

Araştırma Makalesi / Research Article

Koagülaz Negatif Stafilokok Vajen İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Sevda ER¹¹ Eczane Hizmetleri Programı, Yunus Emre Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anadolu Üniversitesi, 26470, Eskişehir, Türkiyee-posta: sevdaer@yaani.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8210-0915>

Geliş Tarihi: 25.05.2022

Kabul Tarihi: 23.11.2022

Öz

Koagülaz negatif stafilokoklar insan deri ve mukoz membranların florasında yer alan fırsatçı patojenlerdir. Hastane enfeksiyonlarının önemli etkenleri arasındadır. Çalışmada *koagülaz negatif Staphylococcus* vajen izolatları kullanılmıştır. İzolatlar, aerobik koşullarda, 37 °C 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Duyarlılık tespiti için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Besiyerinde 37 °C 'de 24 saat geliştirilmiş olan *Staphylococcus* izolatları Mc Farland 0,5 (10⁸ kob/mL) şeklinde ayarlanmış besiyerine ekilmiştir. Çalışmada, trimetoprim + sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, sefoksitin, siprofloksasin, penisilin G, klindamisin ve linezolid antibiyotikleri incelenmiştir. İzolatların en az penisilin G'ye en fazla ise trimetoprim + sülfametoksazole duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. İzolatlardan tamamı trimetoprim + sülfametoksazole duyarlıdır. Sadece iki izolatın penisilin G'ye duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bunların dışında 26 izolatın linezolide, 23 izolatın siprofloksasine, 22 izolatın gentamisine ve 21 izolatın eritromisine duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Literatürde özellikle vajen *Koagülaz negatif stafilokok* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları üzerine çok fazla çalışma yer almamaktadır. Ülkemizde de bu konuda bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu sebeple, yapılan çalışma literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler

Antibiyotik Duyarlılığı;
Koagülaz Negatif Staphylococcus; Vajina; izolat.

Antibiotic Susceptibility of Coagulase Negative Staphylococcus Vaginal Isolates

Abstract

Coagulase-negative staphylococci are opportunistic pathogens found in the flora of human skin and mucous membranes. It is among the important factors of hospital infections. Vaginal isolates of *coagulase negative Staphylococcus* were used in the study. The isolates were incubated for 24 hours at 37 °C under aerobic conditions. Disk diffusion method was used for sensitivity determination. *Staphylococcus* isolates grown in the medium at 37 °C for 24 hours were inoculated into the medium adjusted as Mc Farland 0.5 (10⁸ cfu/mL). In the study, antibiotics trimethoprim + sulfamethoxazole, gentamicin, erythromycin, cefoxitin, ciprofloxacin, penicillin G, clindamycin and linezolid were examined. It was found that the isolates showed the least sensitivity to penicillin G and the most sensitivity to trimethoprim + sulfamethoxazole. All isolates are sensitive to trimethoprim + sulfamethoxazole. Only two isolates were found to be susceptible to penicillin G. Apart from these, it was determined that 26 isolates were sensitive to linezolid, 23 isolates were sensitive to ciprofloxacin, 22 isolates were sensitive to gentamicin and 21 isolates were sensitive to erythromycin. In the literature, there are not many studies on the antibiotic susceptibility of especially vaginal *Coagulase negative staphylococcal* isolates. There is no study on this subject in our country. For this reason, the study will contribute to the literature.

Keywords

Antibiotic
Susceptibility;
Coagulase Negative Staphylococcus;
Vagina; Isolate

1. Giriş

Stafilokoklar Gram-pozitif, fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen, hareketsiz, katalaz-pozitif, bazı suşları fırsatçı patojen özelliği gösteren bakterilerdir. *Staphylococcus* cinsi içerisinde tanımlanmış 77 tür ve alttür mevcuttur. Stafilokok cinsi bakteriler, tavşan plazmasında koagülasyon yapabilmelerine bağlı olarak *Koagülaz-negatif Stafilokoklar* (KNS) ve *Koagülaz-pozitif Stafilokoklar* (KPS) olarak sınıflandırılmaktadır (Argemi *et al.* 2019). KNS'lerin ana ekolojik nişleri insan deri ve mukoz membranlarıdır. İnsan vücudunda *Staphylococcus epidermidis* başta olmak üzere, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. cohnii* gibi koagülaz negatif stafilokokların yer aldığı bildirilmiştir (Michels *et al.* 2021).

KNS'ler yeryüzündeki en yaygın üçüncü enfeksiyon ajanıdır. Protez kapak endokarditinde enfeksiyon ajanı olarak birinci sırada yer almaktadır. Bu durum, KNS'lerin klinik açıdan ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Peters *et al.* 2017). Bu bakteriler yabancı cisimlerin implantasyonu sırasındaki kontaminasyonları sonucu biyofilm oluşturmakta, konağın immün yanıtına ve antibiyotik tedavisine karşı koymaktadır (Büttner *et al.* 2015, Hetsa *et al.* 2018).

KNS'ler son zamanlarda özellikle intravasküler katater ve protez kaynaklı hastane enfeksiyonlarının ve hastane ilişkili bakteriyemi ve septisemilerin en büyük nedeni olarak yaşamı tehdit etmektedirler (Azharollah *et al.* 2021, Hebeisen *et al.* 2019). KNS'ler yenidoğan sepsislerinde de en yaygın görülen enfeksiyon ajanlarıdır (Qu *et al.* 2010).

KNS'ler yabancı cisim yüzeylerindeki biyofilm oluşumu sonucunda antibiyotiklere direnç geliştirmiştir. Bu sebeple modern tıpta büyük öneme sahiptirler (Peters *et al.* 2017). Penisilin-dirençli *Staphylococci* 1950'lerde gözlenmiş, *Staphylococci* enfeksiyonlarının tedavisinde metisilin ve türevleri tercih edilmiştir. Sonrasında metisiline de direnç rapor edilmiştir. Antibakteriyel tedavilerindeki ilerlemelere rağmen, stafilokok enfeksiyonları hala tedavileri güç olan ciddi enfeksiyonlardır. Günümüzde vankomisin-dirençli

stafilokoklar izole edilmiş, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığında azalma olduğu rapor edilmiştir (Koksal *et al.* 2009).

Ayrıca, KNS'lerin okzasilin direnci son zamanlarda giderek artış göstermiştir. Bu durum KNS enfeksiyonlarının tedavilerinde glikopeptid kullanım sıklığına yol açmıştır. Bunun bir sonucu olarak da 1990'lardan beri glikopeptid dirençli KNS'lerin sayısında dünya çapında bir artış olduğu bildirilmiştir (Ma *et al.* 2011).

Bulaşıcı hastalıklar genel olarak bakteriyel kökenlidir. Kültür olarak bilinen uygun büyüme ortamları kullanılarak bu mikroorganizmaları çoğaltmak mümkündür. Bu ortamlarda mikroorganizmalar üzerinde yapılan antimikrobiyal duyarlılık testleri hangi antimikrobiyal rejimin etkili olduğunu belirlemek için gerçekleştirilen bir laboratuvar prosedürüdür. Bu yolla bakterilerin direncini ve duyarlılığını belirlemek uygun tedavi rejimlerinin uygulanabilmesi için gerekli hale gelmiştir (Lagier *et al.* 2015).

Bu çalışmada, farklı türlere ait (*Staphylococcus haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. epidermidis*, *S. lentus*, *S. hominis ssp. hominis*, ve *S. caprae*) KNS izolatlarının trimetoprim + sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, sefoksitin, siprofloksasin, penisilin, klindamisin ve linezolid antibiyotiklerine olan duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Duyarlılığın belirlenmesinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

2. Materyal Ve Metot

2.1. Materyal

2.1.1. Çalışmada kullanılan bakteriler

Çalışmada, bir üniversitenin mikrobiyoloji laboratuvarı'nda yer alan koagülaz negatif *Staphylococcus* bakteri izolatları kullanılmıştır. -86°C 'de bulunan bakteriler, deneylerin öncesinde beyin-kalp infüzyonlu sv besiyerinde (Merck) 37 °C 'de 24 saat inkübasyona bırakılıp canlandırılarak deneylere alınmıştır.

Çalışmada Anadolu Üniversitesi Yunus Emre Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Mikrobiyoloji

Laboratuvarı stoklarında yer alan bakteri izolatları kullanılmıştır.

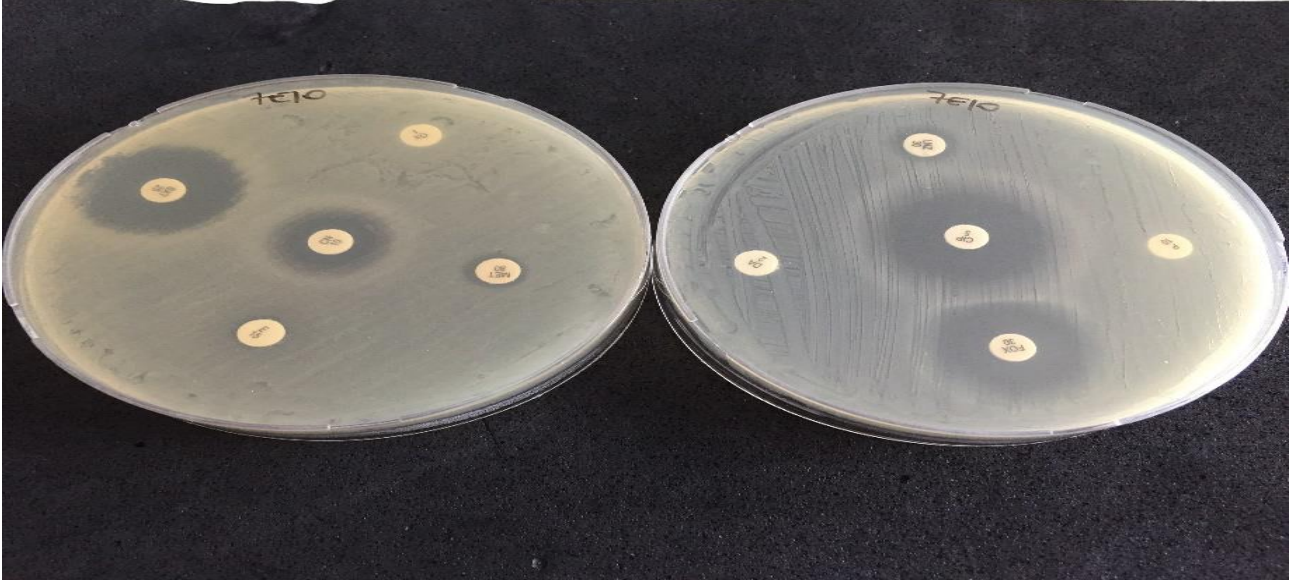
2.2. Yöntem

2.2.1. İzolatların geliştirilmesi

Koagülaz negatif *Staphylococcus* vajen izolatları, BHI agarlı besiyerlerinde aerobik koşullarda, 37 °C 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

2.2.2. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi

Koagülaz negatif *Staphylococcus* izolatlarının, antibiyotik duyarlılığını tespit etmek için disk difüzyon yönteminden yararlanılmıştır.



Şekil 1. Disk difüzyon yöntemi uygulanan petrilere ait görüntüler. Bazı koagülaz negatif stafilokok izolatları için antibiyotik duyarlılık sonuçları

Staphylococcus izolatları bu amaçla, BHI agarlı besiyerinde (Merck) 37°C 'de 24 saat gelişmeye bırakılmıştır. %0,85 tuz-su çözeltisinde 0,5 Mc Farland standardına uygun şekilde (10^8 kob/mL) ayarlanmıştır. Hazırlanan mikrobiyal süspansiyon Mueller Hinton agarlı besiyerinin (Fluka) bütün yüzeyine ekilmiştir. Bu işlemten sonra petrilere 15 dk kurutulmuştur. Sonrasında antibiyotik diskleri, petri üzerine bırakılmıştır. Çalışmada, trimetoprim + sülfametoksazol (1,25 µg + 23,75 µg /disk) (Bioanalyse), gentamisin (10 µg/disk) (Bioanalyse), eritromisin (15 µg/disk) (Bioanalyse), sefoksitin (30 µg/disk) (Bioanalyse), siprofloksasin (5 µg/disk) (Bioanalyse), penisilin G (10 IU/disk) (Bioanalyse), klindamisin (2 µg/disk) (Bioanalyse) ve linezolid (30 µg/disk) (Bioanalyse) antibiyotik diskleri

kullanılmıştır. Yerleştirilmeyi takiben petrilere 15 dk bekletilmiş, 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübe edilme işlemini takiben, disklerin etrafında meydana gelen zonların çapı ölçülmüştür. Deneysel, çift paralel şekilde yürütülmüştür (Şekil 1).

Antibiyotiklerin duyarlılık, dirençlilik tanımlamalarının yapılmasında CLSI M100-S28, 2018 dokümanı kullanılmıştır.

2.2.3. Etik

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesinin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etiği Kurulunun 11.04.2013 tarih ve 38 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

3. Bulgular

3.1. İzolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları

Çizelge 1'de KNS izolatlarının Kirby-Bauer metoduyla analiz edilen duyarlılık sonuçları verilmiştir. Çalışmada, trimetoprim +

sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, sefoksitin, siprofloksasin, penisilin G, klindamisin ve linezolid antibiyotikleri incelenmiştir.

Çizelge 1. KNS bakteri izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

izolat adı	izolat numarası	trimetoprim + sülfametoksazol	gentamisin	eritromisin	sefoksitin	siprofloksasin	penisilin	klindamisin	linezolid
<i>S. haemolyticus</i>	7M10	S	S	R	R	S	R	S	S
	7Ç2	S	R	R	R	I	R	R	R
	7N10	S	S	S	R	S	R	S	S
	7N3	S	S	R	R	S	R	S	S
	7M3	S	S	R	R	S	R	S	S
	7K10.1	S	R	I	R	I	R	R	S
	7B10	S	S	I	R	I	R	S	S
	7E5.1	S	S	I	R	S	R	S	S
	7Ç3	S	I	S	R	I	R	I	S
	7M7	S	R	I	R	I	R	R	S
	7M8	S	R	R	R	I	R	R	S
	7M9	S	I	R	S	S	R	R	R
	7E6.1	S	I	R	R	S	R	R	R
	7K7	S	I	R	R	S	R	R	R
	7E9.1	S	I	R	R	S	R	R	R
	7B3.1	S	R	R	R	I	R	R	R
	7M6	S	R	R	R	S	R	R	R
	7M5	S	R	I	R	S	R	R	S
7Ç6	S	I	R	R	S	R	R	R	
<i>S. lugdunensis</i>	11K3	S	S	S	S	S	S	S	S
	11N3	S	S	I	R	I	R	R	S
	11Ç7	S	R	I	R	S	R	R	S
	7Ç10	S	R	I	R	I	R	R	S
	11K2	S	R	I	R	R	S	I	S
	12B5.1	S	R	I	R	S	R	R	S
	11N2.1	S	R	I	R	I	R	R	S
	7Ç1.1	S	R	I	R	S	R	R	S
<i>S. epidermidis</i>	7Ç5.1	S	S	S	R	S	R	S	S
	12K2.1	S	R	I	R	I	R	R	S
	11K8	S	I	R	R	S	R	R	R
	7K9	S	S	R	R	R	R	R	R
	11Ç8	S	R	R	R	I	R	R	S
	7N5	S	I	R	R	I	R	R	R

	12N1	S	R	I	R	S	R	R	S
	7B5	S	I	I	R	I	R	R	S
S. lentus	11K1	S	R	I	R	I	R	R	S
	10M8	S	I	R	R	S	R	R	R
	10M1	S	R	R	R	S	R	R	R
	11N6	S	R	I	R	I	R	R	S
	S. hominis ssp. hominis	7 E10	S	I	R	S	S	R	R
S. caprae	11N4	S	S	R	S	S	R	R	R

(S: duyarlı, I: ılımlı, R: dirençli) (CLSI M100-S28, 2012).

Çalışma sonucunda 41 KNS vajen izolatının antibiyotiklere olan duyarlılıklarının birbirinden farklılık gösterdiği (41 izolat trimetoprim + sülfametoksazole, 10 izolat klindamisine, 4 izolat sefoksitine, 2 izolat penisilin G'ye duyarlık) gözlenmiştir. İzolatların en az penisilin G'ye, en fazla ise trimetoprim + sülfametoksazole duyarlılık gösterdiği bulunmuştur.

4. Tartışma

Çalışmamızda 41 KNS izolatının çeşitli antibiyotiklerine duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle test edilmiştir. 41 izolatın tamamı trimetoprim + sülfametoksazole, iki tanesinin de penisilin G'ye duyarlılık göstermiştir.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri antimikrobiyal rejimlerin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Bu testler daha büyük ölçekte de yapılabilir. Burada amaç, bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve önlenmesi ya da tedavi hizmetlerinin değerlendirilmesi olabilir. Son zamanlarda bakteri DNA'sındaki mutasyonlar artmıştır. Bu nedenle araştırmacılar antibiyotik direnci konusunu sıklıkla incelemektedir (Sawatzky *et al.* 2015).

Laboratuvarlarda, konuya ilişkin olarak birkaç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar disk difüzyonu ve minimum inhibitör konsantrasyon yöntemleridir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler için rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri yaygın olarak bulunmaktadır (Sawatzky *et al.* 2015).

KNS önceleri rutin laboratuvar testlerinde sadece cins düzeyinde tanımlanmıştır. Patojen olmadıkları

düşünülen bu bakteriler yapılan çalışmalarda hastane enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilmişler ve potansiyel patojen oldukları ortaya konmuştur (Chajęcka-Wierzchowska *et al.* 2015, Hetsa *et al.* 2018). KNS'ler, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla izole edilen önemli mikroorganizmalardır (Ma *et al.* 2011). İntravenöz kateterler, eklem protezleri, şantlar ve kalp kapakçıkları gibi implante edilen biyomalzemelerle ilişkili hastane kaynaklı enfeksiyonlar KNS kaynaklı önemli morbidite ve mortaliteye nedenleridir. Bunun yanında başta *S. epidermidis* olmak üzere yabancı cisim enfeksiyonlarının da en sık görülen nedenidir. KNS kaynaklı yabancı cisim enfeksiyonlarında en büyük problem, biyofilm oluşumu nedeniyle bu enfeksiyonların antibiyotik tedavisine direnç göstermeleridir (Harris *et al.* 2016).

KNS'ler direnç genlerinin önemli rezervuarlarından biridir (Chajęcka-Wierzchowska *et al.* 2015). Yapılan çalışmalarda bu bakterilerin antibiyotiklere olan duyarlılıklarının giderek düşüş gösterdiği ortaya konmuştur. Penisilin, oksasilin, siprofloksasin, klindamisin, eritromisin ve gentamisine dirençli izolatların sıklığının giderek arttığı bildirilmiştir (Becker *et al.* 2014).

Geary ve arkadaşları KNS'lerin beta laktam antibiyotiklerine dirençli olduklarını rapor etmiştir (Geary *et al.* 1997). Araştırmacılar orta kulak iltihabı olan bireylerden izole ettikleri KNS izolatlarının beta laktam grubu antibiyotikler olan penisilin, imipenem, seftriakson, sefalotin, seftazidim ve sefotaksime karşı dirençli olduklarını bildirmişlerdir (Akinjogunla, 2010). Çalışmada, KNS izolatlarının en

fazla penisiline direnç gösterdikleri (%95.12) ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. hominis* ve *S. capitis*'i içeren 214 KNS izolatının %91.6 sıklıkta penisiline dirençli oldukları bildirilmiştir (Manandhar *et al.* 2021). Bu sonuçların çalışmamızla elde edilen sonuçlarla paralel olduğu gözlenmiştir.

Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)'ne göre *S. lugdunensis* dışındaki KNS'lerde mecA-aracılı direncin belirlenmesinde sefoksitin difüzyon diski tercih edilmiştir. Sefoksitin, okzasilin direncinin belirlenmesinde belirleyici olarak kullanılmaktadır (Garza-González *et al.* 2010). Çalışmamızda da okzasilin direncinin belirlenmesinde sefoksitin antibiyotiği kullanılmıştır. İzolatların büyük kısmında (%90.24) bu antibiyotiğe karşı direnç gözlenmiştir.

Çalışmada 41 KNS izolatından %75.61'inin klindamisine, %46.9'unun gentamisine, %43.9'unun siprofloksasine, %36.59'unun linezolide dirençli olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, 90 KNS izolatından %75'inin klindamisine, %65.9'unun gentamisine, %59.1'inin siprofloksasine ve %22.7'sinin linezolide dirençli oldukları bildirilmiştir (Abbasi Montazeri *et al.* 2020). Bu veriler, çalışmamızdan elde edilen sonuçların diğer çalışmalardan elde edilenlerle uyumlu olduğunu göstermiştir.

5. Sonuç

Literatürde, özellikle vajen KNS izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları üzerine çok fazla çalışma yer almamaktadır. Ülkemizde de bu konuda bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu sebeple, yapılan çalışma literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

6. Kaynaklar

Abbasi Montazeri, E., Seyed-Mohammadi, S., Asarehzadegan Dezfuli, A., Khosravi, A. D., Dastoorpoor, M., Roointan, M., & Saki, M. (2020). Investigation of SCCmec types I-IV in clinical isolates of methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* in Ahvaz, Southwest Iran. *Bioscience Reports*, **40(5)**, BSR20200847.

Akinjogunla, O. J. (2010). Virulence Factors , Plasmid Profiling and Curing analysis of Multi- drug Resistant *Staphylococcus aureus* and Coagulase negative *Staphylococcus spp* . Virulence Factors , Plasmid Profiling and Curing analysis of Multi- drug Resistant *Staphylococcus aureus* a. *Journal of American Science*, **6(11)**, 1022–1033.

Argemi, X., Hansmann, Y., Prola, K., & Prévost, G. (2019). Coagulase-Negative *Staphylococci* Pathogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, **20(5)**, 2015.

Azharollah, F. H., Abdullah, M. F. F., Nawi, S. F. A. M., & Abdul-Aziz, A. (2021). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* isolated from commensals in healthy adults. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, **17**, 145–152.

Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-negative *Staphylococci*. *Clinical Microbiology Reviews*, **27(4)**, 870–926.

Büttner, H., Mack, D., & Rohde, H. (2015). Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **5**, 14.

Chajęcka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A., Nalepa, B., Sierpińska, M., & Łaniewska-Trokenheim, Ł. (2015). Coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS) isolated from ready-to-eat food of animal origin--phenotypic and genotypic antibiotic resistance. *Food Microbiology*, **46**, 222–226.

Garza-González, E., Morfín-Otero, R., Llaca-Díaz, J. M., & Rodríguez-Noriega, E. (2010). *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCC mec) in methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*. A review and the experience in a tertiary-care setting. *Epidemiology and Infection*, **138(5)**, 645–654.

Geary, C., Jordens, J. Z., Richardson, J. F., Hawcroft, D. M., & Mitchell, C. J. (1997). Epidemiological typing of coagulase-negative *Staphylococci* from nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology*, **46(3)**, 195–203.

Harris, L. G., Murray, S., Pascoe, B., Bray, J., Meric, G., Mageiros, L., Wilkinson, T. S., Jeeves, R., Rohde, H., Schwarz, S., de Lencastre, H., Miragaia, M., Rolo, J., Bowden, R., Jolley, K. A., Maiden, M. C. J., Mack, D., & Sheppard, S. K. (2016). Biofilm Morphotypes and Population Structure among *Staphylococcus epidermidis* from Commensal and Clinical Samples. *PloS One*, **11(3)**, e0151240.

- Hebeisen, U. P., Atkinson, A., Marschall, J., & Buetti, N. (2019). Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative *Staphylococci*: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **8**, 21.
- Hetsa, B. A., Kumar, A., & Ateba, C. N. (2018). Characterization of multiple antibiotic resistant clinical strains of *Staphylococcus* isolated from pregnant women vagina. *Folia Microbiologica*, **63(5)**, 607–617.
- Koksal, F., Yasar, H., & Samasti, M. (2009). Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative *Staphylococcus* strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiological Research*, **164(4)**, 404–410.
- Lagier, J.-C., Edouard, S., Pagnier, I., Mediannikov, O., Drancourt, M., & Raoult, D. (2015). Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, **28(1)**, 208–236.
- Ma, X. X., Wang, E. H., Liu, Y., & Luo, E. J. (2011). Antibiotic susceptibility of coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS): emergence of teicoplanin-non-susceptible CoNS strains with inducible resistance to vancomycin. *Journal of Medical Microbiology*, **60(Pt 11)**, 1661–1668.
- Manandhar, S., Singh, A., Varma, A., Pandey, S., & Shrivastava, N. (2021). Phenotypic and genotypic characterization of biofilm producing clinical coagulase negative *Staphylococci* from Nepal and their antibiotic susceptibility pattern. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **20(1)**, 41.
- Michels, R., Last, K., Becker, S. L., & Papan, C. (2021). Update on Coagulase-Negative *Staphylococci*-What the Clinician Should Know. *Microorganisms*, **9(4)**, 830.
- Peters, J., Price, J., & Llewelyn, M. (2017). *Staphylococcal* and *Streptococcal* infections. *Medicine*, **45(12)**, 727–734.
- Qu, Y., Daley, A. J., Istivan, T. S., Garland, S. M., & Deighton, M. A. (2010). Antibiotic susceptibility of coagulase-negative *Staphylococci* isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **9**, 16.
- Sawatzky, P., Liu, G., Dillon, J.-A. R., Allen, V., Lefebvre, B., Hoang, L., Tyrrell, G., Van Caesele, P., Levett, P., & Martin, I. (2015). Quality Assurance for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Neisseria gonorrhoeae* in Canada, 2003 to 2012. *Journal of Clinical Microbiology*, **53(11)**, 3646–3649.