

Klinik örneklerde saptanan *Candida* türlerinin MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi

Identification of Candida species isolated from clinical specimens by MALDI-TOF MS

Nida Özcan, Özgür Ezin, Nezahat Akpolat, Hasan Bozdağ, Mahmut Mete, Kadri Gül

ÖZET

Amaç: *Candida* türleri, hastane ve toplum kökenli enfeksiyon etkenleri arasında önemli yer tutar. Antifungal direnç durumlarının farklılık göstermesi, etkenlerin tür düzeyinde tanımlanmasını önemli kılar. MALDI TOF (matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı) MS (kütle spektrometresi) yöntemi, bakterilerin yanı sıra maya mantarlarını da içerdikleri protein kütlelerine göre tür düzeyinde kısa sürede ve doğru şekilde tanımlayabilmektedir. Bu yöntemle laboratuvarımızda izole ettiğimiz *Candida* türlerini tanımlamayı amaçladık.

Yöntemler: Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde Dicle Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden soyutlanan *Candida* türleri çalışmaya dahil edildi. İzolatlar MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, ABD) kütle spektrometresi kullanılarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya, klinik örneklerden soyutlanan 297 *Candida* türü dahil edildi. Klinik örneklerin 195 (%65,7)'i yoğun bakımda, 61 (%20,5)'i klinikte yatmakta olan, 41 (%13,8)'i ise poliklinik hastalarına aitti. Çalışmada 161 (%54,2)'i idrar, 78 (%26,3)'i kan, 34 (%11,4)'ü vajen, 4'ü solunum yolu örneği, 10 (%3,4)'ü yara, 8'i diğer (3 plevra, 2 periton, 2 dren sıvısı, 1 BOS) örneklerden toplam 297 maya mantarı saptandı. İzolatların 179 (%60,3)'ü *C. albicans*, 46 (515,5)'si *C. tropicalis*, 27 (%9,1)'si *C. parapsilosis*, 19 (%6,4)'ü *C. glabrata*, 13 (%4,4)'ü *C. kefyr*, 7 (%2,3)'si *C. lusitanae*, 3 (%1,0)'ü *C. krusei*, 2 (%0,7)'si *C. utilis*, 1 (%0,3)'i *C. guilliermondii* olarak tanımlandı. *Candida* üreyen tüm hastaların 173 (%58,2)'si kadın, 124 (%41,8)'ü erkek hastalardı. İnvasiv örneklerde maya mantarı üreyen toplam 84 hastanın 50 (%59,5)'si erkek, 30 (%40,5)'ü kadındı.

Sonuç: *Candida albicans*, %60,3 ile laboratuvarımızda en sık saptanan maya mantarı olmaya devam etmekte ancak diğer türler de (%39,7) önemli oranda enfeksiyona yol açmaktadır. Kültürde üreyen maya mantarlarının tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle birkaç günde, kütle spektrometresi ile dakikalar içinde gerçekleşmektedir. Bu süre, özellikle yoğun bakım hastalarının tedavisinde hayati önem taşır.

Anahtar kelimeler: *Candida* türleri, MALDI TOF-MS, hastane enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: *Candida* species are common nosocomial infectious agents. Since they have different antifungal resistance profiles, identification up to species level becomes more crucial. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (MS) enables rapid and accurate identification of bacteria and fungi up to species level. We aimed to evaluate *Candida* species identified by MALDI-TOF MS in our laboratory.

Methods: Overall 297 strains of *Candida spp.* were isolated from various clinical samples sent to Dicle University Hospital Microbiology Laboratory between March 2015 and February 2016. Strains were identified up to the species level by MALDI Biotyper (BrukerDaltonics, USA) mass spectrometry.

Results: A total of 195 (65.7%) yeasts were isolated from intensive care unit (ICU) patients, 61 (20.5%) yeasts from hospitalized patients other than ICU and 41 (13.8%) yeasts from outpatients. The clinical samples consisted of 161 (54.2%) urine, 78 (26.3%) blood, 34 (11.4%) vaginal samples, 10 (3.4%) wound, 6 (2.0%) respiratory and 8 of other samples (3 pleura, 2 peritoneum, 2 drain and 1 cerebrospinal fluid). Overall, 179 (60.3%) *C. albicans*, 46 (15.5%) *C. tropicalis*, 27 (9.1%) *C. parapsilosis*, 19 (6.4%) *C. glabrata*, 13 (4.4%) *C. kefyr*, 7 (2.3%) *C. lusitanae*, 3 (1.0%) *C. krusei*, 2 (0.7%) *C. utilis* and 1 (0.3%) *C. guilliermondii* were isolated. Among all patients; 124 (41.8%) were male and 173 (58.2%) female. Among 84 patients with invasive samples, 50 (59.5%) were male and 34 (40.5%) female.

Conclusion: Even though *Candida albicans* is the most frequently (60.3%) isolated yeast, other yeast species are not uncommon (39.7%) in our hospital. Identification of yeasts to the species level takes several days by conventional methods within minutes by mass spectrometry. This period is crucial in the treatment of critically ill patients.

Key words: *Candida*, MALDI TOF-MS, nosocomial infection

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıklarında en değerli veri, etkenin en kısa zamanda doğru şekilde tanımlanmasıdır. Bu alanda geliştirilen donanımların temel amacı da bu mantığa dayanmaktadır. MALDI-TOF MS (Matriks Aracılı Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon- Uçuş Zamanı-Kütle Spektrometresi) son yıllarda mikroorganizma tanımlanmasında da kullanılmaya başlanan yüksek duyarlılıklı hızlı ve ucuz bir sistemdir [1-3]. Bu sistemde, mikroorganizmalara ait biyomoleküller (protein, peptid, şeker) ve büyük organik moleküller (polimer, dendrimer, makromolekül) lazer atışları ile iyonizasyon sonrası elektromanyetik uçuş tüpünden geçirilmektedir. Kütleleriyle orantılı hız kazanan iyonların detektöre farklı zamanda çarpmaları ile kaydedilen sinyaller proteinlerin kütle spektrumlarını oluşturmaktadır. Bu spektrum görüntülerinin sistemin veri tabanındaki spektrumlarla karşılaştırılması sonucu mikroorganizmalar hem cins hem de tür bazında tanımlanabilmektedir [3]. Geleneksel yöntemlerle kültürde üreyen maya mantarlarının tanımlanması günler almakta iken bu süre MALDI-TOF MS ile dakikalara indirgenmektedir. Yapılan çalışmalarda MALDI-TOF MS'in mayaları tanımlama oranı %85-%100 arasında gösterilmektedir [4,5]. Özellikle kandida cinsi mantarların tür bazında doğru olarak tanımlanma oranı yüksekken, dermatofitler, Aspergillus, Penicillium ve Fusarium cinsi mantarlar, referans spektrum yetersizliği nedeniyle daha az oranda tanımlanabilmektedir [6]. Kandida cinsi mantarlar, önemli hastane enfeksiyon etkenlerindedir. Tür düzeyinde sıklık sıralamasında *Candida albicans* önde gitmekle beraber, albicans dışı kandida türleri de artış göstermektedir. Farklı antifungal direnç profillerine sahip olabilmeleri nedeniyle etkenlerin tür düzeyinde tanımlanması önemlidir [7,8]. Çalışmamızda hastanemizdeki hizmete sunduğumuz MALDI TOF-MS ile tanımlanan kandida türleriyle ilgili bir yıllık hastane verileri sunulmuştur.

YÖNTEMLER

Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde Dicle Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden üretilen kandida türleri retrospektif olarak incelendi. Aynı hastanın aynı etkenle mükerrer üremeleri çalışma dışı bırakıldı. Klinik örnekler mikrobiyoloji

laboratuvarında rutin kültür işlemlerine tabi tutulduktan sonra tanımlama için MALDI-TOF MS sistemi kullanıldı. Kültür plağında üreyen koloniden, bir kürdan ucuyla örnek alınarak MALDI TOF plağına sürüldü. Her aşamada oda ısısında kuruması beklenerek sırasıyla %70'lik formik asit ve matriks (HCCA;siyano-4-hidroksisinamik asit) solüsyonundan (Bruker Daltonics, ABD) 1'er µl eklendi. Plak, analiz için Microflex LT MALDI-TOF MS cihazına bırakıldı. Her örnek toplamda 320-400 olacak şekilde lazer atışlarına maruz bırakıldı. Ölçümler Flex Control 3.0 yazılımı (Bruker Daltonics, ABD) ile gerçekleştirildi. Ölçüm sonuçları 0-3 arasında skor değerleri olarak verilmekte olup üretici firma önerisiyle ≥ 2 skor değeri cins ve tür düzeyinde kabul edilebilir skor olarak alındı. Düşük skor değerli örnekler taze pasaj ile tekrar çalışıldı.

Kültür plaklarında üreyen maya mantarlarının albicans ve albicans dışı ayrımı için geleneksel bir yöntem olan Çimlenme Borusu Testi(ÇBT) uygulandı. Bunun için kültür plağından birkaç koloni alınarak 0,5ml tavşan serumuna eklendi. Süspansiyon $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de 2-4 saat inkübe edildikten sonra mikroskopta 400'lük büyütme ile çimlenme borusu varlığı incelendi.

BULGULAR

Kandida türleri üreyen hastaların 124 (%41.8)'ü erkek, 173 (%58.2)'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması $49,47 \pm 27,23$ (0- 97 yaş) olarak saptandı. İnvaziv örneklerde kandida üreyen toplam 84 hastanın 50 (%59,5)'si erkek, 34 (%40,5)'ü kadındı. Klinik örneklerin 256 (%86,2)'si hastanede yatmakta olan, 41(%13,8)'i ise ayaktan tedavi gören hastalara aitti. Hastanede yatan hastaların 195 (%65,7)'i yoğun bakım ünitelerinde, 61 (%20,5)'i kliniklerde yatan hastalardı. İzolatların % 86,2'si hastanede yatan hastalara ait olduğu için, hastane-toplum kökenli etken ayrımı yapılmamıştır. Çalışmada 161 (%54,2)'i idrar, 78 (%26,3)'i kan, 34 (%11,4)'ü vajen, 10 (%3,4)'u yara, 6 (%2)'si solunum yolu örneği, 8 (%2,7)'i diğer (3 plevra, 2 periton, 2 dren sıvısı, 1 beyin omurilik sıvısı (BOS)) örneklerden toplam 297 maya mantarı izole edildi. İzolatların 179 (%60,3)'u *C. albicans*, 46 (515,5)'si *C. tropicalis*, 27 (%9,1)si *C. parapsilosis*, 19 (%6,4)'u *C. glabrata*, 13 (%4,4)'ü *C. kefyr*, 7(%2,3)'si *C. lusitaniae*, 3 (%1,0)'ü *C. krusei*, 2 (%0,7)'si *C. utilis*, 1 (%0,3)'i

C. guilliermondii olarak tanımlandı (Tablo). Toplam 84 invaziv örneğin (78 kan, 3 plevra, 2 periton, 1 BOS) 44'ünde *C. albicans*, 17'sinde *C. parapsilosis*, 12'sinde *C. tropicalis*, 4'ünde *C. lusitaniae* üredi. Hastanede yatan hastalarda kandida türleri üreyen en sık klinik örnekler idrar ve kan kültürleri olarak saptandı. Toplam 195 yoğun bakım hastasının 120 (%61,5)'sinde, toplam 61 klinik hastasının ise 32 (%52,5)'sinde idrar kültüründe kandida türleri üredi. Yoğun bakım hastalarının 61 (%31,3)'inin, klinikte yatmakta olan hastaların ise 16 (%26,2)'sının kan kültürlerinde kandida türleri izole edildi. *C. albicans*, hastanede tedavi gören hastalarda en sık üreyen kandida türü olarak saptandı. Yoğun bakım-

da yatan 195 hastanın 111 (%56,9)'inde *C. albicans* izole edildi. *C. tropicalis* (38 izolat), *C. parapsilosis* (25 izolat) ve *C. glabrata* (12 izolat), yoğun bakım hastalarında en sık üreyen diğer kandida türleri olarak belirlendi. Klinikte yatan 61 hastanın 36 (%59)'sında *C. albicans*, 9 (%14,8)'unda *C. kefyr*, 7 (%11,5)'sinde *C. tropicalis* izole edildi. Ayaktan tedavi gören 41 hastaya ait klinik örneklerin 30 (%73,2)'u vaje sürüntü örneği, 9 (%21,9)'u idrar, diğer ikisi kan ve yaraydı. *C. albicans*, ayaktan tedavi gören hastalarda da en sık (32 izolat, %78) üreyen etken olarak saptandı. *C. glabrata* (5 izolat), *C. krusei* (3 izolat) ve *C. tropicalis* (1 izolat) poliklinik hastalarında üreyen diğer etkenlerdi.

Tablo 1. Kandida türlerinin izole edildiği klinik örnekler dağılımı

Kandida türleri	Klinik Örnekler						Toplam n(%)
	İdrar(n)	Kan(n)	Vajen(n)	Yara(n)	Solunum(n)	Diğer(n)	
<i>C. albicans</i>	100	41	26	4	3	5	179(60,3)
<i>C. tropicalis</i>	30	12	0	2	2	0	46 (15,5)
<i>C. parapsilosis</i>	8	15	0	2	0	2	27 (9,1)
<i>C. glabrata</i>	11	2	5	1	0	0	19(6,4)
<i>C. kefyr</i>	9	1	0	1	1	1	13(4,4)
<i>C. lusitaniae</i>	3	4	0	0	0	0	7(2,3)
<i>C. krusei</i>	0	0	3	0	0	0	3 (1,0)
<i>C. utilis</i>	0	2	0	0	0	0	2(0,7)
<i>C. guilliermondii</i>	0	1	0	0	0	0	1 (0,3)
Toplam n(%)	161 (54,2)	78 (26,3)	34 (11,4)	10 (3,4)	6 (2,0)	8 (2,7)	297(100)

TARTIŞMA

Görülme sıklığı giderek artan ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kritik seyreden invaziv fungal enfeksiyonların tanısı klinik gözlem ve laboratuvar testlerine dayanmakla beraber kültür ve konvansiyonel tanımlama yöntemleri zaman alıcı ve karışıktır [7-9]. Son yıllarda bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının tanısında MALDI-TOF MS ile kolay, güvenilir ve hızlı sonuç alındığına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır [8,10,-12]. Kim ve ark., 2014'te yaptıkları çalışmada VITEK-2 ile *C. famata* olarak tanımlanan 26 *Candida spp.* izolatını tekrar MALDI-TOF MS yöntemi ile çalışarak gen sekans analizi ile doğrulamalarını yapmışlardır. Çalışmada, VITEK-2'nin *C. famata* olarak tanımladığı suşların gen sekans analizinde *C. guilliermondii* ile %100 homoloji gösterdiği, MALDI-TOF MS'in suşların 21'ini doğru tanımladığı, 4 izolatı ise 'kabul

edilebilir düzeyde' tanımlayamadığı belirtilmiştir [10]. Carolis ve ark., *Candida parapsilosis complex* (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*) ve *Lodderomyces elongisporus* izolatlarını MALDI-TOF MS ve amplification fragment-length polymorphism (AFLP) yöntemleri ile çalışmış; iki yöntemle de türlerin doğru tanımlandığını ve MALDI-TOF MS'in tür düzeyinde tanımlamasının güvenilir olduğunu belirtmişlerdir [11]. Lacroix C ve ark., [12] 8 farklı hastaneden topladıkları 1383 *Candida spp.* izolatını konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS metodu ile çalışmış; kütle spektrometre yönteminin güvenilir olduğunu belirterek konvansiyonel ve moleküler yöntemlere göre avantajları olduğuna vurgu yapmışlardır. Kandida türleri invaziv fungal enfeksiyonların olduğu kadar nozokomiyal ve dolaşım yolu enfeksiyonlarının da yaygın görülen etkenlerindendir [7,8,13]. Nitekim bir yıllık sürede hastanemizde, klinik örneklerden

izole edilen 297 maya mantarının 195 (%65,7)'i yoğun bakım ünitelerinde, 61(%20,5)'i kliniklerde olmak üzere %86,2'si hastanede tedavi gören hastalara aitti. Sarıgüzel ve ark., [14] 30 aylık kan kültür verilerini değerlendirdikleri bir çalışmada *Candida spp.* suşlarının 141 (%80,5)'ini yoğun bakım hastalarından, 29 (%16,5)'unu dahili servislerden ve 5 (%2,8)'ini cerrahi servislerden izole ettiklerini bildirmişlerdir. Öztürk ve ark.'nın [15] çalışmasında ise 36 izolatanın 18 (%50)'i yoğun bakım ünitelerinde, 7 (%19)'si genel cerrahi servisinde, 6 (%17)'sı diğer cerrahi birimlerde (beyin cerrahisi, ortopedi, çocuk cerrahisi, kalp-damar cerrahisi) ve 5 (%14)'i dahili birimlerde (enfeksiyon hastalıkları, nöroloji, gastroenteroloji) tedavi gören hastalardan izole edilmiştir. Ülkemizde kan dolaşımı enfeksiyon etkenleriyle ilgili çalışmalarda mantar türleri %3,3 ile %22 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir [16-18]. Hacettepe Üniversitesi'nde 2000-2011 yılları arasında pediatrik hastalardan alınan kan kültürleri incelenmiş; kontaminasyon sonucu görülebilen etkenler değerlendirme dışı bırakıldığında gram pozitif bakterilerin %36,7, gram negatif etkenlerin %41,3, mantarların ise %22,0 oranında ürettiği belirtilmiştir [16]. Üreyen mantarlar arasında *C. albicans* (%47,3) ile *C. parapsilosis* (%21,7) ilk ve ikinci sırada yer almıştır. Tür düzeyinde incelendiğinde kandida enfeksiyonlarının %50-70'inde *Candida albicans*'ın, %30-50' ini ise *albicans* dışı türlerin etken olduğu belirtilmiştir [8,13-15]. Çalışmamızda izolatlarımızın %60,3'nü *C. albicans*, %39,7'sini *albicans* dışı kandida türleri oluşturmuştur. Antifungal tedavi seçiminde etken kandida türünün belirlenmesi önem taşımaktadır. Örneğin, flukonazole karşı *C. krusei*'de doğal direnç, *C. glabrata*'da ise azalmış duyarlılık varken, *Candida lusitanae*'da diğer türlere nazaran amfoterisin B duyarlılığının az olduğu bildirilmiştir [14]. Kandida türlerinin tanımlanmasında MALDI TOF-MS'in yüksek performansı çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. Ferreira ve ark. [19] MALDI TOF-MS'in konvansiyonel yöntemlerle uyumluluğunu cins düzeyinde %100, tür düzeyinde de %99,2 olarak bildirmiş; MALDI TOF-MS'in geleneksel yöntemlerden daha hızlı, güvenilir ve ekonomik olduğunu vurgulamışlardır. Yaman ve ark. [20], toplam 281 *Candida spp.* izolatını geleneksel, moleküler, VITEK 2 otomatize sistemi ve MALDI TOF-MS ile çalışmış; MALDI TOF-MS'in kandida türlerini %100 doğru tanımladığını bildir-

mişlerdir. Çalışmada hasta materyallerinden izole ettiğimiz suşları geleneksel yöntemlerle tanımlama gereği duyulmamıştır. Sadece çimlenme borusu testi (ÇBT) ile *albicans* ve *albicans* dışı kandida ayırımına gidilmiştir. ÇBT pozitif izolatların tamamı (179 izolat, %60,3) MALDI-TOF MS ile *C. albicans* olarak tanımlanmıştır. *C. tropicalis* (%13,6) ve *C. parapsilosis* (%11,4), *C. albicans*'dan sonra en sık izole ettiğimiz diğer kandida türleridir. Bayram ve ark., [21] klinik örneklerden ürettikleri 112 *Candida spp.* izolatında *C. albicans* (56 izolat, %50), *C. parapsilosis* (27 izolat, %24) ve *C. kefyr* (12 izolat, %11)'i en sık üç tür olarak rapor etmişlerdir. Zer ve ark., [22] yoğun bakım hastalarına ait %54'ü idrar, %11'i kan ve %28'i trakeal aspirat olan örneklerden izole ettikleri *Candida spp.* suşlarında tür dağılımını; %56,09 *C. albicans*, %11,21 *C. tropicalis*, %10,24 *C. parapsilosis*, %5,83 *C. glabrata*, %4,39 *C. kefyr*, %3,41 *C. lusitanae*, %2,92 *C. famata*, %2,92 *C. krusei* ve %2,92 *C. guilliermondii* olarak belirtmişlerdir. Cömert ve ark. [23] ise yoğun bakım hastalarına ait, %58'i idrar, %7'si kan, %15'i solunum örneklerinden üretilen 320 maya mantarının tür dağılımlarını, %65,6 ile *C. albicans*, %11,3 ile *C. parapsilosis*, %8,8 ile *C. glabrata* ve %7,8 ile *C. tropicalis* olarak bildirmiştir. Çalışmamızda kandida türlerini en sık izole ettiğimiz klinik örnekler idrar (161 örnek, %54,2), kan (78 örnek, %26,3) ve vajen sürüntü (34 örnek, %11,4) örnekleriydi. Hastalarımızın yaş ortalaması 49,47 ±27,23 (0-97 yaş) olarak saptandı. Kandida üreyen tüm hastaların 173 (%58,2)'ü kadın, 124 (%41,8)'ü erkek hastalardan oluşmaktayken, invaziv örneklerde kandida üreyen toplam 84 hastanın 50 (%59,5)'si erkek, 34 (%40,5)'ü kadındı. Kandida enfeksiyonları her yaşta görülebilen ancak bağışıklığı baskılanmış ve hastanede yatan hastalarda ciddi sonuçlara neden olabilen enfeksiyonlardır.

SONUÇ

Candida albicans, %60,3 ile laboratuvarımızda en sık saptanan maya mantarı olmaya devam etmekte ancak diğer türler de (%39,7) önemli oranda enfeksiyona yol açmaktadır. Kültürde üreyen maya mantarlarının tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle birkaç günde, kütle spektrometresi ile dakikalar içinde gerçekleşmektedir. Özellikle uzun süre hastanede yatan, bağışıklığı baskılanmış

ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi alan hastalarda mantar enfeksiyonları ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Farklı antifungal direnç profillerine sahip kandida türlerinin kısa sürede tanımlanması bu hastaların tedavisine ciddi oranda katkı sağlar. Maya mantarları için rutin antifungal duyarlılık testi istenmemekle birlikte invaziv örneklerden izole edilen Candida türleri için duyarlılık testi çalışılması önerilmektedir. Bu çalışmanın dezavantajı, izole edilen türlerde antifungal duyarlılığın saptanmamış olmasıdır ancak tür düzeyinde erken tanımlamanın tedavi bazında önemli katkı sağladığını düşünmekteyiz.

18-22 Kasım 2015 Antalya, Ulusal Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:380-407.
- Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics identification of microorganisms and beyond. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;93:965-74.
- Yılmaz S, Duyan S, Artuk C, Diktaş H. Mikrobiyolojik Tanımlamada MALDI-TOF MS Uygulamaları TAF Preventive Medicine Bulletin 2014;13:421-6.
- Bizzini A, Durussel C, Bille J, et al. Performance of matrix-assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2010;48:1549-54.
- Van Veen SQ, Claas EC, Kuijper EJ. High throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2010;48:900-7.
- Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1614-9.
- Hancı SY, Derici YK, Şirin MC, et al. Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen kandida türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık. *Dicle Med J* 2015;42:438-44.
- Pulcrano G, Iula VD, Vollaro A, et al. Rapid and reliable MALDI-TOF mass spectrometry identification of Candida non-albicans isolates from bloodstream infections. *Journal of Microbiological Methods* 94;2013:262-66.
- Feyzioğlu B, Doğan M, Özdemir M, et al. Candida Türlerinin Tanımlanmasında Corn Meal Agar, Candida ID2 Kromojenik Besiyeri ve API 32 IDC Performansının Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg* 2014;30:43-5.
- Kim SH, Shin JH, HaMok J, et al. Misidentification of Candida guilliermondii as C. famata among Strains Isolated from Blood Cultures by the VITEK 2 System. *Bio Med Research International* 2014, Article ID 250408, 6 pages.
- Carolus E.D, Hensgens L.A.M, Vella A, et al. Identification and typing of the Candida parapsilosis complex: MALDI-TOF MS vs. AFLP. *Medical Mycology* 2014;52:123-30.
- Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of Candida species. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:153-58.
- Atalay MA, Sav H, Demir G, et al. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Amfoterisin B ve Flukonazole İn Vitro Duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg*. 2012;28:149-51.
- Sarıgüzel FM, Koç AN, Karagöz S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Maya Türlerinin Vitek 2 Sistemi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıkları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2015;12:261-8.
- Öztürk T, Özseven AG, Çetin ES, et al. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Suşlarının Tiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2013;14:17-22.
- Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 Yılları Arasında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar: 12 Yıllık Değerlendirme. *J Pediatr Inf* 2012;6:79-83.
- Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *TürkHij Den Biyol Derg* 2014:67.
- Yılmaz S, Gümrall R, Güney M, et al. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2013;55:247-52.
- Ferreira L, Juanes FS, Vega S, et al. Identification of fungal clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:193-7.
- Yaman G, Akyar I, Can S. Evaluation of the MALDI TOF-MS method for identification of Candida strains isolated from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 May;73:65-7.
- Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, et al. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması *Van Tıp Dergisi* 2012;19:177-81.
- Zer Y, Balci I, Meriç G. Identification and antifungal susceptibility of Candida isolated from intensive care unit patients. *New Microbiol* 2002;25:489-94.
- Comert F, Kulah C, Aktas E, et al. Identification of Candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2007;50:52-7.