

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Mustafa Sağlam¹

İbrahim Halil Kılıç²

Yasemin Zer³

Özet

S.aureus Gram pozitif, hareketsiz, koagülaz pozitif ve genellikle üzüm salkımı görünümü ile karakterize 0.5-1.5 μm çapında koklardır. İnsan vücudunun mikrobiyotasında kommensal olarak bulunabilmesine karşın *S.aureus*, akut ve yıkıcı hastalıklardan kronik ve tedavisi zor enfeksiyonlara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilen fırsatçı ve çok yönlü bir patojendir. *S.aureus* birçok bireyin nazofarinksinde kolonize olur, ancak bu kolonizasyon, kişiden kişiye değişen enfeksiyonların kaynağı olabilir. Deoksiribonükleaz, hiyalüronidaz, koagülaz ve lipaz gibi enzimleri sentezleyerek patojenitesini artırmaktadır. Enfekte ettiği konağın bağışıklık sistemini manipüle ederken kendinin hayatta kalmasını sağlayan ekzotoksinler gibi virülans faktörleri bulunmaktadır. Penisilinlere karşı direnç gelişiminden sonra yarı sentetik bir antibiyotik olan metisiline karşı da direnç geliştirerek, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmış ve hızla yayılmaya başlamıştır. MRSA izolatları, hastane kökenli (HA-MRSA) ya da toplum kökenli (CA-MRSA) olabilmekte ve birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirmeye devam etmektedir. MRSA'nın tanımlanmasında katalaz, koagülaz ve kültür gibi konvansiyonel yöntemler ve pulsed-field jel elektoforez (PFGE), random amplifiye polimorfik DNA (RAPD), multilokus sekans tiplemesi (MLST) ve Real Time PCR gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır. MRSA'nın evrimini, moleküler karakterizasyonunu ve epidemiyolojisini anlamak oluşabilecek bir salgın ihtimalini ortadan kaldırmak için yol gösterici olacaktır.

- 1 MSc. Bio. Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, msaglam_27@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0479-3250
- 2 Prof. Dr. Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, kilic@gantep.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0272-5131
- 3 Prof. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, yaseminzer@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9078-9900

1. Giriş

Staphylococcus aureus, Gram pozitif, hareketsiz, koagülaz pozitif kokoid şeklinde bir patojendir (Lee ve ark., 2018). *S. aureus*, sağlıklı bireylerin burun ve bağırsakları da dahil olmak üzere cilt ve mukoza gibi insan vücudunun bazı kısımlarında asemptomatik olarak bulup kommensal yaşam sürdürür (Lakhundi ve Zhang, 2018).

S. aureus'ün hücre duvarı, kapsüler polisakkarit (CP), hücre duvarı teikoik asit (WTA), lipoteikoik asit (LTA), peptidoglikan (PG) tabakalarını içeren hücre yüzey glikopolimerlerinden oluşmaktadır. WTA, *S. aureus* duvarında en fazla bulunmaktadır. Bakteriyofaj duyarlılığı, antimikrobiyal moleküllere direnç, biyofilm oluşumu ve konak etkileşiminde yer almaktadır (Guo ve ark., 2021). Peptidoglikan tabakanın N-asetilmuramik asit ünitesine veya sitoplazmik membran lipidlerine kovalent olarak bağlanmış fosfat içeren polimerlerdir (Washington ve ark., 2006).

S. aureus kanlı agar besiyerinde 18 ile 24 saatlik bir inkübasyonun ardından beyaz renkte koloniler oluştururken, bu koloniler zaman geçtikçe sarı-altın renkte görünüm vermeye başlar. Diğer stafilokoklardan ayırmanın en önemli yolu koagülaz testidir (Ryan ve ark., 2019).

S. aureus patojenitesini artırmak için deoksiribonükleaz, hiyalüronidaz, koagülaz ve lipaz enzimlerini sentezleyebilir ve konakçı içinde yayılabilir (Tam ve Torres, 2019). Penisilin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra penisiline dirençli, penisilinaz içeren *S. aureus* suşları tüm dünyaya yayılmaya başlamıştır (Otto, 2013). 1950'lerin sonlarında geliştirilen yarı sentetik bir antibiyotik olan metisiline karşı çok geçmeden direnç geliştirerek metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ortaya çıkmıştır (Jevons, 1961). MRSA, stafilokokal kaset kromozomu mec (SCCmec) adı verilen transpoze edilebilir bir elementin alınması yoluyla metisiline duyarlı *S. aureus*'ün (MSSA) çeşitli klonal soylarından gelişmiştir. Metisilin direncinden sorumlu olan 2.1 kb mecA geni, stafilokokal kaset kromozom mec adı verilen hareketli genetik element üzerinde bulunur (Ito ve ark., 2001). mecA penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a, PBP2) kodlar (Zhou ve ark., 2018). Bu durum flukloksasilin, sefalosporinler ve karbepenemler de dahil olmak üzere tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlar (Lindsay, 2013). MRSA hastane ortamındaki enfeksiyonların yaklaşık olarak yarısından sorumlu bir patojendir (Diekema ve ark., 2001). Ancak toplum kökenli enfeksiyonların en önemli nedenlerinin başında da gelmektedir (Saravolatz ve ark., 1982). 1990'ların ortalarında toplum kökenli (CA-MRSA) metisilin dirençli *S. aureus* izolatları ortaya çıkmış ve hastane kökenli (HA-MRSA) metisilin

dirençli *S. aureus* izolatlarına nazaran birden fazla β -laktam olmayan antimikrobiyallere karşı daha duyarlı kalabilmiştir (David ve Daum, 2017).

2. Enzimler ve Toksinler

S. aureus konakçıyı enfekte ettiğinde, kendisinin hayatta kalmasını sağlarken konağın bağışıklık tepkilerinin sekteye uğratan birçok farklı virülans faktörü üretir. Bu virülans faktörlerinin başında ekzotoksinler gelmektedir. Ekzotoksinler, sitotoksinler, süperantijenler ve sitotoksik enzimleri kapsamaktadır. Sitotoksinler, konakçı hücre zarına etki ederek hedef hücrenin parçalanmasına, süperantijenler ise yoğun sitokin üretimine aracılık ederek T ve B lenfositlerin proliferasyonunu tetikler (Tam ve Torres, 2019).

2.1. Enzimler

2.1.1. Katalaz

Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümünü sağlayan *S. aureus*, katalaz negatif olan Streptokoklardan bu sayede ayrılır (Riedel ve ark., 2019).

2.1.2. Koagülaz

S. aureus'ta koagülaz (Coa) ve von Willebrand faktör bağlayıcı protein (vWbp) adı verilen iki protrombin aktive edici protein aracılığı ile kanın pıhtılaşmasını indükleyebilmektedir. Coa pretrombin 2 birleşerek stafilotrombin adı verilen kompleksi oluşturur. Bu kompleks fibrinojeni çözünmeyen fibrine dönüştürür (Xiang ve ark., 2021; Kroh ve ark., 2019). *S. aureus* için patojenite ayırımında kullanılabilen ve bakteri tarafından üretilen koagülaz enzimi bakterinin dış yüzeyinde bir fibrin tabaka oluşturarak bakteriyi fagositozdan korur (Cengiz, 1999; Dündar ve Dündar Öztürk, 2008; Dmitriev ve ark., 2004).

2.1.3. Diğer Enzimler

S. aureus tarafından üretilen, fibrinolizin olarak da bilinen Stafilokinaz (SAK), plazminojenin dolaylı aktivatörü olarak görev yapan üçüncü nesil fibrinolitik bir enzimdir (Muttar ve Numan, 2022). Bu enzim sayesinde dokular arasında fibrin yapıyı parçalayarak yayılmasını sağlar (Dmitriev ve ark., 2004). Hyaluronidazlar, N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asitin tekrarlanan disakkarit birimlerinden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir polimer olan hyaluronik asidin (HA) β -1,4 glikosidik bağımlı parçalayan bakteriyel enzimlerdir. Bu nedenle hyaluronidazların hücreleri ve virülans faktörlerini dokuya yayma yeteneklerinden dolayı temel virülans faktörleri

olduğu gösterilmiştir (Ibberson ve ark., 2014). *S. aureus* lipazı (SAL), hücreler üzerinde sitopatik etki göstererek konakçını granülosit fonksiyonuna müdahale ederek bakterinin hayatta kalma özelliğini artırır (Tanaka ve ark., 2018). Termonükleaz enzimi ısıya dayanıklı, ekzonükleolitik ve endonükleolitik aktivite gösteren nükleaz enzimidir (Kloos, 1998).

2.2. Toksinler

Toksinler, bazı konakçı hücreleri parçalayabilir veya doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini değiştirebilirler. Ayrıca *S. aureus* proliferasyonunda bariz bir katkısı olan hücrelerarası bağlantıları bozabildikleri için kolonize organizmanın zayıf tepkisine yol açabilir (Oliveira ve ark., 2018). Toksinlerin membrana zarar veren toksinler, reseptörlere müdahale eden toksinler ve salgılanan enzimler olmak üzere üç kategorisi vardır (Zhang ve ark., 2017). *S. aureus*, enterotoksinler, toksik şok sendromu toksini 1 (TSST-1), ekfoliyatif toksinler (ET), hemolizinler, epidermal hücre farklılaşma inhibitörleri (EDIN) ve Panton-Valentine lökosidin'in (PVL) tümü patojeniteyi artıran hücre dışı protein toksinleri olarak tanımlanmıştır (Ahmad-Mansour ve ark., 2019).

3. Yaptığı Enfeksiyonlar

S. aureus, cilt enfeksiyonlarından ciddi doku enfeksiyonlarına ve hatta sepsise neden olabilen klinik açıdan önemli bir patojendir (Ahmad-Mansour ve ark., 2019). *S. aureus*'un tıbbi implantlara, konak dokuya bağlanmasında biyofilmin oluşumu, enfeksiyonun kronikleşmesine ve kalıcılığına neden olabilir (Lister ve Horswill, 2014). *S. aureus* deri enfeksiyonları, septisemi, pnömoni, apseler, impetigo, nekrotizan kateter kaynaklı endokardit, ateroskleroz ve osteomyelit gibi birçok hastalığa neden olabilir. (Zhou ve ark., 2018). Kan dolaşımında *S. aureus* varlığı, enfeksiyona karşı sistemik bir inflamatuvar yanıt olan sepsisin gelişmesine yol açabilir. İnflamatuvar yanıt, pro- ve anti- pıhtılaşma mekanizmasındaki dengeyi değiştirerek potansiyel olarak yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilir (Kwiecinski ve Horswill, 2022). Osteomyelit, kemikte meydana gelen enfeksiyonu olarak tanımlanır. Genelde çeşitli bakteri veya mantarlardan kaynaklanabilir. *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonların çoğunluğunu oluşturur. Ameliyat veya herhangi bir travma sonrası hematogen yolla veya altta yatan başka bir enfeksiyon kaynaklı olarak ortaya çıkabilir (Archer ve ark., 2011).

4. Laboratuvar Tanısı

4.1. Konvansiyonel Yöntemler

4.1.1. Gram Boyama

S. aureus genelde üzüüm salkımı görüntüsü veren 0.5-1.5 μm çapında, Gram pozitif koklardır (Cengiz, 1999).

4.1.2. Katalaz

Katalaz, hücrede meydana gelen metabolik olaylar sırasında ortaya çıkan hidrojen peroksite suya ve oksijene dismutasyonunda rol oynayan hem içeren bir enzimdir. Karakteristik yapılarına ve enzimolojik özelliklerine göre katalazlar ikiye ayrılırlar: tek işlevli, tipik katalazlar ve iki işlevli, katalaz-peroksidazlar. Çoğu bakteride, her iki katalaz türü de bulunmakta ve her enzimi kodlayan farklı bir gen tarafından kodlanır. Tek işlevli katalazlar, yaklaşık 220-350 kDa'luk bir moleküler kütleyle sahip proteinler olarak tanımlanmıştır ve normalde her biri bir (proto-) hem grubu içeren dört özdeş alt birimden oluşur. *S. aureus*'larda enzimatik düzeyi yüksek aktiviteye sahip ve yaklaşık olarak 60 kDa'luk molekül ağırlığa sahip dört özdeş alt birimden oluşan katalaz enzimi tanımlanmıştır (Sanz ve ark., 2000).

Katalaz testi, *S. aureus* ve çoğu stafilokoklar için karakteristik olması nedeniyle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan bir testtir. Stafilokokal katalaz, makrofajlar tarafından üretilen oksijen radikallerine direnmesine izin veren önemli bir virülans faktörüdür (Corrente ve ark., 2013).

4.1.3. Koagülaz

S. aureus, koagülaz (Coa) ve von Willebrand faktör bağlayıcı protein (vWbp) adı verilen ve pıhtılaşmayı destekleyen iki protein salgılar. Coa, farklı suşlar arasında uzunluğu değişkenlik göstermesine rağmen yaklaşık 670 aminoasitten oluşan bir proteindir. Protrombinin β -zincirinin C terminaline bağlanan α -helikal D1-D2 alanlarına Coa'nın 282 aminoasitlik N-terminali bağlanır. Fibrinojen ve protrombin ile etkileşiminin bir sonucu olarak Coa, çözünür fibrinojen, plazma veya kanın pıhtılaşmasına aracılık eder. vWbp, Coa'nın D1-D2 alanlarındaki homolojiyi paylaşmakta olup protrombin ve fibrinojeni bağlar. Ancak Coa'dan daha düşük bir afiniteye sahiptir (McAdow ve ark., 2012). Koagülaz testleri rutin laboratuvarlarda ya slayt koagülaz (SCT) ya da tüp koagülaz (TCT) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir (Kateete ve ark., 2010).

4.1.4. Kültür

MRSA izolatlarında mecA geninin belirlenmesi standart olarak kabul edilmekte ancak maliyetli olması nedeniyle metisilin heterojen ekspresyonu ve duyalılıklarını araştırabilmek için Muller Hinton agar ve %5 kanla takviye edilmiş agar Ulusal Klinik Laboratuvarlar komitesi (NCCLS) tarafından önerilmektedir (Monsen ve ark., 2003).

4.1.5. Mannitol hidrolizi

Mannitol-1-fosfat dehidrojenaz (MIPDH), *S. aureus*'ta mannitol metabolizmasının en önemli enzimidir. Bu enzim herhangi bir enfeksiyonda bakteriyel sağ kalım için gereklidir (Nguyen ve ark., 2019). *S. aureus*'ların birçok izolatu mannitolü fermente edebildiğinden dolayı mannitol salt agar'da karakteristik altın sarısı koloniler oluştururlar (Tigabu ve Getaneh, 2021).

4.1.6. Termostabil nükleaz

Termostabil nükleazın *S. aureus*'a özgü önemli bir patojenik faktör olduğu bilinmektedir (Tang ve ark., 2008). *S. aureus*'ta nuc1 ve nuc2 adı verilen iki farklı termostabil nükleaz olduğu bulunmuştur (Hu ve ark., 2012).

4.2. Moleküler Yöntemler

S. aureus izolatlarda moleküler tiplenenin, suş düzeyinde fenotipik ve genotipik varyasyonları hakkında bilgi sağlamak için uygun bir yöntem olduğuna inanılmaktadır. Ampirik biyokimyasal testlere ek olarak, *S. aureus* izolatlarının epidemiyolojisini ve patojenitesini anlayabilmek için pulsed-field jel elektroforez (PFGE), random amplifiye polimorfik DNA (RAPD), multilokus sekans tiplemesi (MLST), real time PCR veya spa tiplemesi gibi çeşitli moleküler tiplendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Zloch ve ark., 2020). *S. aureus* izolatlarının tiplendirilmesinde multilokus sekans tiplendirme (MLST) ve spa tiplendirme sekans moleküler yöntemleri temel alınmaktadır. Çekirdek genom multilokus sekans tiplendirme (cgMLST) ve tam genom multilokus sekans tiplendirme (wgMLST) binlerce lokus gen arasında yüzlerce varyasyonu karşılaştırabilir (Dufkova ve ark., 2022).

SCCmec tiplemesi, izolatların HA-MRSA ve CA-MRSA olarak sınıflandırılmasının da temelini oluşturmuştur. Uluslararası Stafilokokkal Kaset Kromozom Elementleri Çalışma grubuna göre SCCmec tipleri I-XIV olarak tiplendirilmektedir (Zuo ve ark., 2021). Karakteristik olarak, HA-MRSA izolatlarının β -laktam olmayan antibiyotiklere direnç için kodlayan genler dahil olmak üzere daha büyük SCCmec tipleri I, II ve III'ü taşıdığı, CA-

MRSA izolatlarının ise SCC mec tip IV ve daha küçük olan, mec A dışında herhangi bir direnç geni taşımayan SCCmec tip V taşıdığı bulunmuştur (Pantosti ve ark., 2007). Son on yılda, Hindistan dahil farklı ülkelerden ayrı ayrı izolatlarda SCCmec tiplerinin birden fazla veya bir kombinasyonunun varlığına ilişkin raporlar literatürde görünmeye başlanmıştır (Bhutia ve ark., 2015; Saravanan ve ark., 2014).

5. Sonuç ve Öneriler

MRSA enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle direnç gelişiminin ortaya çıkmasına sebep olan mec gen tipleri ve antibiyotik direnç mekanizmalarının tespiti tedavi protokollerini oluşturulmasında önemli bir etkiye sahiptir. MRSA'nın evrimini, moleküler karakterizasyonunu ve epidemiyolojisini anlamak oluşabilecek bir salgın ihtimalini ortadan kaldırmak için yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

- Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P., & Molle, V. (2021). Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*, 13(10), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>
- Archer, N. K., Mazaitis, M. J., Costerton, J. W., Leid, J. G., Powers, M. E., & Shirtliff, M. E. (2011). Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*, 2(5), 445–459. <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17724>
- Bhutia, K. O., Singh, T. S. K., Adhikari, L., & Biswas, S. (2015). Molecular characterization of community- & hospital-acquired methicillin-resistant & methicillin-sensitive Staphylococcus aureus isolates in Sikkim. *The Indian Journal of Medical Research*, 142(3), 330.
- Cengiz, A.T. (1999). “Staphylococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji”, Şemsettin Ustaçelebi (Ed.), Güneş Kitapevi, Ankara, 339-348
- Corrente, M., Ventrella, G., Greco, M. E., Martella, V., Parisi, A., & Buonavoglia, D. (2013). Characterisation of a catalase-negative methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a dog. *Veterinary microbiology*, 167(3-4), 734–736. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.09.020>
- David, M. Z., & Daum, R. S. (2017). Treatment of Staphylococcus aureus Infections. *Current topics in microbiology and immunology*, 409, 325–383. https://doi.org/10.1007/82_2017_42
- Diekema, D. J., Pfaller, M. A., Schmitz, F. J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R. N., Beach, M., & SENTRY Participants Group (2001). Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32 Suppl 2, S114–S132. <https://doi.org/10.1086/320184>
- Dmitriev, B. A., Toukach, F. V., Holst, O., Rietschel, E. T., & Ehlers, S. (2004). Tertiary structure of Staphylococcus aureus cell wall murein. *Journal of bacteriology*, 186(21), 7141-7148. <https://doi.org/10.1128/JB.186.21.7141-7148.2004>
- Dufkova, K., Bezdicek, M., Cuprova, K., Pantuckova, D., Nykrynova, M., Brhelova, E., Kocmanova, I., Hodova, S., Hanslianova, M., Juren, T., Lipovy, B., Mayer, J., & Lengerova, M. (2022). Sequencing Independent Molecular Typing of Staphylococcus aureus Isolates: Approach for Infection Control and Clonal Characterization. *Microbiology spectrum*, 10(1), e0181721. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01817-21>

- Dündar, V., Dündar Öztürk, D. (2008). “Stafilokok Enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi”, Topçu AW. Söyletir G. Doğanay M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2065-2077
- Guo, Y., Pfahler, N. M., Völpel, S. L., & Stehle, T. (2021). Cell wall glycosylation in *Staphylococcus aureus*: targeting the tar glycosyltransferases. *Current opinion in structural biology*, 68, 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2021.01.003>
- Hu, Y., Xie, Y., Tang, J., & Shi, X. (2012). Comparative expression analysis of two thermostable nuclease genes in *Staphylococcus aureus*. *Foodborne pathogens and disease*, 9(3), 265–271. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1033>
- Ibberson, C. B., Jones, C. L., Singh, S., Wise, M. C., Hart, M. E., Zurawski, D. V., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* hyaluronidase is a CodY-regulated virulence factor. *Infection and immunity*, 82(10), 4253–4264. <https://doi.org/10.1128/IAI.01710-14>
- Ito, T., Katayama, Y., Asada, K., Mori, N., Tsutsumimoto, K., Tiensasitorn, C., & Hiramatsu, K. (2001). Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1323-1336.
- Jevons, M. P. (1961). “Celbenin”-resistant staphylococci. *British medical journal*, 1(5219), 124.
- Kateete, D. P., Kimani, C. N., Katabazi, F. A., Okeng, A., Okec, M. S., Nanteza, A., Joloba, M. L., & Najjuka, F. C. (2010). Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-23>
- Kloos, WE. (1998). “*Staphylococcus*, Microbiology and microbial infections”, Collier L, Balcows A, Sussman M (eds). Oxford University Press, New York, 577-632.
- Kroh, H. K., Panizzi, P., & Bock, P. E. (2009). Von Willebrand factor-binding protein is a hysteretic conformational activator of prothrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(19), 7786–7791. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811750106>
- Kwieceński, J. M., & Horswill, A. R. (2020). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Current opinion in microbiology*, 53, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>

- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Lindsay J. A. (2013). Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics?. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 303(6-7), 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.005>
- Lister, J. L., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 178. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00178>
- McAdow, M., Missiakas, D. M., & Schneewind, O. (2012). *Staphylococcus aureus* secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections. *Journal of innate immunity*, 4(2), 141–148. <https://doi.org/10.1159/000333447>
- Monsen, T., Persson, S., Edebro, H., Granström, S., & Wiström, J. (2003). Mueller-Hinton agar is superior to PDM blood agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 9(1), 61–64. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00462.x>
- Muttar, A., & Numan, I. T. (2022). Cloning & expression of SAK enzyme from *Staphylococcus aureus* in *E. coli* BL21-CodonPlus. *Journal of medicine and life*, 15(6), 768–771. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0335>
- Nguyen, T., Kim, T., Ta, H. M., Yeo, W. S., Choi, J., Mizar, P., Lee, S. S., Bae, T., Chaurasia, A. K., & Kim, K. K. (2019). Targeting Mannitol Metabolism as an Alternative Antimicrobial Strategy Based on the Structure-Function Study of Mannitol-1-Phosphate Dehydrogenase in *Staphylococcus aureus*. *mBio*, 10(4), e02660-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02660-18>
- Oliveira, D., Borges, A., & Simões, M. (2018). *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*, 10(6), 252. <https://doi.org/10.3390/toxins10060252>
- Otto, M. (2013). Community-associated MRSA: what makes them special?. *International journal of medical microbiology: IJMM*, 303(6-7), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.007>
- Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, *Future Microbiol*, 2:323 334
- Riedel, S., Morse, S.A., Mietzner, T., Miller, S. (2019). The *Staphylococci*. In., Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology*. 28th Edition. Lange. McGraw-Hill Education. 205-214.

- Ryan, K.J., Ahmad, N., Alspaugh, J.A., Drew, W.L., Lagunoff, M., Pottinger, P., Reller, L.B., Reller, M.E., Sterling, C.R., Weissman, S. (2019). “Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji”, Hipokrat Yayınevi, 2019, ISBN: 978-605-9160-96-4, Ankara, 7. Baskı, 459-472.
- Sanz, R., Mari N, I., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Orden, J. A., Cid, D., Diez, R. M., Silhadi, K. S., Amils, R., & de la Fuente, R. (2000). Catalase deficiency in *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* is associated with natural loss-of-function mutations within the structural gene. *Microbiology (Reading, England)*, 146 (Pt 2), 465–475. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-2-465>
- Saravanan, M., Dass, B. S., Abirami, S. B., Suriakumar, J. K., & Krishnan, P. (2014). Prevalence of SCCmec types among Methicillin resistant Coagulase negative Staphylococci isolated from HIV patients in Chennai, South India. *BMC Infectious Diseases*, 14(3), 1-1.
- Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., & Fisher, E. (1982). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Annals of internal medicine*, 96(1), 11–16. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-96-1-11>
- Tam, K., Torres, V.J. (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. PMID: 30873936; PMCID: PMC6422052.
- Tanaka, M., Kamitani, S., & Kitadokoro, K. (2018). *Staphylococcus aureus* lipase: purification, kinetic characterization, crystallization and crystallographic study. *Acta crystallographica. Section E, Structural biology communications*, 74(Pt 9), 567–570. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18010506>
- Tang, J., Zhou, R., Shi, X., Kang, M., Wang, H., & Chen, H. (2008). Two thermostable nucleases coexisted in *Staphylococcus aureus*: evidence from mutagenesis and in vitro expression. *FEMS microbiology letters*, 284(2), 176–183. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01194.x>
- Tigabu, A., & Getaneh, A. (2021). *Staphylococcus aureus*, ESCAPE Bacteria Challenging Current Health Care and Community Settings: a Literature Review. *Clinical laboratory*, 67(7), 10.7754/Clin.Lab.2020.200930. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200930>
- Washington, C.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Koneman, E.W., Procop, G.V., Schreckenberger, P.C., Woods, G.L. (2006). “Gram-positive cocci”, Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, chapter 12, 623-671.
- Xiang, H., Yang, P., Wang, L., Li, J., Wang, T., Xue, J., Wang, D., & Ma, H. (2021). Isovitexin Is a Direct Inhibitor of *Staphylococcus aureus* Coa-

- gulase. *Journal of microbiology and biotechnology*, 31(10), 1350–1357. <https://doi.org/10.4014/jmb.2105.05013>
- Zhang, X., Hu, X., & Rao, X. (2017). Apoptosis induced by *Staphylococcus aureus* toxins. *Microbiological research*, 205, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.08.006>
- Zhou, K., Li, C., Chen, D., Pan, Y., Tao, Y., Qu, W., Liu, Z., Wang, X., & Xie, S. (2018). A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus*. *International journal of nanomedicine*, 13, 7333–7347. <https://doi.org/10.2147/IJN.S169935>
- Złoch, M., Pomastowski, P., Maślak, E., Monedeiro, F., & Buszewski, B. (2020). Study on Molecular Profiles of *Staphylococcus aureus* Strains: Spectrometric Approach. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 4894. <https://doi.org/10.3390/molecules25214894>
- Zuo, H., Uehara, Y., Lu, Y., Sasaki, T., & Hiramatsu, K. (2021). Genetic and phenotypic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Japanese inpatients in the early 1980s. *Scientific reports*, 11(1), 5447. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84481-6>