

Oral Kandida Sıklığı ve Türlerinin Şiddetli Erken Çocukluk Çağı Çürüğü ile İlişkisi: Mikrobiyolojik İn-Vivo Çalışma

Gülçin Bulut ©
Yelda Sorguç ©

Incidence of Oral Candidiasis, and the Relationship of Oral Candida Species with Severe Early Childhood Caries: A Microbiological In Vivo Study

Öz

Amaç: Karyojenik mikroorganizmalar, çürük gelişiminde önemli bir rol oynar. Çürük oluşumunda ana etken olmasından dolayı *Streptococcus mutans* ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, oral kandidanın şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü (Ş-EÇÇ) ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmanın amacı; çürüğü olmayan ve Ş-EÇÇ olan 5 yaş grubu çocuklarda kandida taşıyıcılığı sıklığını belirlemek, farklı kandida türlerini karakterize etmek ve çürük ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışma, hastaneye başvuran, 21 adet çürüğü olmayan (kontrol grup) ve 21 adet Ş-EÇÇ olan (Ş-EÇÇ'li grup) 5 yaşındaki çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Steril bir pamuklu çubuk kullanılarak dişlerin bukkal, lingual ve servikal yüzeylerinden plak örnekleri alındı ve mantar üremesi için Sabouraud Agar, Patota Agar ve Chrome Agar besiyerlerinde kültürlendi. Kandida koloni sayıları belirlendi, kandida türleri tanımlandı ve virülans markeri için germ tüpü testi kullanıldı.

Bulgular: Ş-EÇÇ'li ve kontrol grubunda kandida taşıyıcılığı sırasıyla % 52,4 ve % 9,5 olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Tüm kandidalar içinde *C.albicans*'ın görülme oranı %92 olarak belirlendi. İzole edilen *albicans* dışı kandida sadece *C.Dupliniensis* olup, tüm kandidalar içinde görülme sıklığı %8 olarak bulundu. *C.albicans* sıklığı Ş-EÇÇ'li grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,006$). Virülans faktörü gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0,006$).

Sonuç: Bu çalışma kandida ve Ş-EÇÇ varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tespit edilen kandida türleri arasında en sık görülen *C.albicans*'tır.

Anahtar kelimeler: Çürük, Ş-EÇÇ, kandida

ABSTRACT

Objective: Cariogenic microorganisms play an important role in the development of caries. Although there are many researches on *Streptococcus mutans* as being a primary causative factor in caries, there is a lack in evaluation of relation between oral candidiasis and severe early childhood caries (S-ECC). The purpose of this study is to determine the frequency of candida carriage, characterize different *Candida* species, and investigate their relationship with caries in 5-year-old children with S-ECC and with no caries.

Method: This study was conducted on a total of 42 children aged 5-years with (Group S-ECC, $n=21$) and without caries (control group, $n=21$). Plaque samples were taken from the buccal, lingual and cervical surfaces of the teeth using a sterile cotton swab and cultured on Sabouraud Agar, Patota Agar and Chrome Agar for fungal growth. Number of candida colonies were recorded, their species were identified and germ tube test was used for virulence marker.

Results: The candidal carriage in the S-ECC and control groups was 52.4% and 9.5%, respectively. The intergroup difference was statistically significant ($p=0.003$). The incidence of *C.albicans* among all candida species was determined as 92%. The only isolated non-*albicans* *Candida* was *C.Dupliniensis*, the incidence in all candida species was 8 percent. The frequency of *C.albicans* was significantly higher in the S-ECC group ($p=0.006$). The virulence factor showed a significant difference between the groups ($p=0.006$).

Conclusion: This study shows a strong relation between the presence of candida and S-ECC. *C.albicans* was the most common among detected candida species.

Keywords: Caries, S-ECC, candida

Received/Geliş: 18.03.2020
Accepted/Kabul: 12.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Gülçin Bulut
İzmir Eğitim Diş Hastanesi,
Pedodonti Kliniği,
İzmir - Türkiye
✉ gulcinbulut@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-2876-3347

Y. Sorguç 0000-0001-7537-6617
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi,
Mikrobiyoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye



GİRİŞ

Erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ), büyük ölçüde önlenemesine rağmen, en çok görülen kronik çocukluk çağı hastalığıdır. Çocukların sağlığını olumsuz etkilediği gibi, sağlıklı çocukların yaşam kalitesini tehdit eden, önlem alınmadığında önlenmesi zor olan, hızlı ve yaygın ilerleyen bir hastalıktır. EÇÇ, 71 aya kadar olan çocuklarda dişin en az bir yüzeyinde çürük, dolgu veya çürük nedeniyle kayıp durumu olarak tanımlanırken, şiddetli erken çocukluk çağı çürükleri (Ş-EÇÇ) çocukları daha erken yaşta etkileyecektir. Ş-EÇÇ üç yaşın altında 4'ten fazla, 4 yaşında 5'ten fazla ve 5 yaşında 6'dan fazla çürük, eksik veya dolgulu diş yüzey sayısı ile nitelendirilir ⁽¹⁾.

Ş-EÇÇ'de rol alan çok sayıdaki etiyolojik faktörlerden birisi de karyojenik mikroorganizmalardır. Ağız içinde edinilmiş karyojenik mikroorganizmaların irdelemesi, çürük önleyici programların geliştirilmesi için önemlidir. Alışlagelmiş olarak, çürük lezyonuyla mutans streptokoklar ve laktobasil türlerinin ilişkisi bilirse de, son on yılda, Ş-EÇÇ olan çocuklardan alınan diş plaklarında S. mutans ile birlikte Candida albicans mantarının da sıklıkla yüksek sayıda tespit edilip, patojeniteyi artırdığı bulunmuştur ^(2,3).

Candida albicans ve bazı kandida türleri sağlıklı bireylerin ağızda kommensal olarak yaşayan fırsatçı patojenlerdir. Çeşitli çalışmalara göre, kandida türlerinin kolonizasyon yüzdesi sağlıklı bireylerde %20 ile 40 arasında değişirken, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde %60 oranında baskın flora haline gelir ⁽⁴⁾. Bu mikroorganizmalar oral ve sistemik koşullara bağlı olarak kommensal yaşamdan patojen duruma geçebilmektedir. Klinik çalışmalar, çocuklarda kandida taşıyıcılığı ile çürük oluşumu arasında pozitif ilişki olduğuna dair kanıt göstermektedir ^(4,5). İn vitro çalışmalarda kandidanın, asidojenik ve asidürik olduğu ⁽²⁾, diş minesini bileşeni olan hidroksiapatiti çözme yeteneğine sahip olduğu ⁽⁶⁾, sükröz varlığında C. albicans ve S. mutans arasında bir etkileşim göstererek karışık türlerde biyofilm gelişmesine yol açtığı ⁽⁷⁻¹⁰⁾ gösterilmiştir. Ayrıca tüm bu in vitro çalışmalar C. albicans'ın varlığının, yüksek düzeyde karyojenik biyofilm oluşumunu arttırdığı ve hastalığın yaygın çürüklerin başlamasına neden olduğunun gösterildiği bir hayvan

modeli ile desteklenmiştir ⁽⁸⁾.

Kandida'nın ağız boşluğundan elde edilen birçok türü vardır ve bunlardan en yaygın olanı C. albicans'tır ⁽¹¹⁾. Ancak, bazı antifungal ajanlara karşı dirençlerinin artmış olması nedeniyle Albicans Dışı Kandida'ya (ADK) dikkat etmek gerekmektedir. Kandida'nın enfekte eden suşlarının izolasyonu önemlidir; çünkü kandida türlerinin izolatlarının, enfeksiyona yol açma yatkınlığı ve antifungal ajanlara olan duyarlılıkları açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca patojeniteden sorumlu çeşitli virülans faktörlerini belirtir ⁽¹¹⁾.

Ülkemizde çocuklarda kandida taşıyıcılık sıklığına araştıran çalışmalar olmakla beraber ⁽¹²⁾, bu organizmaların Ş-EÇÇ'ün gelişimindeki rolünü ve virülansını gösteren araştırmalar sınırlıdır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı; çürüksüz ve Ş-EÇÇ olan 5 yaş grubu çocuklarda kandida taşıyıcılığı sıklığını belirlemenin yanı sıra farklı kandida türlerini karakterize etmek ve çürük ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu olgu-kontrol çalışması, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen 5 yaş grubu çocuklar üzerinde yürütüldü. Araştırmanın etik kurul onayı Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Onay No: 2020/377) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerine çalışma ayrıntılı olarak açıklandı ve bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadaki örneklem sayısı için 0,05 önem seviyesinde % 80 güç elde edilmesi üzerine, bağımsız 2 grup için tek yönlü olarak Mann-Whitney U testine dayalı güç analizi yapıldı. Buna göre; geniş sınıf etki büyüklüğünde her bir grup için en az 21'er gönüllü (toplam 42) gerekmektedir.

Olgu grubu, hastanenin diş kliniğine başvuran ve ağızda Ş-EÇÇ tanısı konulan 11'i kız, 10'u erkek olmak üzere toplam 21 hasta ile oluşturuldu. Ş-EÇÇ tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün dmft indeks kriterleri kullanılarak, Amerikan Dişhekimliği Akademisi tarafından tanımlanan kriterlere göre belirlendi ⁽¹⁾.

Kontrol grubu, hastaneye başvuran ve ağızda hiç çürük bulunmayan 12’si kız, 9’u erkek olmak üzere 21 hasta ile gerçekleştirildi.

Dışlanma Kriterleri: Son bir ay içinde sistemik veya topikal antibiyotik kullananlar, oral kandidiyazisi olanlar, sistemik veya konjenital hastalığı olanlar, özür lü heyet raporu olanlar (gelişimsel anomalisi olanlar) ve ağızda yer tutucu aparey taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Numune Toplama İşlemi

Her numune, steril pamuklu transport çubuğ u, dişin bukkal, lingual, proksimal ve servikal kısımlarına dişetlerinde kanamaya neden olmadan birkaç kez sürülmesiyle toplandı ve Stuart transport besiyeri (Firatmed, Fatih-İstanbul) içine batırılıp 2 saat içinde mikrobiyolojik analizin yapılabilmesi için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Numuneler, sabouraud deksroz agar (SDA), patota dekstroz agar (PDA) ve candida chrome agar (Becton Dickinson, Almanya) besiyerlerine 3 ayrı petri kutusunda kültür için ekilerek 37°C’de inkübe edildi. Tüm örnekler 24 ve 48. saatlerde değerlendirildi. Yetmiş iki saatlik inkübasyondan sonrasında büyüme gözlenmediğinde kültürün negatif olduğu belirtildi. Üreyen mayaların toplam koloni sayısı, kandida taşıyıcılığının sıklığı olarak değerlendirildi.

Her hasta için kandida kolonizasyon indeksi belirlendi. İzolatlar SDA plakaları üzerinde koloni morfolojisi ile tanımlandı. Üreyen Candida suşları germ tüp testi ve ID 32 C (BioMeriux, Fransa) maya tanımlama sistemiyle izole edildi. Koloniler renklerine ve büyüme şekillerine bağlı olarak tanımlandı. Virülans faktörü olarak yalnızca germ tüp oluşumu değerlendirildi.

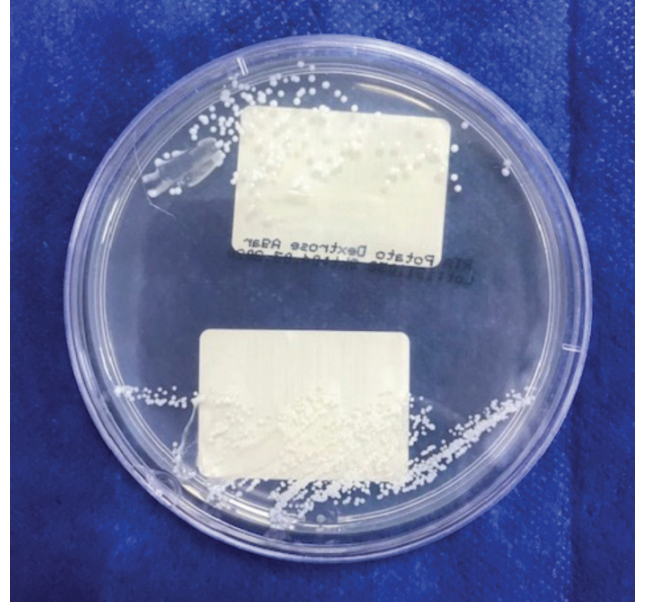
Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 programı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak “ki-kare testi”, “Mann-Whitney U-testi” ve “Fisher kesin testi” kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar $p < 0,05$ ’te istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

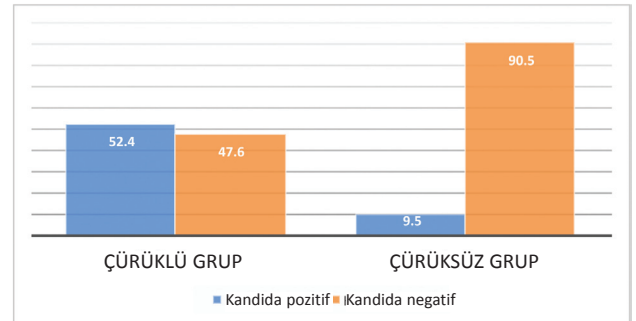
İlk iki gün içinde küflü bir koku ile krem si, pürüz-

süz, dışbükey macun kolonileri halinde kandida üremesi saptandı (Resim 1).

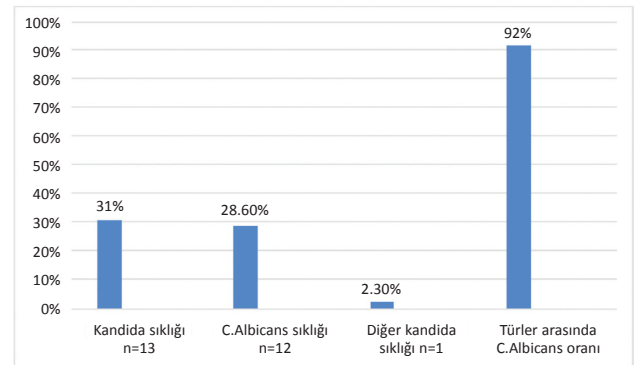
Araştırmamızda, toplam 42 çocuktan alınan örneklerin 7’si erkek (%20), 6’sı kız (%10) çocuklarına



Resim 1. Patota Dekstroz Agar (PDA) besiyerinde kandida üremesi.



Şekil 1. Gruplardaki kandida taşıyıcılık sıklığı.



Şekil 2. Tüm çocuklara ait ağız içi kandida dağılımı (n=42).

ait olmak üzere 13'ünde (%31) kandida ürettiği belirlendi. Kandida taşıyıcılığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,453$).

Ş-EÇÇ'li grupta, kandida taşıyıcılık sıklığı %52,4 bulunurken, çürüksüz grupta bu oran %9,5 olarak belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Şekil 1). Ş-EÇÇ'li grupta, cinsiyet ile kandida taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamazken ($p=0,486$), kontrol grubunda benzer şekilde cinsiyet ile kandida taşıyıcılığı arasındaki farkın istatistiksel olarak önem seviyesine çıkamadığı gözlenmiştir ($p=0,198$).

Tüm kandidalar içinde *C.albicans*'ın görülme oranı %92 olarak saptandı. İzole edilen ADK türü sadece *C.dupliniensis* olup, Ş-EÇÇ'li grupta bulunan bir hastada belirlenmiştir ve tüm kandidalar içinde görülme sıklığı %8'dir. Tüm çocuklara ait ağız içi kandida dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Ş-EÇÇ'li ve kontrol grubu arasında *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. İki grup arasında *C.albicans* görülme sıklığındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$).

Ağız içinde kandida yoğunluğu, her bireyden alınan örneklerin ekildiği besiyerlerinde üreyen kandida kolonilerinin sayılması ile hesaplandı. Çocukların %62'sinde 10^5 CFU/ml kandida saptandı. Koloni sayılarına göre kandida yoğunluğu Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Gruplar arasında kandida türlerinin dağılımı.

Kandida türleri	Sıklık n (%)		p
	Ş-EÇÇ grup	Kontrol grup	
<i>C. Albicans</i>	10	2	0,006*
<i>C. Dupliniensis</i>	1	0	1,000
Total	11 (%52,4)	2 (%9,5)	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

Tablo 2. Grupların kandida koloni sayılarına (CFU/ml) göre dağılımı.

Koloni sayıları	Ş-EÇÇ grup (n)	Kontrol grup (n)	p
10^2 CFU/ml	1	0	0,005*
10^3 CFU/ml	2	0	
10^5 CFU/ml	8	2	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

Germ tüp ve hif formasyonunun değerlendirildiği çalışmada izole edilen kandida türleri virülans faktörünü belirtmiştir. Virülans faktörü gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0,006$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ş-EÇÇ ve kontrol grupları arasında kandidanın virülans faktörünün karşılaştırması.

Germ tüp ve hif formasyonu	Ş-EÇÇ Grup	Kontrol Grup	p
Pozitif	10 (%92)	2 (%100)	0,006*
Negatif	1 (%2)	0	
Toplam	10 (%100)	2 (%100)	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

TARTIŞMA

Ş-EÇÇ ile sonuçlanan dental plak oluşumundan sorumlu mikroorganizmaların mikrobiyolojisi dental araştırmacılar için büyük ilgi görmüştür⁽²⁻⁷⁾. Son yıllarda *C. albicans*'ın, *Streptococcus mutans* ile birlikte diş yüzeylerine mikrobiyal tutunmada rol oynadığı belirlenmiş ve kandidanın diş çürüğü için etiyolojik faktör olduğu belirtilmiştir^(2,4,13). Kandida'nın diğer çeşitli türleri ve karyojenitesinden sorumlu virülans faktörleri açıkça anlaşılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, Ş-EÇÇ olan çocuklar ile kontrol grubu çocuklarda kandida taşıyıcılık sıklığını ve kandida türlerini karşılaştırmak amacı ile düzenlenmiştir. Çalışmamızda, okul öncesi 5 yaş grubu 42 hastadan 13'ünde dental plakta kandida belirlenerek, taşıyıcılık sıklığı %31 bulunmuştur. Bu oran ülkemizde veya diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda belirtilen sonuçlarla tutarlılık göstermektedir^(4,12,14).

Çalışmamızda, kandida prevalansının şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü olan çocuklarda çürüksüz çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı. Benzer bulgular Beena ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından da rapor edilmiş ve Xiao ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından çürüklü çocuklarda kandida taşıyıcılığının 5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Hatta Uygun-Can ve ark.⁽¹²⁾, dft değeri orta ve yüksek olan çocuklarda, çürüksüz çocuklara göre oral kandida sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bulurken, düşük dft değeri olan çocuklar ile çürüksüz çocuklar arasında kandida sıklığı arasında anlamlı fark belirleyemediklerini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise çalışma-

larında, kandida ile diş çürüğü arasında bir ilişki olmadığını belirtmiş, bu durumun tükürük akım hızı, bileşimi, tamponlama kapasitesindeki farklılıklar ile maya tanımlaması için kullanılan teknik yöntemlerden kaynaklandığını belirlemişlerdir ^(16,17).

Xiao ve ark. ⁽¹⁵⁾ yaptıkları meta analiz çalışmasında, kandida türleri arasında en sık *C.albicans*'ın görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca çürüklü çocuklarda *C.albicans* oranlarının tükürükte %24-%100, plakta %44-%80, ağız içi mukozasında %14,7-%44 ve çürük dentinde %60-%100 oranında bulunduğunu belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada, diş plaklarından numune alınarak *C.albicans* değerlendirilmiş ve çürüklü çocuklarda görülme oranı %47,6 olarak bulunmuştur. Hodson ve Craig ⁽¹⁸⁾ diş plaklarında yaptıkları çalışmalarında, *C.albicans* oranını çürüksüz çocuklarda %33, EÇÇ bulunan çocuklarda %56 oranında saptamışlardır. Merchant ve ark. ⁽¹¹⁾, *C.albicans* sıklığını, çürüklü çocukların çürük dentininden aldığı numunelerden %89 oranında, çürüksüz çocukların plaklarından aldığı örneklerden %7 oranında belirlemişlerdir.

Mevcut çalışmada, ADK olarak yalnızca *C. Dupliniensis* görülmüştür fakat çürüklü ve çürüksüz çocuklar arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir. Beena ve ark. ⁽¹⁴⁾ çalışmalarında ADK olarak 5 farklı kandida türü gözlemiş fakat hiçbirisi istatistiksel olarak anlam seviyesine ulaşmamıştır. *C.albicans* ile karşılaştırıldığında daha yüksek azol direnci gösterdiğinden, ADK varlığı konusunda endişeler artmaktadır.⁽¹⁹⁾ Butola ve ark. ⁽²⁰⁾, *C.albicans*'tan çok ADK türleri arasında fosfolipaz gibi virülans faktörlerinin daha fazla üretildiğini bildirmişlerdir. Ancak, ADK'nın karyojenik potansiyeli henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Makihira ve ark. ⁽²¹⁾, *C.albicans*'ın diğer türlere göre, bozulmamış ve denatüre tip I kollajene olan adezyonunun daha üstün olduğunu, *C.albicans*'ın diğer kandida türlerine kıyasla özellikle hücre dışı matrise yapışabilme özelliğine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Mevcut çalışma, önceki çalışmalarda savunulan kandida taşıyıcılığı ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. *C.albicans*, diş çürüğünü oluşturan risk faktörü olarak önemli bir role sahiptir. *C.albicans*'a ilaveten, *albicans* dışı kandida türlerinin de oral kavitede bulunduğu gösterilmiştir. Her ne kadar bu çalış-

mada ADK türlerinin Ş-EÇÇ ile ilişkisi bulunamadıysa da, örnek sayısının artırılarak, başka virülans faktörleri de kullanılarak patojenitelerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların yapılması uygundur.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/377).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını ifade etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Hastaların bilgilendirilmiş onamı ailelerden alınmıştır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Dr. Behçet Uz Children's Hospital (2020/377).

Conflict of Interest: The authors have stated that they have no conflict of interests.

Funding: The authors declared that this study received no financial support.

Informed Consent: Informed consent of the patients was obtained from parents.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy On Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. The Reference Manual of Pediatric Dentistry 2019-2020/P. 71-73.
<https://www.aapd.org/link/7ca1603725de41f4bac7c50f5776b2f7.aspx>
2. Klink T, Kneist S, de Soet JJ, Kuhlich E, Mauersberger S, Forster A, et al. Acid production by oral strains of *Candida albicans* and *Lactobacilli*. *Caries Res.* 2009;43:83-91.
<https://doi.org/10.1159/000204911>. Epub 2009 Feb 27.
3. Barbieri DD, Vicente VA, Fraiz FC, Lavoranti OJ, Svidzinski TI, Pinheiro RL. Analysis of the in vitro adherence of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *Braz J Microbiol.* 2007;38:624-31.
Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php>. [Last accessed on 2017 Jul 14].
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822007000400009>
4. Srivastava B, Bhatia HP, Chaudhary V, Aggarwal A, Kumar Singh A, Gupta N. Comparative evaluation of oral *Candida albicans* carriage in children with and without dental caries: A microbiological in vivo study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5:108-12.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1146>. Epub 2012 Aug 8.
5. Raja M, Hannan A, Ali K. Association of oral candidal carriage with dental caries in children. *Caries Res.* 2010;44(3):272-6.

- <https://doi.org/10.1159/000314675>
6. Nikawa H, Yamashiro H, Makihira S, Nishimura M, Egusa H, Furukawa M, et al. In vitro cariogenic potential of *Candida albicans*. *Mycoses*. 2003;46(11-12):471-8. <https://doi.org/10.1046/j.0933-7407.2003.00888.x>
 7. Gregoire S, Xiao J, Silva BB, Gonzalez I, Agidi PS, Klein MI, et al. Role of glucosyltransferase B in interactions of *Candida albicans* with *Streptococcus mutans* and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(18):6357-67. <https://doi.org/10.1128/AEM.05203-11>
 8. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai CH, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun*. 2014;82(5):1968-81. <https://doi.org/10.1128/IAI.00087-14>
 9. Hwang G, Marsh G, Gao L, Waugh R, Koo H. Binding Force Dynamics of *Streptococcus mutans*-glucosyltransferase B to *Candida albicans*. *J Dent Res*. 2015;94(9):1310-7. <https://doi.org/10.1177/0022034515592859>
 10. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003616. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003616>
 11. Marchant S, Brailsford SR, Twomey AC, Roberts GJ, Beighton D. The predominant micro ora of nursing caries lesions. *Caries Res*. 2001;35:397-406. <https://doi.org/10.1159/000047482>
 12. Ugun-Can B, Kadir T, Akyüz S. Oral *Candida* carriage in children with and without dental caries. *Quintessence Int*. 2007;38(1):45-9.
 13. Xiao J, Moon Y, Li L, Rustchenko E, Wakabayashi H, Zhao X, et al. *Candida albicans* Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness. *PLoS One*. 2016;14(11(10)):e0164242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164242>
 14. Beena MS, Faizal C, Peedikayil, GufranAfmed MB, Chandru TP, Soni K, Dhanesh N. Comparison of *Candida* species isolated from children with and without early childhood caries: A descriptive cross-sectional study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2017;35:296-300. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_160_17
 15. Xiao J, Huang X, Alkhers N, Alzamil H, Alzoubi S, Wu TT, et al. *Candida albicans* and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res*. 2018;52(1-2):102-112. <https://doi.org/10.1159/000481833>
 16. Peretz B, Mazor Y, Dagon N, Bar-Ness Greenstein R. *Candida*, mutans streptococci, oral hygiene and caries in children. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;36:185-8. <https://doi.org/10.17796/jcpd.36.2.f1m4283501374t22>
 17. Ratson T, Greenstein RB, Mazor Y, Peretz B. Salivary *Candida*, caries and *Candida* in toothbrushes. *J Clin Pediatr Dent*. 2012;37:167-70. <https://doi.org/10.17796/jcpd.37.2.43310k423472j2j4>
 18. Hodson JJ, Craige GT. The incidence of *Candida albicans* in the plaques of teeth of children. *Dent Pract Dent Rec*. 1972;22(8):296-301.
 19. Deorukhkar SC, Santosh S. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* species isolated from bloodstream infections. *J Evol Med Dent Sci*. 2012;1:241-3. <https://doi.org/10.14260/jemds/39>
 20. Butola R, Agwan V, Thakuria B, Madan M. A comparative study of virulence factors in clinical isolates of *Candida* species. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2015;4:716-22.
 21. Makihira S, Nikawa H, Tamagami M, Hamada T, Nishimura H, Ishida K, et al. Bacterial and *Candida* adhesion to intact and denatured collagen in vitro. *Mycoses*. 2002;45:389-92. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2002.d01-164.x>