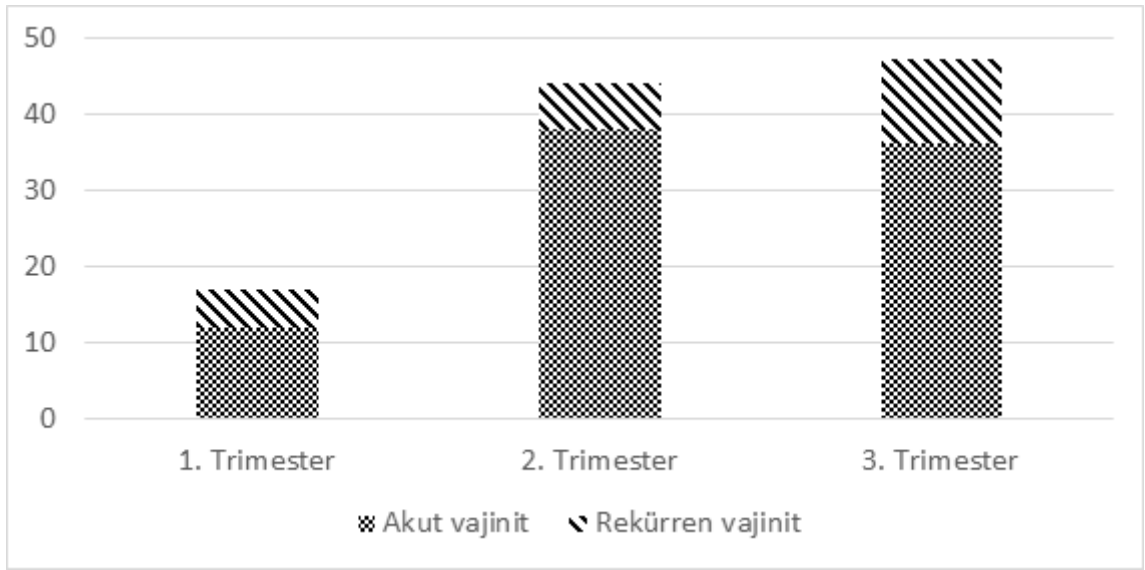
Tablo 3. Tüm Katılımcıların ve Vajinit Olgularının Klinik Şekillerinin Yaşa Göre Dağılımı

Yaş grupları	TÜM KATILIMCILAR	AKUT VAJİNİT	REKÜRREN VAJİNİT
15–20	17	5	1
21–25	59	19	6
26–30	71	28	6
31–35	69	24	4
36–40	29	7	5
41–45	4	2	0
≥ 46	1	1	
TOPLAM	250	86	22

Tablo 4. Tüm Katılımcıların Ve Vajinit Olgularının Gebelik Trimesterlarına Göre Dağılımı

Trimester	I.	II.	III.	TOPLAM
Mantar vajiniti – var	17	44	47	108
Mantar vajiniti – yok	32	46	64	142
Toplam	49	90	111	250

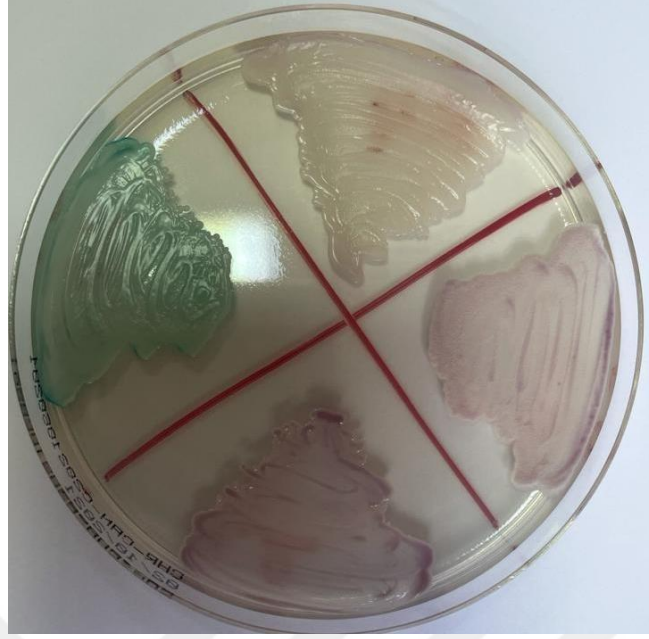
p > .05



Şekil 1. Gebelik trimesterlarına göre akut ve rekürren vajinitli 108 olgunun dağılımı.

4.1. Referans suşlar

Referans olarak kullanılan *C. albicans* ATCC 10231, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. parapsilosis* ATCC 90018 izolatlarının CAC besiyerinde oluşturduğu koloni renkleri; *C. albicans* yeşil, *C. glabrata* mor, *C. krusei* pembe, *C. parapsilosis* ise beyazdı (Şekil 2).



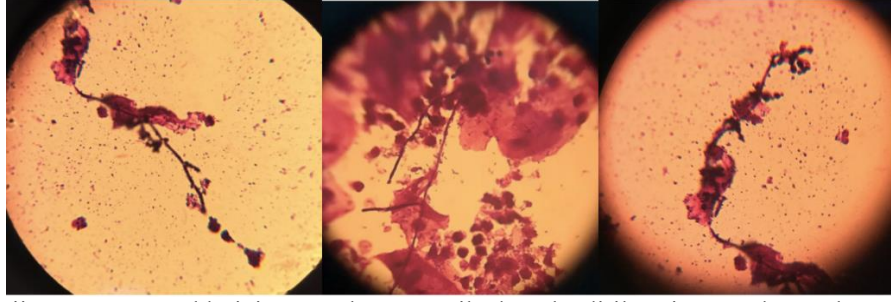
Şekil 2. Referans suşların CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C’de 48 saat inkübasyonu sonucunda renklenmeleri: *C. albicans* (solda) yeşil, *C. parapsilosis* (üstte) beyaz, *C. krusei* (sağda) pembe, *C. glabrata* (altta) mor.

4.2. Mikolojik bulgular

142 gebeden alınan vajina sürüntü örneğinin mantar kültürlerinde her iki besiyerinde de üreme olmadı, 108 (%43.2) gebenin örneklerinde ise hem SGA hem de CHROMAgar Candida besiyerinde mantar üremesi oldu. Bu 108 klinik örnekten 117’si *Candida* türleri ve 2’si *Saccharomyces cerevisiae* olmak üzere 119 maya mantarı izolasyonu yapıldı. En çok izole edilen mantar türü *C. albicans* (59 izolat; %49.6) idi. Diğer türler, sırası ile, 42 *C. glabrata* (%35.3), 9 *C. krusei* (%7,5), 4 *C. kefyr* (%3.4), 2 *C. tropicalis* (%1.7), 2 *S. cerevisiae* (%1.7) ve 1 *C. dubliniensis* (%0.8) idi.

4.2.1. Doğrudan mikroskop değerlendirmesi

250 gebenin mantar vajiniti açısından değerlendirilen vajina sürüntü örneklerinin doğrudan mikroskop değerlendirmesi ve Gram boyaması sonucu 35 (%14) örnekte artmış sayıda maya hücrelerine ek olarak enfeksiyonun kanıtı olan yalancı hif veya gerçek hif yapıları (Şekil 3) görüldü.



Şekil 3. Vajina sürüntü örneklerinin Gram boyaması ile değerlendirilmesi sırasında görülen gerçek hif ve yalancı hif yapıları.

Tablo 5. CHROMAgar Candida besiyerinde izole edilen maya türleri ve klinik vajinit türü

Maya türleri	Vajinit kliniği	
Monofungal izolasyon	Akut vajinit	Rekürren vajinit
<i>C. albicans</i> (49)	38	11
<i>C. glabrata</i> (35)	28	7
<i>C. krusei</i> (7)	6	1
<i>C. kefyr</i> (3)	2	1
<i>C. tropicalis</i> (1)	1	-
<i>C. dubliniensis</i> (1)	1	-
<i>S. cerevisiae</i> (2)	2	-
Polifungal izolasyon	Akut vajinit	Rekürren vajinit
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> (6)	4	2
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i> (2)	2	-
<i>C. albicans</i> + <i>C. kefyr</i> (1)	1	-
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. tropicalis</i> (1)	1	-
Toplam (108)	86	22

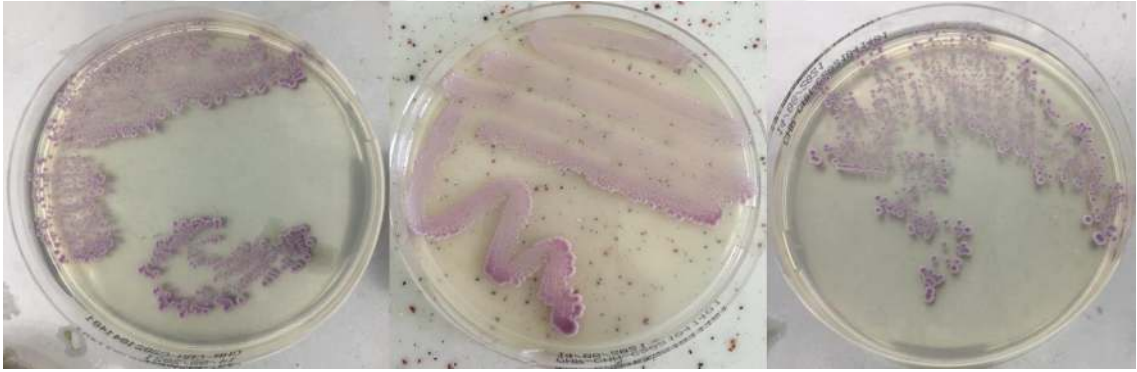
4.2.2. CHROMAgar Candida (CAC)'da üreme özellikleri

CAC besiyerinde 108 klinik örnekte maya üremesi oldu. Mantar kültürlerinin 10'unda (%9.3) çoklu mantar izolasyonu (polifungal popülasyon), 98'inde (%90.7) tek mantar izolasyonu (monofungal popülasyon) sağlandı. **Tablo 5'**te izole edilen mantar türleri, polifungal ve monofungal popülasyon ve vajinitlerin klinik türlerinin (akut veya rekürren) dağılımları verildi.

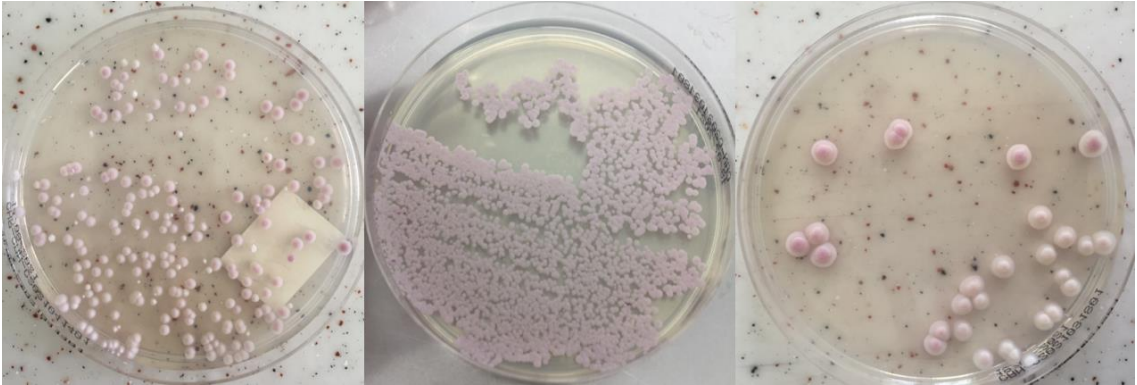
Monofungal İzolasyon: Tek mantarın izole edildiği plak örnekleri Şekil 4, 5, 6 ve 7’de verildi.



Şekil 4. *Candida albicans*’ın CHROMagar Candida besiyerinde 37°C’de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü



Şekil 5. *Candida glabrata*’nın CHROMagar Candida besiyerinde 37°C’de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü



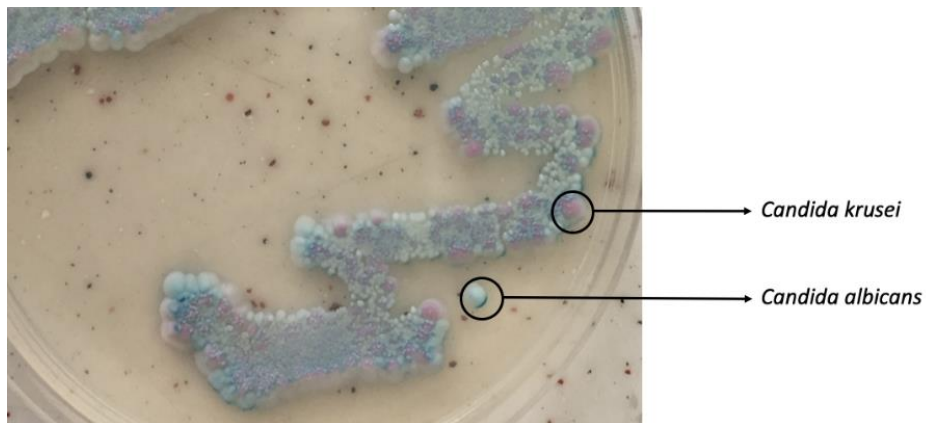
Şekil 6. *Candida krusei*’nin CHROMagar Candida besiyerinde 37°C’de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü



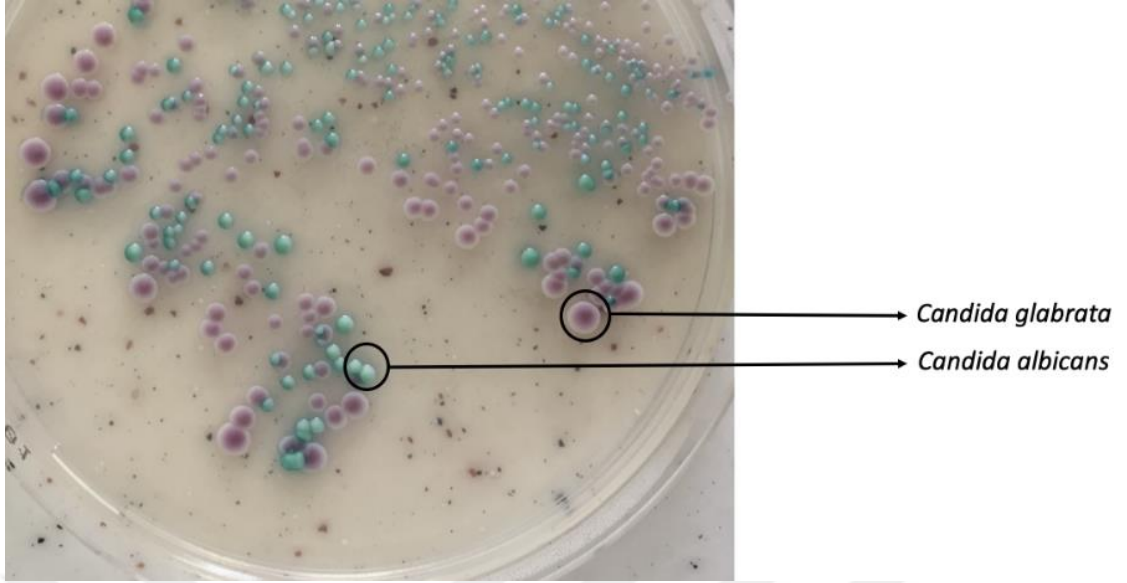
Şekil 7. *Candida tropicalis*'in CHROMagar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyonu sonucunda görünümü

Candida kefir izolatlarından 2 izolat beyaz, 1 izolat pembe ve 1 izolat ise lila renkte idi. *Candida dubliniensis* izolatı yeşil, 2 *S. cerevisiae* izolatı ise lila renkte koloni oluşturdu. Bu izolatlar haricinde CAC ve MALDI-TOF MS tür tanımlamaları uyumlu bulundu. **Tablo 6**'da CAC ve MALDI-TOF MS tür tanımlamaları karşılaştırıldı. CAC besiyerinin etken türlere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri **Tablo 7**'de verildi.

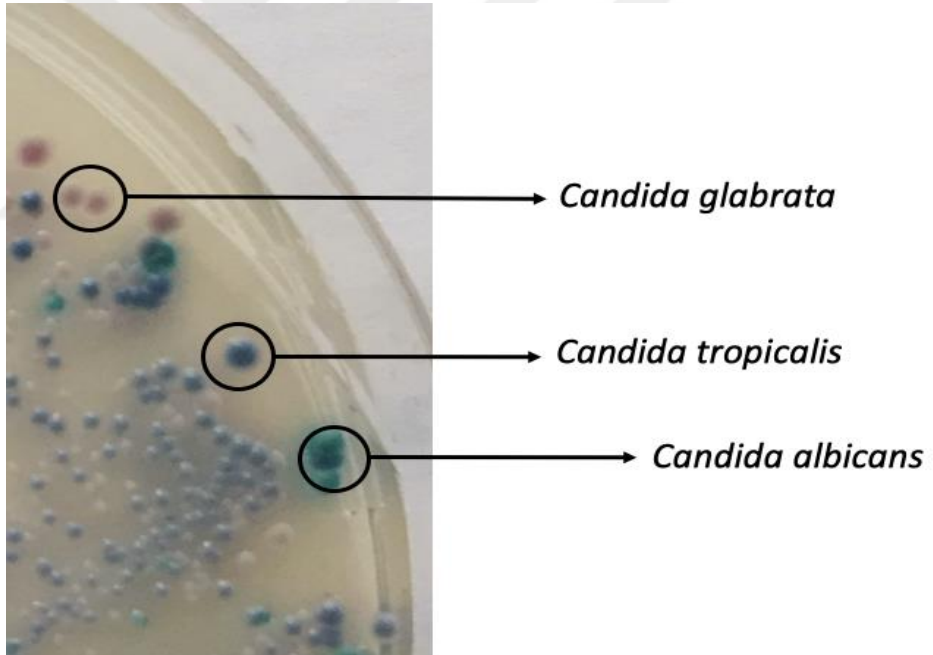
Polifungal izolasyon: İki veya daha fazla mantar üremesi olan 10 hasta örneğinden 21 *Candida* izolatı elde edildi. Polifungal popülasyonların hepsine *C. albicans* eşlik ediyordu. CHROMagar Candida üzerinde çoklu mantar izole edilen plak örnekleri **Şekil 8, 9 ve 10**'da verildi.



Şekil 8. CHROMagar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. krusei* (pembe koloni) ve *C. albicans* (yeşil koloni).



Şekil 9. CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. glabrata* (mor koloni) ve *C. albicans* (yeşil koloni)



Şekil 10. CHROMAgar Candida besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonucu oluşan polifungal popülasyon: *C. glabrata* (mor koloni), *C. albicans* (yeşil koloni) ve *C. tropicalis* (mavi koloni)

Tablo 6. CHROMAgar Candida ve MALDI-TOF MS tür tanımlamaları

	CHROMAgar Candida	MALDI-TOF MS
<i>C. albicans</i>	60	59
<i>C. krusei</i>	10	9
<i>C. tropicalis</i>	2	2
<i>C. glabrata</i>	45	42
Diğer mantar türleri	2	
<i>C. kefyr</i>	-	4
<i>C. dubliniensis</i>	-	1
<i>S. cerevisiae</i>	-	2
Toplam	119	119

Tablo 7. CHROMAgar Candida besiyerinin maya türlerinin identifikasyonunda MALDI-TOF MS'e göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk değerleri

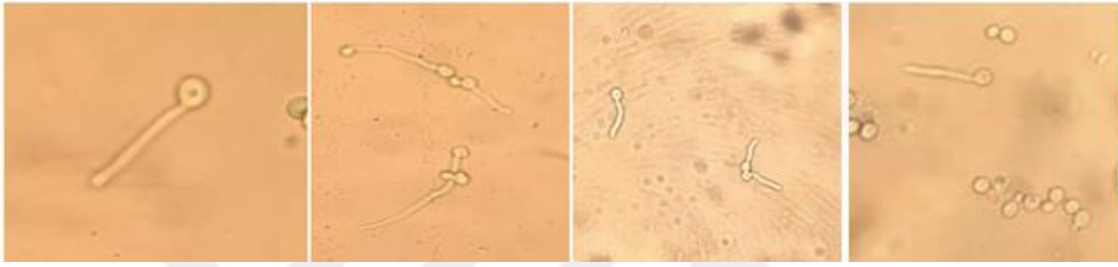
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>
Duyarlılık	%100	%100	%100	%100
Özgüllük	%98.3	%96.1	%99.1	%100
PPV	%98.3	%93.3	%90	%100
NPV	%100	%100	%100	%100
Doğruluk	%99.1	%97.5	%99.2	%100

4.2.3. Germ-tüp testi

2. saatte değerlendirilen germ-tüp testi 59 *C. albicans* izolatının 52'sinde ve 1 *C. dubliniensis* izolatında pozitif bulundu. *Candida glabrata* suşlarının hiçbirinde 24 saat sonunda değerlendirilen testlerde germ-tüp oluşumu gözlenmedi. **Şekil 11**'de pozitif germ-tüp testi örnekleri verildi. Germ-tüp testi'nin *C. albicans* vajinitleri için duyarlılık ve özgüllüğü, sırası ile, %88.1 ve %98.3 idi.

Tablo 8. İnsan serumunda 37°C’de ve 2 saat sonunda değerlendirilen germ-tüp testi sonuçları

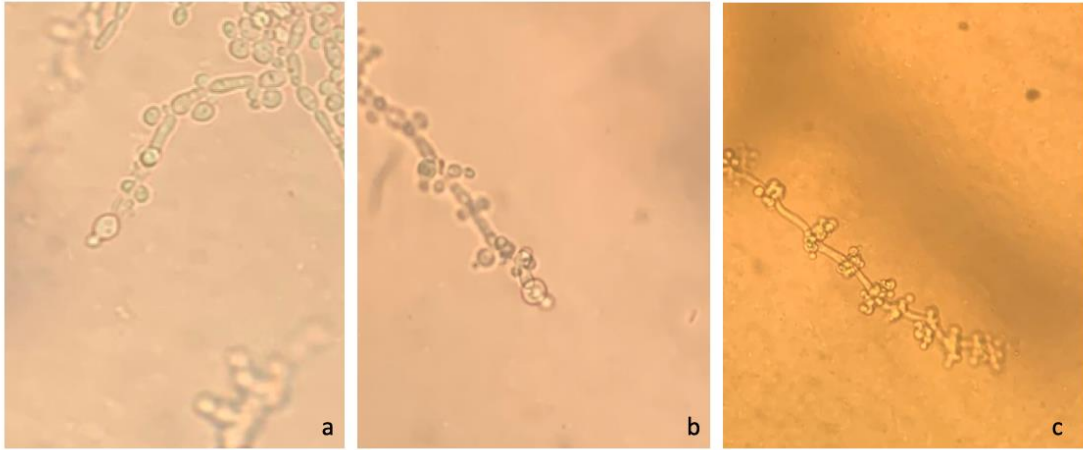
Mantar türleri	MALDI-TOF MS	Germ-tüp testi	
		Pozitif	Negatif
<i>C. albicans</i>	59	52	7
<i>C. dubliniensis</i>	1	1	-
Diğer mantar türleri	59	-	59
Toplam	119	53	66



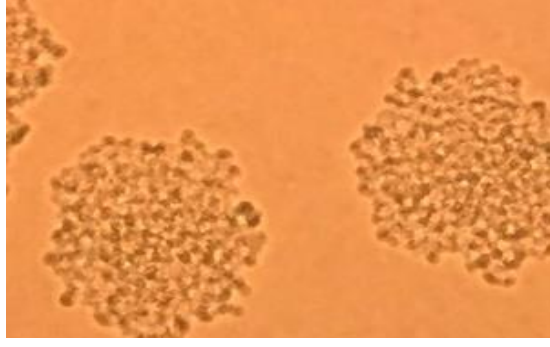
Şekil 11. Pozitif germ tüp testi örnekleri

4.2.4. Mısır-unlu Tween 80 Agarda Yapısal Özelliklerin Değerlendirilmesi

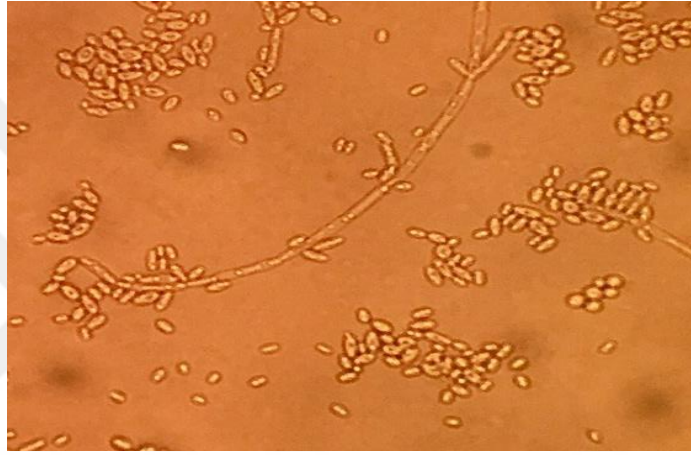
İzole edilen maya türlerinin Tween 80 eklenen mısır-unlu agar besiyerinde görülen tipik mikromorfolojilerine örnekler Şekil 12, 13, 14, 15 ve 16’da verildi.



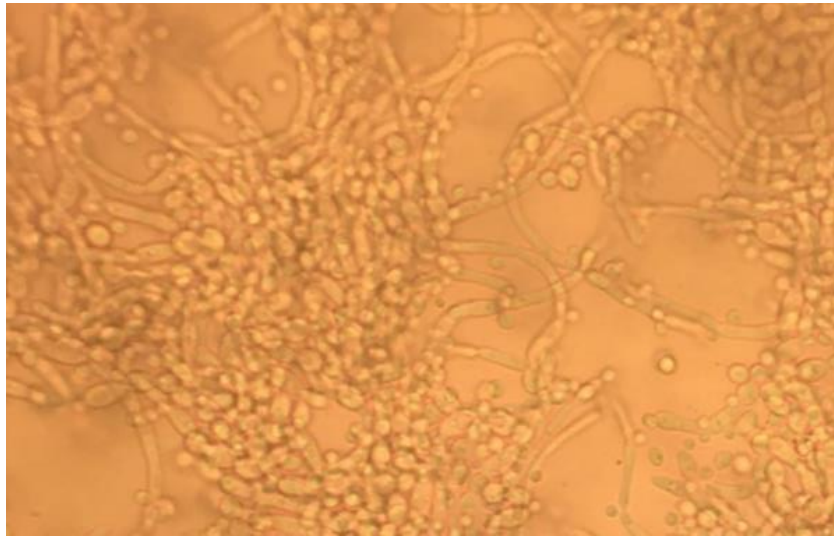
Şekil 12. *Candida albicans*’ın 27°C’de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen terminal tekli klamidospor yapıları (a ve b) ve blastokonidyum kümeleri (c).



Şekil 13. *Candida glabrata*'nın 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen küçük, oval ve yer yer tekli tomurcuklanan maya hücreleri.



Şekil 14. *Candida krusei*'nin 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen maya hücreleri ve yalancı hiflerin çevresinde uzun blastokonidyumların oluşturduğu ağaca benzer yapılar.



Şekil 15. *Candida kefyr*'in 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen maya hücreleri ve birbirine paralel yalancı hifleri oluşturan uzun blastokonidyum yapıları.



Şekil 16. *Saccharomyces cerevisiae*'nin 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen yuvarlaktan ovale kadar değişen şekillerde maya hücreleri ve kısa yalancı hif yapıları.

5. TARTIŞMA

CV, tanı ve tedavi yöntemlerinin teorik olarak iyi bilinmesine karşılık, günlük uygulamalarda hemen daima ihmal edilen ve gelişigüzel tedavi edilen bir hastalıktır. Özellikle gebelik dönemine ilişkin CV'leri anne ve yenidoğan sağlığını etkileyebilen, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortada durmaktadır. Bu durumun sebepleri arasında CV'nin prevalansının doğru belirlenememesi, risk faktörlerinin iyi anlaşılabilmesi, yanlış tanı (mikst vajinit, *albicans*-dışı *Candida* türleri ve polifungal popülasyon) ve takiben planlanan veya çoğu zaman reçetesiz ulaşılan yetersiz topikal/sistemik azol tedavisi gösterilebilir (3,9,113). Bu çalışmada, hastanemize başvuran gebelerde CV'nin güncel epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlandı ve sonuçlar hastanemize ait 10 yıl önceki verilerle karşılaştırıldı.

Mantar vajinitleri için başlıca risk faktörlerinden birisi de hastanın yaşıdır. Çalışmamızda mantar vajiniti olgularının en fazla görüldüğü yaş grubu 26–30 yaş aralığı olup bu durum birçok literatür verisiyle de uyumludur (4,114–116). Mantar vajinitlerinin üreme çağındaki kadınlarda diğer yaş gruplarına kıyasla daha sık görülmesinin başlıca sebeplerinden birisinin de östrojen maruziyeti olduğu bilinmektedir. Literatürde, östrojen ve *Candida* vajinitinin ilişkisini sorgulayan araştırmalar mevcut olup östrojen artışının (hormon tedavisi, gebelik vb.) CV'nin prevalansını artırdığı, buna karşılık östrojen azlığı ve over atrofisinin (menopoz vb.) ise CV'ne duyarlılığı azalttığı bildirilmiştir (3,9). Östrojen, vajinada flora üyesi olan *Candida* türlerinin mayadan hife dönüşümünü ve vajina epitelinde glikojen yapımını uyarır. Bunun sonucunda kolonize *Candida* türlerinin kolayca kullanabileceği karbon kaynağını oluşturur. Ayrıca, östrojen sekresyonu vajinada tek katlı prizmatik epitelin çok katlı yassı epitele dönüşümünü başlatır ki bu durum, *Candida*'ların vajina epiteline adherensini belirgin olarak artırır (6,117). Luan ve ark. da (118) *Candida*'ların vajina epiteline aderensinin 17-beta-östradiol'ün östrojen bağlı fokal adezyon kinaz (FAK) fosforilasyonu ile arttığını bildirmişlerdir.

Leli ve ark. (119) İtalya'da 344 hastada CV'nin prevalansını gebelerde (%31.4) gebe olmayanlara göre (%19.9) daha yüksek bulmuşlardır. Hindistan'da (120) ise bu oranlar sırası ile %45 ve %28.9, Nijerya'da (121) %43 ve %29, yine Nijerya'da (122) %54 ve %18.6, Brezilya'da ise (123) %92.3 ve %72.9 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda mantar vajiniti tanısı alan gebelerin %82.4'ü (89/108) 2. ve 3. trimesterde idi. Waikhom ve arkadaşları (115) 2020'de bu oranı 3. trimesterde belirgin şekilde baskın olmak üzere %88.3 olarak bildirilmiş, ancak semptomlar ile gebelik trimesteri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı vurgulanmıştır. Mantar vajiniti olgularının yalnızca %20.4'ünün RCV olarak tanımlandığı çalışmamıza karşılık, Güzel ve arkadaşlarının (124) rastgele seçilmiş 372 gebede CV epidemiyolojisini değerlendirdikleri çalışmada klinik olarak ACV/RCV tanısı alan 275 gebeden, 193'ünde (%70.1) RCV (semptomlu + semptomsuz) tanımlanmıştır. RCV'nin dünya genelinde prevalansına ilişkin Denning ve arkadaşları (4) tarafından yayınlanan sistematik derlemede ise hastalığın en yüksek prevalansı 25–34 yaş grubunda %9 olarak görülmüştür. Çalışmamızda, RCV oranının literatürdeki oranlara göre düşük olmasının sebebi hastaların vajina enfeksiyonları konusunda çekince göstermeleri, bilgi eksikliği ve anket sorularını özensiz cevaplamaları olabilir. Ayrıca, Fardiazar ve arkadaşları (116) mantar vajinitli 150 gebenin takibini yaptıkları ve gebelik trimesterlarında rekürrens oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, RCV'lerinin çoğunluğu ikinci ve üçüncü trimesterde olmak üzere, trimesterlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmişlerdir ($p < .0001$). Hormon düzeylerinde (östrojen ve progesteron) artışın mantar vajinitlerine yatkınlık oluşturmaya gebe popülasyonda, özellikle ikinci ve üçüncü trimester döneminde, prevalansın ve rekürrenslerin neden daha yüksek olduğuna da açıklık getirir (6,8,117).

Mantar vajinitlilerinin prevalansı farklı bölgelerde iklime, etnik kökene, kadınların beslenme ve hijyen alışkanlıklarına göre farklılık gösterir (9,114). Yakın zamanda yayınlanan bazı literatür verilerine göre gebelerde *Candida* veya diğer mayaların etken olduğu mantar vajinitlerinin prevalansı %17–65 olarak bildirilmiştir (112,115,125–128). Çalışmamız sonucu ortaya koyduğumuz prevalans %43.2 (108/250) olup Güzel ve arkadaşları (124) tarafından 2011'de %37.4 olarak bildirilen bölgemiz verilerine kıyasla artış açıkça görülmektedir. Bu artış endişe vericidir ve multidisipliner bir yaklaşımla üzerinde durulmalıdır.

Candida albicans, mantar vajinitlerinde en baskın etken (%85–95) iken *albicans*-dışı-*Candida* ve diğer mayaların etken olduğu vajinitlerin prevalansı artmaktadır (9,129). Bu çalışmada izole edilen *C. albicans* (%49.6) oranı bölgemizde bildirilen önceki çalışmalara kıyasla (%52.7, %57.1 ve %58.0) daha düşük bulundu

(14,15,124); bu durum, sorunun giderek büyüdüğüne işaret etmektedir. Ayrıca, bu oran çeşitli ülkelerin (Çin, Tanzanya) verilerine kıyasla (%63.5–%79.8) da önemli ölçüde düşüktür (125,126). Ancak, Waikhom ve arkadaşları (115) Gana’da mantar vajiniti yönünden 176 gebenin incelendiği çalışmalarında en sık izole edilen türleri sırasıyla *C. glabrata* (%57.4) ve *C. albicans* (%25.9) olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda *albicans*-dışı *Candida* türleri arasında en sık izole edilen etken *C. glabrata* (%35.3) idi. *Candida glabrata*, mantar vajiniti tedavisinde ilk sırada tercih edilen ilaçlara dirençli olup rekürren vajinitlere sebep olmasına karşılık, çoğu zaman göz ardı edilen bir türdür (6,9,130,131). Bölgemizde *C. glabrata* vajinitlerinin prevalansı 2007’de Antakya’da Çetin ve arkadaşları (132) tarafından %29.6 ve 2011’de ise Balcalı Hastanemizde Güzel ve arkadaşlarınca (115) %19.0 olarak bildirilmiştir. *Candida glabrata*, mukoza enfeksiyonlarının yanı sıra yüksek mortalite ile seyreden sepsise de etken olduğundan patogenizinin anlaşılması önemlidir (130,131). Literatürde, *Candida* türlerinin virülans faktörlerinin detaylı şekilde açıklandığı çalışmalar bulunmaktadır. *Candida glabrata*’nın immün sistemden kaçış mekanizması olarak makrofajlarda günlerce sessiz kalarak, sitokin cevabı oluşturmadan çoğalabildiği gösterilmiştir (133). Bu bilgiler ışığında *C. glabrata* vajinitlerinin ve diğer enfeksiyonlarının mekanizması daha iyi anlaşılabilir ve tedavi başarısı artırılabilir. CV’leri arasında *C. krusei* vajinitlerinin prevalansı önceleri %1 olarak tahmin edilmesine karşılık, çalışmamızda bu oran %7.5 idi (129, 134). Güzel ve arkadaşlarının (134) bizim hastanemizde yaptığı bir başka çalışmada ise *C. krusei* vajinitinin prevalansı %5 olarak bildirilmiştir. *Candida krusei* flukonazole doğal dirençlidir. Bu sebeple tedavi başarısızlıklarına ve alternatif tedavi arayışlarına sebep olur (129). *Albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*’nin, prevalansı literatür verilerinde %10–20 olarak gösterilirken son 10 yılda bu oranların hızla artışı gerek hastalar ve gerekse hekimler açısından endişe vericidir (**Tablo 9**) ve azol dirençli bu iki türün tedavisinde güçlükler yaşanması doğaldır. Bu durum, antifungal ilaçların yaygın ve rastgele kullanımı ile tetiklenmektedir (3,129,130).

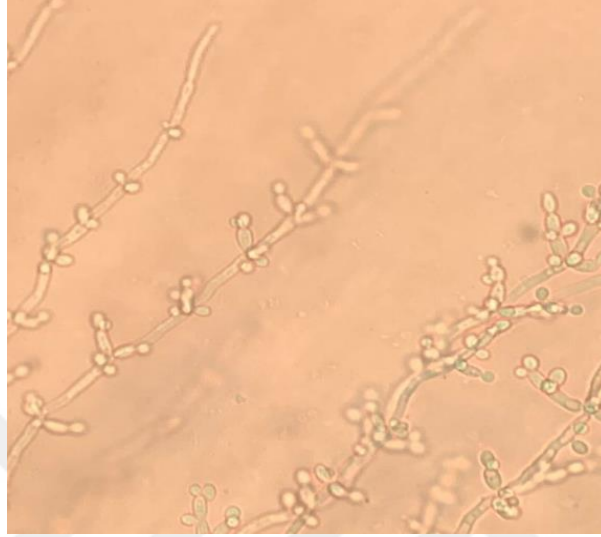
Tablo 9. Balcalı Hastanesine Başvuran Gebelerde Mantar Vajinitlerinin Prevalansının Ve Etkenlerinin Karşılaştırılması

	2011*	2021
Prevalans	%37.4	%43.2
<i>C. albicans</i>	%58.0	%49.6
<i>C. glabrata</i>	%19.0	%35.3
<i>C. krusei</i>	%2.9	%7.5

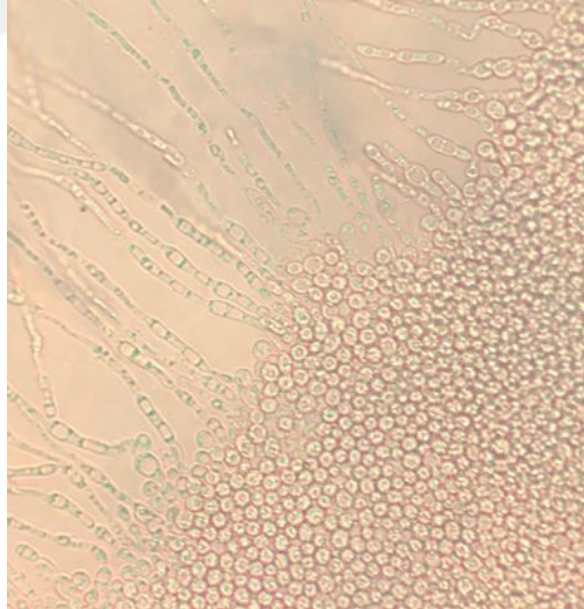
*Güzel ve ark. (125)

Candida albicans fenotipik özelliklerinin benzer olduğu ve ancak moleküler yöntemlerle ayırt edilebilen yakın ilişkili tür (*C. dubliniensis*) ve varyantlara (*C. africana* ve *C. stellatoidea*) sahiptir (135,136). Çalışmamızda, CAC besiyerinde *C. albicans* olarak identifiye edilen 2 maya izolatu MALDI-TOF MS ile 1 *C. albicans* var. *africana* ve 1 *C. dubliniensis* olarak tanımlandı. *Candida africana*, önceleri klamidospor oluşturmayan *C. albicans* suşları olarak ifade edilmiş ardından *C. albicans*'tan farklı morfolojik ve biyokimyasal özellikler göstermesi nedeniyle yeni bir *Candida* türü olarak önerilmiş ve *C. albicans* var. *africana* olarak isimlendirilmiştir (Şekil 17) (135,136). Özellikle vajina örneklerinden izole edilen bu varyantların antifungallere direnç profili *C. albicans* ile benzer özelliktedir (137). *Candida dubliniensis* ise, ilk olarak HIV ile enfekte hastalarda oral kandidoz ile ilişkili olarak tanımlanan flukonazole *in-vitro* direnç geliştirme yeteneğine sahip bir mikroorganizmadır. Germ-tüp testinin 37°C'de pozitif olması ve klamidospor oluşturması nedeniyle kolayca *C. albicans* olarak yanlış tanımlanabilir. Ancak, *C. dubliniensis*, 42°C'de üreme göstermez ve mısır unlu-Tween 80 agarda *C. albicans*'ın tekli terminal klamidosporlarının aksine ikili veya kümeler halinde klamidospor oluşturur (Şekil 18) (111,138). Günümüzde, *C. dubliniensis* ayrı bir tür olarak kabul edilmektedir. Romeo ve Criseo (135) 2008'de *C. albicans*, *C. africana* ve *C. dubliniensis* ayrımı için *HWPI* genini hedef alan PCR tabanlı ilk spesifik moleküler yöntemi tanımlamışlardır. Hazirolan ve arkadaşları (139) *C. dubliniensis* ve *C. africana*'nın CV'li olgularda prevalansını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada daha önce germ-tüp testi pozitifliği ile *C. albicans* olarak tanımlanmış 376 vajina kaynaklı *Candida* izolatının *HWPI* gen polimorfizmini incelemişlerdir. İzolatların üçü *C. africana* (%0.8) ve üçü *C. dubliniensis* (%0.8) olarak identifiye edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışma Türkiye'de vajina örneklerinden izole

edilen ilk *C. africana* izolatlarını bildirmiştir (139). Bu tür ve varyantların klinik ve mikolojik öneminin anlaşılması için daha fazla sayıda ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 17. *Candida africana*'nın mısır unlu-tween 80 agarda 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu *C. albicans*'a benzer yapısı (yalancı hif ve blastosporları var, ancak klamidospor yok)



Şekil 18. *Candida dubliniensis*'in mısır unlu-tween 80 agarda 27°C'de 72 saat inkübasyonu sonucu görülen çok sayıda klamidospor oluşumu.

Vajina sürüntü örneklerinin doğrudan mikroskop değerlendirmesinde hif görülmesi CV tanısı için çoğu zaman yeterlidir. Ancak, doğrudan mikroskop incelemesinin ve Gram boyamasının CV tanısı için duyarlılığı değişken olup %19–80 arasında bildirilmiştir (3,9,140). Çalışmamızda mantar kültürü ile tanımlanan CV hastalarından %32.4'ü pozitif mikroskop bulgularına sahipti. Düşük mikroorganizma yoğunluğu bazı durumlarda negatif mikroskop bulgularına sebep olabilir (5). Aynı zamanda vajina sürüntü örneklerinin taşıma besiyerinde laboratuvarımıza ulaştırılması da mikroorganizma yoğunluğunun azalmasına yol açmış olabilir. Bu durumun önüne geçmek ve yalancı negatifliğini azaltmak için alınan klinik örneklerin hasta başında doğrudan lam üzerine yayması yapılabilir. Klasik CV tanısı için rutin mantar kültürü önerilmemekle birlikte, doğrudan mikroskop bulguları negatif olan hastalarda klinik bulguların mantar enfeksiyonunu desteklediği durumlarda, rekürren vajinit olgularında ve HIV ile enfekte hastalarda tanı için kültür gereklidir (9).

Mantar vajinitlerinde etken olan türlerin tam doğru ve hızlı tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Kromojenik besiyerlerinin tek plakta hem izolasyon hem identifikasyon sağlaması ve polifungal popülasyonu tespit edebilmesi laboratuvarların bu ihtiyacını karşılayabilir (16–18). Kromojenik besiyerlerinin performansı ve mantar vajinitlerinde tutarlılığı daha önce birçok çalışmada değerlendirilmiştir (14,15–17,141,142) Çalışmamızda kullanılan CAC besiyerinin MALDI-TOF MS sonuçları referans alındığında *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* için duyarlılığı her üç tür için %100 iken özgüllük değerleri, sırası ile, %98.3, %96.1 ve %99.1 idi. Scharmann ve arkadaşlarının (142) kan, doku, bronşial aspirat gibi çeşitli klinik örneklerde dört farklı kromojenik besiyerinin performansını değerlendirdikleri çalışmada 48 saat inkubasyon sonrası 73 *C. albicans* izolatu için BBL CHROMAgar Candida'nın duyarlılık ve özgüllüğü, sırası ile, %68 ve %82 bildirilmiştir. Buna karşılık, Özcan ve arkadaşları (15) vajina kaynaklı 104 *C. albicans* için 72 saat inkübasyon sonrası CAC besiyerinin duyarlılık ve özgüllüğünü, sırası ile, %87.5 ve %100 bildirmişlerdir. *Candida krusei* için CAC'nın doğruluk değeri sınırlı örnek sayısına karşılık, yüksek idi (%99.2). Farklı çalışmalarda da *C. krusei* için %100 özgüllük ve duyarlılık değerleri bildirilmiştir (141,142). *Candida krusei* kolonilerinin CAC üzerinde pembe renginin yanında kolonilerin büyük, bulanık, düzensiz sınırlı olması identifikasyonda avantaj sağlamaktadır (17,141). *Candida glabrata* ve diğer mayaların CAC besiyerinde lila

koloni oluşturabildiği görüldüğünden *C. glabrata* tanısında CAC besiyerinin doğruluğu konusunda ortak bir görüş yoktur (15,17). Bu duruma karşılık, alışmamızda *C. glabrata* tanısında CAC'nın özgülüğu (%96.1) ve yalancı negatiflik olmaması tanı için kıymetlidir.

Mantar vajinitlerinde iki veya daha fazla maya türünün etken olabileceği bilinmektedir (9,14,15). Çalışmamızda vajinada polifungal popölasyon oranı %9.3 idi ve *C. albicans* popölasyonlara daima eşlik ediyordu. Bölgemizde bu oran daha önce %14.1 (Güzel ve ark. (14)) ve %13 (Özcan ve ark. (15)) bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda sonuçlarımıza benzer şekilde en yaygın polifungal popölasyon *C. albicans* + *C. glabrata* idi (14,15). *Candida albicans* vajina örneklerinde en yaygın *Candida* türü olduğundan tüm popölasyonlara eşlik etmesi beklenen bir durumdur (9). Kromojenik besiyeri kullanılmadığında *albicans*-dışı-*Candida* türleri, özellikle *C. glabrata* gözden kaçabilir ve tedavide sorun yaşanabilir. Sonuç olarak, doğruluk değerleri göz önüne alındığında en az bir kromojenik besiyeri kullanımının *Candida* türlerinin ve polifungal popölasyonun hızlı ve doğru tanısını kolaylaştırdığı ortadadır (14, 17, 141).

Germ-tüp testi, *C. albicans*'ın identifikasyonu için ucuz ve hızlı bir yöntem olmasına karşılık, %5 yalancı pozitiflik ve yalancı negatif sonuçlar verebilir (143). Çalışmamızda germ-tüp testi yalancı-pozitiflik bulunmadı, ancak 59 *C. albicans* izolatının 7'sinde germ-tüp negatif idi. Pereira ve ark. (144) tarafından sunulan benzer bir çalışmada, kromojenik agar ve MALDI-TOF MS ile doğruladıkları vajina kökenli 79 *C. albicans* izolatından 75'inde germ-tüp oluşumunu bildirmişlerdir. Kromojenik agarla karşılaştırıldığında daha ucuz bir yöntem olmasına karşılık, germ-tüp testi değerlendirmesi sırasında yalancı-hif ile germ-tüp ayrımının doğru yapılamaması ve germ tüp pozitifliği gösterebilen farklı türlerin (*C. tropicalis* ve *C. dubliniensis*) olması sebebiyle özgülüğu düşüktür. Ayrıca, kromojenik besiyeri kullanımı polifungal popölasyonun tespitinde de germ-tüp testine üstündür, çünkü yalnızca germ-tüp oluşumu değerlendirildiğinde özellikle *C. glabrata* gözden kaçırılır (16–18, 143).

Çalışmamızda referans yöntem olarak kullanılan MALDI-TOF MS yöntemi, maya türlerinin identifikasyonu için yaygınlaşmaya başlayan yeni sayılabilecek bir yöntemdir ve %90'ın üzerinde özgülüğe sahiptir (144,145). Ancak, Erdem ve ark.'nın (146) 72 *Candida* izolatının ID32C maya tanımlama sistemi sonuçlarını referans olarak mısır unlu-Tween 80 agardaki morfolojik özellikleri ve MALDI-TOF MS tanımlama

sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada; MALDI-TOF MS yönteminin, mısır unlu-Tween 80 agarda morfolojik tanımlamadan daha yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, altın standart yöntem olarak rRNA gen bölgesi ITS dizi analizi yönteminin kabul edildiği 27 *Candida* izolatu için ise en güvenilir tanımlama yönteminin MALDI-TOF MS olduğu, bunu ID32C panelinin izlediği belirtilmiştir. Çalışmada karşılaştırılan testlerin hasta başına maliyetleri: Mısır unlu-Tween80 agar 0.3 TL, ID 32C kitleri 25 TL, DNA dizi analizi 50 TL, MALDI-TOF MS yöntemi 6 TL olarak hesaplanmıştır (146). MALDI-TOF MS cihazı ve kurulumu ilk aşamada pahalı olsa da yüksek doğruluk oranları ve test başına kullanılan malzemelerin ucuz olması maya mantarlarının identifikasyonu için maliyeti önemli ölçüde azaltır (147). Sonuç olarak, MALDI-TOF MS yöntemi vajina kaynaklı *Candida* türlerinin tanımlanması için hızlı ve doğru bir tekniktir. Ancak, tanıda doğruluk oranını artırdığı görüldüğünden tek başına kullanmak yerine klasik yöntemler (germ-tüp testi, mısır unlu-Tween 80 ve kromojenik besiyeri) ile birlikte kullanımı önerilmektedir (9,145–147).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tanı konulmamış veya tedavi edilmemiş mantar vajinitleri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastanemizde gebelerde mantar vajiniti prevalansı %43.2 olup, son 10 yılda özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei* prevalansındaki artış dikkat çekicidir. Gebelerde mantar vajinitlerinin tanısının ve tedavi planının gözardı edilmesi gebe ve yenidoğan sağlığı için birçok risk barındırmaktadır. Mantar vajinitlerinin tanı ve tedavisinin yalnızca klinik semptom ve bulgulara dayanarak yapılması; (i) tam kür sağlanamamasına, (ii) rekürrenslerin artmasına, (iii) ilaca dirençli türlerin ortaya çıkmasına ve (iv) *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin artmasına zemin hazırlar. Bu durumun önüne geçmek için öncelikle klinik muayene ve mikolojik tanının mesleki eğitim basamaklarında yeri ve önemi vurgulanmalıdır. Mikolojik tanıda kromojenik besiyerinin kullanımı hızlı ve doğru tanı için avantajlıdır.

Mantar vajinitleri ile mücadelede;

1. Birinci basamak sağlık hizmetleri dahil olmak üzere tüm sağlık çalışanları CV'nin klinik ve mikolojik tanısı ve yönetimi hakkında bilgilendirilmelidir.
2. Rastgele ilaç kullanımına son verilmeli, imidazol türevi ilaçlar (klotrimazol vb.) başta olmak üzere antifungal ilaçlar reçete ile elde edilmelidir.
3. Hastaların reçete edilen ilaçları uygun doz ve sürede kullanmaları takip edilmelidir.
4. Kür sağlanamayan veya rekürrens olan hastalarda tanıda mikrobiyoloji ve mikoloji laboratuvarlarından tanının doğrulanması, etken olan türlerin belirlenmesi, gerekirse ilaç direnci çalışmaları yapılması konusunda destek istenmelidir.
5. Bu konu üzerinde Sağlık Bakanlığının yetkili birimleri, mesleki dernekler ve ilgili tüm paydaşların dikkati sağlanmalıdır.

Bu basamaklar dikkatle uygulanabilir ise mantar vajinitleri, özellikle de rekürren şekli ile mücadelede başarı sağlanabilir.

Teşekkür: Bu çalışma, Çukurova üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TYL-2020-12831 nolu proje ile desteklendi.

KAYNAKLAR

1. **Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, Reed BD, Summers PR.** Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* **1998**;178(2):203-11. doi: 10.1016/s0002-9378(98)80001-x. PMID: 9500475.
2. **Seyedmousavi S, İlkit M, Durdu M, Ergin Ç, Hilmioğlu-Polat S, Melchers W, Verweij P.** *Candida* and Candidosis: Updates on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Antifungal Drug Resistance, and Host Genetic Susceptibility. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2015**;45(1):1-11. doi:10.5222/TMCD.2015.001
3. **Sobel JD.** Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* **2007**;369(9577):1961-71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9. PMID: 17560449.
4. **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. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078662.
5. **Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A.** Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives. *J Fungi (Basel).* **2020** Nov 7;6(4):267. doi: 10.3390/jof6040267. PMID: 33171784; PMCID: PMC7712750.
6. **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):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26690853.
7. **Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, İlkit M, Hedayati MT, Inci R, Tumbay E, Denning DW.** Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses.* **2019**;62(1):22-31. doi: 10.1111/myc.12842. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30107069.
8. **Aguin TJ, Sobel JD.** Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.* **2015**;17(6):462. doi: 10.1007/s11908-015-0462-0. PMID: 25916994.
9. **İlkit M, Guzel AB.** The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol.* **2011**;37(3):250-61. doi: 10.3109/1040841X.2011.576332. Epub 2011 May 20. PMID: 21599498.
10. **Donders GG, Moerman P, Caudron J, Van Assche FA.** Intra-uterine *Candida* infection: a report of four infected fetusses from two mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **1991** Feb 25;38(3):233-8. doi: 10.1016/0028-2243(91)90298-y. PMID: 2007451.
11. **Zisova LG, Chokoeva AA, Amaliev GI, Petleshkova PV, Miteva-Katrandzhieva TM, Krasteva MB, Uchikova EH, Kouzmanov AH, Ivanova ZV.** Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for *Candida* Colonization of Newborns. *Folia Med (Plovdiv).* **2016** Apr-Jun;58(2):108-14. doi: 10.1515/folmed-2016-0018. PMID: 27552787.
12. **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** Sep;94(9):989-96. doi: 10.1111/aogs.12697. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26084843.
13. **<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-use-long-term-high-dose-diflucan-fluconazole-during-pregnancy-may-be#hcp>** Erişim tarihi: 08/04/2017

14. **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** Jan;49(1):16-25. doi: 10.3109/13693786.2010.497972. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20608776.
15. **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. doi: 10.3109/13693780802713224. PMID: 19191167.
16. **Pincus DH, Orenga S, Chatellier S.** Yeast identification--past, present, and future methods. *Med Mycol.* **2007** Mar;45(2):97-121. doi: 10.1080/13693780601059936. PMID: 17365647.
17. **Odds FC, Bernaerts R.** CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *J Clin Microbiol.* **1994** Aug;32(8):1923-9. doi: 10.1128/jcm.32.8.1923-1929.1994. PMID: 7989544; PMCID: PMC263904.
18. **Freydiere AM, Guinet R, Boiron P.** Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Med Mycol.* **2001** Feb;39(1):9-33. doi: 10.1080/mmy.39.1.9.33. PMID: 11270413.
19. **Barry L, Hainer, Maria V, Gibson.** Vaginitis: Diagnosis and Treatment, American family physician, **2011**, 83.7: 807-815
20. **Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P.** Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health.* **2019** Jan 31;19(1):25.
21. **Aguirre-Quinonero A, Castillo-Sedano IS, Calvo-Muro F, Canut-Blasco A.** Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2019** May;38(5):877-882.
22. **Ahangari F, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Adibpour M, Sadeghzadeh Oskouei B.** Comparing the effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* **2019** Apr;45(4):897-907.
23. **Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, Dörffel Y, Verstraelen H, Tertychnyy A, Khayrullina G, Luo X, Sobel JD, Jiang X.** Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol.* **2019** Jan;220(1):91.e1-91.e8.
24. **Baron, S.** Medical Microbiology. Introduction to Infectious Diseases, Tmicrobiology of the Ginitourinary system.1T Mycology, Antifungal Agents.The University of Texas, USA, **1996**. 4PthP ed.
25. **AL-Zuhairi, O.K.R.** Microorganisms isolated from vagina of pregnant women in Baquba city. Thesis, *Dilopma, Univ. Baghdad.***2001**.
26. **Kauffman, C.A., Hedderwicks, S.** Opportunistic fungal infection: filamentous and cryptococcosis. *Geriatrics*
27. **Sobel, J. D.** "Pathophysiology of vulvovaginal candidiasis." *The Journal of reproductive medicine* 34.8 Suppl **1989**: 572-9.
28. **Farhan MA, Moharram AM, Salah T, Shaaban OM.** Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids. *Med Mycol.* **2019** Aug 01;57(6):681-687.

29. **Fidel P.L., Jr., Barousse M., Espinosa T., Ficarra M., Sturtevant J., Martin D.H., Quayle A.J., Dunlap K.** An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Infect. Immun.* **2004**;72:2939–2946. doi: 10.1128/IAI.72.5.2939-2946.2004.
30. **Usluogullari B., Gumus I., Gunduz E., Kaygusuz I., Simavli S., Acar M., Oznur M., Gunduz M., Kafali H.** The role of human dectin-1 Y238X gene polymorphism in recurrent vulvovaginal candidiasis infections. *Mol. Biol. Rep.* **2014**;41:6763–6768. doi: 10.1007/s11033-014-3562-2.
31. **Sobel J.D.** Vaginitis. *N. Engl. J. Med.* **1997**;337:1896–1903. doi: 10.1056/NEJM199712253372607. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. **Sobel JD.** Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis.* **1992**;14(Suppl 1):S148–53.
33. **Fidel P.L., Jr.** Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med. Mycol.* **2002**;40:359–375. doi: 10.1080/714031126.
34. **Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D.** *Candida* vaginitis: Self-reported incidence and associated costs. *Sex. Transm. Dis.* **2000**;27:230–235. doi: 10.1097/00007435-200004000-00009.
35. **Hurley R, De Louvois J.** *Candida* vaginitis. *Postgrad Med J* **1979**; **55**: 645–47.
36. **Foxman B, Marsh JV, Gillespie B, Sobel JD.** Frequency and response to vaginal symptoms among white and African American women: results of a random digit dialing survey. *J Womens Health* **1998**; **7**: 1167–74.
37. **McCormack WM Jr, Zinner SH, McCormack WM.** The incidence of genitourinary infections in a cohort of healthy women. *Sex Transm Dis* **1994**; **21**: 63–64.
38. **Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, et al.** Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. *JAMA* **1984**; **251**: 620–25.
39. **Odds FC.** Candidosis of the genitalia. *Candida and candidosis. A review and bibliography.* London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: Bailliere Tindall, **1988**: 124.
40. **Anderson, M.R.; Klink, K.; Cohrssen, A.** Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA*.**2004**, 291(11), 1368–1379.
41. **Zeng X, Zhang Y, Zhang T, Xue Y, Xu H, An R.** Risk factors of vulvovaginal candidiasis among women of reproductive age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int* **2018**; 2018:9703754
42. **Netea, M.G.; Brown, G.D.; Kullberg, B.J.; Gow, N.A.R.** An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat. Rev. Genet.* **2008**, 6, 67–78.
43. **Hurley, R.; de Louvois, J.** *Candida* vaginitis. *Postgrad. Med. J.* **1997**, 55, 645–647.
44. **Pellis, V.; de Seta, F.; Crovella, S.; Bossi, F.; Bulla, R.; Guaschino, S.; Radillo, O.; Garred, P.; Tedesco, F.** Mannose binding lectin and C3 act as recognition molecules for infectious agents in the vagina. *Clin. Exp. Immunol.* **2005**,139, 120–126.
45. **Wira, C.R.; Fahey, J.V.; Sentman, C.L.; Pioli, P.A.; Shen, L..** Innate and adaptive immunity in female genital tract: Cellular responses and interactions. *Immunol. Rev.* **2005**, 206, 306–335.

46. **Ip, W.K.; Lau, Y.L.** Role of Mannose-Binding Lectin in the Innate Defense against *Candida albicans*: Enhancement of Complement Activation, but Lack of Opsonic Function, in Phagocytosis by Human Dendritic Cells. *J. Infect. Dis.* **2004**, *190*, 632–640
47. **Peters B. M., Yano J., Noverr M. C., Fidel P. L., Jr.** *Candida* vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathogens*. **2014**;10(4) doi: 10.1371/journal.ppat.1003965.e1003965
48. **Mølgaard-Nielsen D., Svanström H., Melbye M., Hviid A., Pasternak B.** Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Journal of the American Medical Association*. **2016**;315(1):58–67. doi: 10.1001/jama.2015.17844.
49. **Meizoso T., Rivera T., Fernández-Aceñero M. J., Mestre M. J., Garrido M., Garaulet C.** Intrauterine candidiasis: report of four cases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. **2008**;278(2):173–176. doi: 10.1007/s00404-007-0554-7
50. **Roberts C. L., Morris J. M., Rickard K. R., et al.** Protocol for a randomised controlled trial of treatment of asymptomatic candidiasis for the prevention of preterm birth [ACTRN12610000607077] *BMC Pregnancy and Childbirth*. **2011**;11, article 19 doi: 10.1186/1471-2393-11-19
51. **Ray A., Ray S., George A. T., Swaminathan N.** Interventions for prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis in women with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(8) doi: 10.1002/14651858.CD008739.CD008739
52. **Simon V., Ho D. D., Abdool Karim Q.** HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. **2006**;368(9534):489–504. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69157-5.
53. **Hamad M., Kazandji N., Awadallah S., Allam H.** Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses*. **2014**;57(3):184–190. doi: 10.1111/myc.12141.
54. **Allsworth J. E., Peipert J. F.** Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 national health and nutrition examination survey data. *Obstetrics & Gynecology*. **2007**;109(1):114–120. doi: 10.1097/01.aog.0000247627.84791.91
55. **Borman A. M., Szekely A., Linton C. J., Palmer M. D., Brown P., Johnson E. M.** Epidemiology, antifungal susceptibility, and pathogenicity of *Candida africana* isolates from the United Kingdom. *Journal of Clinical Microbiology*. **2013**;51(3):967–972. doi: 10.1128/jcm.02816-12
56. **Bradford L.L., Ravel J.** The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. *Virulence*. **2017**;8:342–351. doi: 10.1080/21505594.2016.1237332.
57. **Cadieux P.A., Burton J., Devillard E., Reid G.** Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Physiol. Pharmacol.* **2009**;60:13–18.
58. **Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Nahui Palomino R.A., Calonghi N., Cevenini R., Vitali B.** Isolation of Vaginal Lactobacilli and Characterization of Anti-*Candida* Activity. *PLoS ONE*. **2015**;10:e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220.
59. **Cecarani C., Foschi C., Parolin C., D'Antuono A., Gaspari V., Consolandi C., Laghi L., Camboni T., Vitali B., Severgnini M., et al.** Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci. Rep.* **2019**;9:14095. doi: 10.1038/s41598-019-50410-x
60. **Lourenco A., Pedro N.A., Salazar S.B., Mira N.P.** Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Front. Microbiol.* **2018**;9:3265. doi: 10.3389/fmicb.2018.03265

61. **Veer C.V.D., Bruisten S., Houdt R.V., Rutten J., Matser A., Wijgert J.V.D., Vries H.D., Helm J.V.D.** **O04.2** Effects of over-the-counter lactic acid-containing vaginal douching products on the vaginal microbiota. *Sex. Transm. Infect.* **2017**;93:A8. doi: 10.1136/sextrans-2017-053264.19.
62. **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**;94:989–996. doi: 10.1111/aogs.12697
63. **Chew S.Y., Than L.T.L.** Vulvovaginal candidosis: Contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses.* **2016**;59:262–273. doi: 10.1111/myc.12455.
64. **Cotch M.F., Hillier S.L., Gibbs R.S., Eschenbach D.A.** Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1998**;178:374–380.
65. **Blaschke-Hellmessen R.** Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers. *Mykosen.* **1968**;11:611–616.
66. **Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., D’Antuono A., Gaspari V., Consolandi C., Laghi L., Camboni T., Vitali B., Severgnini M., et al.** Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci. Rep.* **2019**;9:14095.
67. **Zhang X., Essmann M., Burt E.T., Larsen B.** Estrogen effects on *Candida albicans*: A potential virulence-regulating mechanism. *J. Infect. Dis.* **2000**;181:1441–1446. doi: 10.1086/315406.
68. **Lourenco A., Pedro N.A., Salazar S.B., Mira N.P.** Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Front. Microbiol.* **2018**;9:3265. doi: 10.3389/fmicb.2018.03265.
69. **Hostetter M.K.** Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes.* **1990**;39:271–275. doi: 10.2337/diab.39.3.271
70. **Kalo A., Segal E.** Interaction of *Candida albicans* with genital mucosa: Effect of sex hormones on adherence of yeasts in vitro. *Can. J. Microbiol.* **1988**;34:224–228. doi: 10.1139/m88-042
71. **Bohannon N.J.V.** Treatment of Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Diabetes. *Diabetes Care.* **1998**;21:451–456. doi: 10.2337/diacare.21.3.451.
72. **Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P., Sobel R., Williams V.L., Yu Q., Noverr M.C., Fidel P.L.** Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: Incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women’s Health.* **2019**;19:1–9. doi: 10.1186/s12905-019-0748-8
73. **Pirotta M.V., Garland S.M.** Genital *Candida* Species Detected in Samples from Women in Melbourne, Australia, before and after Treatment with Antibiotics. *J. Clin. Microbiol.* **2006**;44:3213–3217. doi: 10.1128/JCM.00218-06
74. **Xu J., Schwartz K., Bartoces M., Monsur J., Severson R.K., Sobel J.D.** Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: A MetroNet study. *J. Am. Board. Fam. Med.* **2008**;21:261–268. doi: 10.3122/jabfm.2008.04.070169
75. **Santos C.M.A., Pires M.C.V., Leão T.L., Hernández Z.P., Rodriguez M.L., Martins A.K.S., Miranda L.S., Martins F.S., Nicoli J.R.** Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology.* **2016**;162:1195–1207. doi: 10.1099/mic.0.000302
76. **Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A., Khayrullina G., Luo X., Sobel J.D., Jiang X.** Vulvovaginal candidiasis: Histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2019**;220:91.

77. **Egan ME, Lipsky MS.** Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician*. **2000** Sep 1; 62(5):1095-104.
78. **Centres for Disease control and prevention** – Sexually transmitted diseases treatment guidelines MM WR 59RR-1:61-3.
79. **Granato PA.** Vaginitis: clinical and laboratory aspects for diagnosis. *Clin Microbiol Newslett* 2010;32:111–116
80. **Peebles K, Velloza J, Balkus J, McClelland RS, Barnabas R.** High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* **2019**;45:304–311
81. **Powell AM, Nyirjesy P.** Recurrent vulvovaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2014**;28:967–76
82. **Brawner DL.** Comparison between methods for serotyping of *Candida albicans* produces discrepancies in results. *Journal of Clinical Microbiology*. **1991**;29(5):1020–1025
83. **Williamson MI, Samaranayake LP, MacFarlane TW.** Biotypes of oral *Candida albicans* and *Candida tropicalis* isolates. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*. **1986**;24(1):81–84
84. **Fujita SI, Senda Y, Nakaguchi S, Hashimoto T.** Multiplex PCR using internal transcribed spacer 1 and 2 regions for rapid detection and identification of yeast strains. *Journal of Clinical Microbiology*. **2001**;39(10):3617–3622
85. **Luo G, Mitchell TG.** Rapid identification of pathogenic fungi directly from cultures by using multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. **2002**;40(8):2860–2865
86. **Eckert, L. O.** Acute vulvovaginitis. *New England Journal of Medicine*, **2006**, 355(12), 1244-1252
87. **Nyirjesy P, Sobel JD.** Vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, **2003**. 30, 671–84
88. **Jagdish Chander.** Textbook of Medical Mycology. *3rd ed.* **2009**.
89. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC.** Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Lippincott Philadelphia New York **1997**;983-1069
90. **Pellis, V.; de Seta, F.; Crovella, S.; Bossi, F.; Bulla, R.; Guaschino, S.; Radillo, O.; Garred, P.; Tedesco, F.** Mannose binding lectin and C3 act as recognition molecules for infectious agents in the vagina. *Clin. Exp. Immunol.* **2005**,139, 120–126.
91. **Yücel A.** *Candida*’larındünü. In: *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı*. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2002**: 3-28.
92. **Hazen KC, Howell SA.** *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeast of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 8. Ed. Washington: ASM Pres, **2003**: 1693-1712
93. **Chander, J.** Textbook of medical mycology. JP Medical Ltd.**2017**.
94. **Land, G. A., Harrison, B. A., Hulme, K. L., Cooper, B. H., & Byrd, J. C.** Evaluation of the new API 20C strip for yeast identification against a conventional method. *Journal of clinical microbiology*, **1979**. 10(3), 357-364
95. **Reed BD, Pierson CL.** Evaluation of a latex agglutination test for the identification of *Candida* species in vaginal discharge. *J Am Board Fam Pract*, **1992**. 5, 375–80.

96. Dan M, Leshem Y, Yeshaya A. Performance of a rapid yeast in detecting *Candida* spp. in the vagina. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2010**, 67, 52–5.
97. Van Belkum, A.; Welker, M.; Pincus, D.; Charrier, J.P.; Girard, V. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical microbiology: What are the current issues? *Ann. Lab. Med.* **2017**, 37, 475–483.
98. Wattal, C.; Oberoi, J.K.; Goel, N.; Raveendran, R.; Khanna, S. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of micro-organisms in the routine clinical microbiology laboratory. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2017**, 36, 807–812.
99. Hendrickx, M. MALDI-TOF MS and filamentous fungal identification: A success story. *Curr.Fungal Infect. Rep.* **2017**, 11, 60–65
100. Cassagne, C.; Normand, A.C.; L'Ollivier, C.; Ranque, S.; Piarroux, R. Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. *Mycoses* **2016**, 59, 678–690.
101. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., Reboli A.C., Schuster M.G., Vazquez J.A., Walsh T.J., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: **2016** update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016;62:e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ1194.
102. Owen M.K., Clenney T.L. Management of vaginitis. *Am. Fam. Physician.* **2004**;70:2125–2132
103. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M., Danna P., Hooton T.M., Rompalo A., Sperling M., Livengood C., III, Horowitz B., Von Thron J., et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N. Engl. J. Med.* **2004**;351:876–883. doi: 10.1056/NEJMoa033114
104. Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S., Kaye K.S., Sobel J.D. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet. Gynecol.* **2012**;120:1407–1414. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
105. Sobel J.D., Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin. Pharmacother.* **2018**;19:971–977. doi: 10.1080/14656566.2018.1476490.
106. Couss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract Dis.* **2018** Oct;22(4):382-386
107. Powell A.M., Gracely E., Nyirjesy P. Non-*albicans Candida* Vulvovaginitis: Treatment experience at a tertiary care vaginitis center. *J. Low. Genit.Tract Dis.* **2016**;20:85–89
108. Uzun, O.; Asciglu, S. Anaissie, E. J. and Rex, J. H. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin. Infect. Dis.*, **2001**, 32: 1713 – 1717
109. Chen, J.; Wan, Z. and Li, R. Modified colorimetric assay for susceptibility testing of azole antifungal drugs against *Candida* Species. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 42: 1790-3
110. Ghaddar N, El Roz A, Ghssein G, Ibrahim JN. Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. *Infect Dis Obstet Gynecol.* **2019**; 5016810. [PMC free article] [PubMed]
111. Walsh TH, Hayden TH, Larone DH. Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 6th ed. Washington DC: ASM Press, **2018**

112. Marklein G, Josten M, Klanke U, Müller E, Horré R, Maier T, Wenzel T, Kostrzewa M, Bierbaum G, Hoerauf A, Sahl HG. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*. **2009** Sep;47(9):2912-7.
113. Donders GG, Sobel JD. Candida vulvovaginitis: A store with a buttery and a show window. *Mycoses*. **2017** Feb;60(2):70-72. doi: 10.1111/myc.12572. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27687503.
114. Yang L, Su MQ, Ma YY, Xin YJ, Han RB, Zhang R, Wen J, Hao XK. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and ERG11 mutations of *Candida* species isolated from pregnant Chinese Han women. *Genet Mol Res*. **2016** Apr 28;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027168. PMID: 27173274.
115. Waikhom SD, Afeke I, Kwawu GS, Mbroh HK, Osei GY, Louis B, Deku JG, Kasu ES, Mensah P, Agede CY, Dodoo C, Asiamah EA, Tampuori J, Korbuvi J, Opintan JA. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2020** May 6;20(1):266. doi: 10.1186/s12884-020-02963-3. PMID: 32375724; PMCID: PMC7201979.
116. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pak J Biol Sci*. **2012** Apr 15;15(8):399-402. doi: 10.3923/pjbs.2012.399.402. PMID: 24199471.
117. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. **2001** Aug;41(3):326-8. doi: 10.1111/j.1479-828x.2001.tb01238.x. PMID: 11592551.
118. Luan T, Liu X, Mao P, Wang X, Rui C, Yan L, Wang Y, Fan C, Li P, Zeng X. The Role of 17 β -Estrogen in *Candida albicans* Adhesion on Human Vaginal Epithelial Cells via FAK Phosphorylation. *Mycopathologia*. **2020** Jun;185(3):425-438. doi: 10.1007/s11046-020-00440-1. Epub **2020** Mar 17. PMID: 32185617.
119. Leli C, Mencacci A, Meucci M, Bietolini C, Vitali M, Farinelli S, D' Alò F, Bombaci JC, Perito S, Bistoni F. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol*. **2013** Jun;65(3):303-9. PMID: 23689173.
120. Siddiqui, R. "Clinical Patterns and Risk Factors of Vulvo-Vaginal Candidiasis Among Women of Reproductive Age Attending a Tertiary Hospital in Central India". *Stamford Journal of Microbiology*, vol. 9, no. 1, Feb. **2020**, pp. 27-31, doi:10.3329/sjm.v9i1.45655.
121. Sampson, T., and A. P. George. "Evaluating the Risk of *Candida Albicans* Associated With Gestation Amongst Women in Port Harcourt, River State, Nigeria". *International Journal of Pathogen Research*, Vol. 3, no. 3-4, Feb. **2020**, pp. 1-7, doi:10.9734/ijpr/2019/v3i430098.
122. Wokem GN, Ndukwu CB. *Albicans* candidiasis among women and infants at two health facilities in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *Nigerian Journal of Parasitology*. **2015**;36: 55-60.
123. Dias LB, de Souza Carvalho Melhem M, Szeszs MW, Filho JM, Hahn RC. Vulvovaginal candidiasis in Mato Grosso, Brazil: pregnancy status, causative species and drugs tests. *Braz J Microbiol*. **2011** Oct;42(4):1300-7.
124. Guzel AB, Ilkit M, Burgut R, Urunsak IF, 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** Jul;172(1):25-36.
125. Zhai Y, Liu J, Zhou L, Ji T, Meng L, Gao Y, Liu R, Wang X, Li L, Lu B, Cao Z. Detection of *Candida* species in pregnant Chinese women with a molecular beacon method. *J Med Microbiol*. **2018** Jun;67(6):783-789.

126. **Mushi MF, Mmole A, Mshana SE.** Candida vaginitis among symptomatic pregnant women attending antenatal clinics in Mwanza, Tanzania. *BMC Res Notes*. **2019** Nov 27;12(1):775.
127. **Ghaddar N, Anastasiadis E, Halimeh R, Ghaddar A, Dhar R, AlFouzan W, Yusef H, El Chaar M.** Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. *BMC Infect Dis*. **2020** Jan 13;20(1):32.
128. **Abdelaziz ZA, Ibrahim ME, Bilal NE, Hamid ME.** Vaginal infections among pregnant women at Omdurman Maternity Hospital in Khartoum, Sudan. *J Infect Dev Ctries*. **2014** Apr 15;8(4):490-7. doi: 10.3855/jidc.3197. PMID: 24727516.
129. **Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA.** An Update on the Roles of Non-albicans *Candida* Species in Vulvovaginitis. *J Fungi (Basel)*. **2018** Oct 31;4(4):121.
130. **Sobel JD.** Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem. *Mycoses*. **1998**;41 Suppl 2:18-22. doi: 10.1111/j.1439-0507.1998.tb00594.x. PMID: 10085680.
131. **Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi M, Yaşar M, Hoşbul T, Ilkit M, Pan W, Hagen F, Arslan N, Türk-Dağı H, Hilmioğlu-Polat S, Perlin DS, Lass-Flörl C.** Low level of antifungal resistance of *Candida glabrata* blood isolates in Turkey: Fluconazole minimum inhibitory concentration and FKS mutations can predict therapeutic failure. *Mycoses* **2020**;63(9):911-920.
132. **Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU.** Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis*. **2007**;39(6-7):584-8
133. **Kasper L, Seider K, Hube B.** Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: immune evasion and persistence. *FEMS Yeast Res*. 2015 Aug;15(5):fov042.
134. **Güzel AB, Aydın M, Meral M, Kalkancı A, Ilkit M.** Clinical characteristics of Turkish women with *Candida krusei* vaginitis and antifungal susceptibility of the *C. krusei* isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013:698736
135. **Romeo O, Criseo G.** First molecular method for discriminating between *Candida africana*, *Candida albicans*, and *Candida dubliniensis* by using hwp1 gene. *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2008** Oct;62(2):230-3
136. **Tietz HJ, Hopp M, Schmalreck A, Sterry W, Czaika V.** *Candida africana* sp. nov., a new human pathogen or a variant of *Candida albicans*? *Mycoses*. **2001** Dec;44(11-12):437-45..
137. **Romeo O, Criseo G.** *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses*. **2011** Nov;54(6):475-86. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01939.x. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20667001.
138. **Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, McCreary CE, Harrington BJ, Shanley DB, Coleman DC.** Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. **1997** Mar;41(3):617-23. doi: 10.1128/AAC.41.3.617. PMID: 9056003; PMCID: PMC163761.
139. **Hazirolan G, Altun HU, Gumral R, Gursoy NC, Otlı B, Sancak B.** Prevalence of *Candida africana* and *Candida dubliniensis*, in vulvovaginal candidiasis: First Turkish *Candida africana* isolates from vulvovaginal candidiasis. *J Mycol Med*. **2017** Sep;27(3):376-381. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.04.106. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28641919.
140. **Mylonas I, Bergauer F.** Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv*. **2011** Jun;66(6):359-68. doi: 10.1097/OGX.0b013e31822bdf31. PMID: 21851750.

141. **Bouchara JP, Declerck P, Cimon B, Planchenault C, de Gentile L, Chabasse D.** Routine use of CHROMagar Candida medium for presumptive identification of Candida yeast species and detection of mixed fungal populations. *Clin Microbiol Infect.* 1996 Feb;2(3):202-208. doi: 10.1016/s1198-743x(14)65143-0. PMID: 11866844.
142. **Scharmann U, Kirchhoff L, Chapot VLS, Dziobaka J, Verhasselt HL, Stauf R, Buer J, Steinmann J, Rath PM.** Comparison of four commercially available chromogenic media to identify Candida albicans and other medically relevant Candida species. *Mycoses.* 2020 Aug;63(8):823-831. doi: 10.1111/myc.13119. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32449997.
143. **Campbell CK, Holmes AD, Davey KG, Szekely A, Warnock DW.** Comparison of a new chromogenic agar with the germ tube method for presumptive identification of Candida albicans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998 May;17(5):367-8. doi: 10.1007/BF01709466. PMID: 9721972.
144. **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 Aug;40(8):1681-1693.
145. **Alizadeh M, Kolecka A, Boekhout T, Zarrinfar H, Ghanbari Nahzag MA, Badiie P, Rezaei-Matehkolaei A, Fata A, Dolatabadi S, Najafzadeh MJ.** Identification of Candida species isolated from vulvovaginitis using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Curr Med Mycol.* 2017 Dec;3(4):21-25
146. **Erdem H, Erganiş S, Evren E, Aksakal FN, Çağlar K, Kalkancı A.** Candida Cinsi Mayaların Tür Düzeyinde Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırmalı Analizi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 47 (3):114-124 (2017) doi:10.5222/TMCD.2017.114
147. **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 Apr;49(4):1614-6. doi: 10.1128/JCM.02381-10. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270234; PMCID: PMC3122878.

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Bağdat'ta doğdu. İlk,Orta,ve lise öğretimini Bağdat'ta tamamlamıştır. 2012 yılında girdiği israa üniversitesi tıbbi labuatvar bölümü'nden 2016 yılında mezun oldu. Çukurova üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalın'da 2018 yılında yüksek lisans eğitimine başlamıştır.

