

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Önemi

Barışhan Doğan¹, Mücahit Palaz¹, Müjgan İzgür¹

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 03.05.2018, Kabul Tarihi / Accepted: 06.07.2018

Özet: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), antimikrobiyallere karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları sayesinde dikkatleri üzerine çekerek günümüzde çok önemli bir konuma sahip olmuştur. Stafilocoklar, insanlarda ve hayvanlarda normal mikrobiyota etkeni olarak bulunmasının yanı sıra patojen, humanoz, zoonoz karakterli enfeksiyonlar başta olmak üzere lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olan piyojenik karakterli etkenlerdir. Hazırlanan bu derleme ile MRSA'nın önemine dikkat çekmek, bilinçli antibiyotik kullanımına vurgu yapmak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: MRSA, Metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*.

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and Importance

Abstract: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has a very important position today by drawing attention to its resistance mechanisms developed against antimicrobials. Staphylococci have a pyogenic character that causes local and systemic infections, particularly pathogenic, humanotic, zoonotic infections, as well as normal microbiota effects in humans and animals. With this review, it is aimed to draw attention to the importance of MRSA and to emphasize the use of conscious antibiotics.

Key words: MRSA, Methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*.

Giriş

Staphylococcus aureus'lar ölümcül tehlikeye sahip mikroorganizmalar olarak geçtiğimiz yüzyıl boyunca tıbbi bilimler alanında oldukça önemli yer bulmuştur. Stafilocoklar ilk kez 1881 yılında İskoçya'lı cerrah ve bakteriyolog Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır. Etkenin o dönemde çok ağır klinik tabloyla seyreden, tedavisi oldukça zor, ölümcül karakterde enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir [35]. *S. aureus*'larda bildirilen ilk antibiyotik direnci 1920'li yılların sonuna doğru yaygın klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamıştır. 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilini bulmasından sonra 1940 yılında Forey ve Chain tarafından penisilinin üretiminin başarılması ile stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir [8]. Ancak penisilinin yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmesiyle birlikte yaklaşık dört yıl içerisinde penisiline dirençli (beta-laktamaz enzimi sentezleyen) *S. aureus* suşlarının varlığı açıklanmıştır. Stafilocoklarda beta-laktamaz (penisilinaz) sentezlenmesi ilk olarak 1944'te Kirby tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren *S. aureus* suşlarında penisilin direnci giderek art-

mış, 1951 yılında çoklu dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı bildirilmiştir [30].

Penisiline karşı oluşan direnç problemine 1959 yılında beta-laktamaz enzimine dayanıklı, semisentetik (yarı sentetik) bir penisilin olan metisilin ile çözüm bulunmuştur [41]. 1960 yılında metisilinin ve daha sonra da penisilinaza (beta-laktamaz) dirençli diğer penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Metisilinin çok yaygın ve özensiz kullanımı ile bulunan bu çözüm de uzun sürmemiş, kısa bir süre sonra SCCmec (SCC, Staphylococcal Cassette Chromosome; mec, metisilin direncine neden olan genetik eleman) klonlarının kazanılmasıyla *S. aureus* suşlarında çoklu antibiyotik direnç problemi ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1961 yılında İngiltere'de Jevons tarafından metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatları tanımlanmıştır [24].

MRSA'da direnç probleminin artması ile birlikte dünya genelinde başta nozokomiyal yani hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HA-MRSA-Hospital Acquired MRSA) olmak üzere, toplumsal kaynaklı (CA-MRSA-Community Acquired MRSA) ve hay-

vansal kaynaklı (LA-MRSA-Livestock Acquired MRSA) enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. HA-MRSA yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonların en önemli nedenleri arasında gösterilmektedir [9, 33].

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler ise vankomisin ve teikoplanindir. Bunların yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de kullanılmaya başlamıştır. Buna rağmen stafilocoklarda görülen hızlı direnç gelişimi her iki yeni antibiyotiğe karşı da ortaya çıkmıştır. 1996 yılında VISA (Vancomycin Intermediate *S. aureus*) izolatları ve 2002 yılında da VRSA (Vancomycin Resistant *S. aureus*) izolatları görülmeye başlanmıştır. Linezolid ilk kez 2000 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan yaklaşık bir yıl gibi çok kısa bir süre sonra ilk linezolid dirençli MRSA izolatı tanımlanmıştır. Daha sonra benzer bir şekilde, daptomisin ilk kez 2003 yılında klinik kullanıma girmiş ve kullanıma girdikten iki yıl sonra daptomisin dirençli MRSA izolatları tanımlanmıştır [43].

Stafilokoklarda Metisilin Direnç Mekanizmaları

Metisilin, beta-laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve klinik kullanıma ilk giren antibiyotiktir [24]. Metisilin direnci, beta-laktamaz enzimiyle hidrolize olmayan beta-laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı gözlemlenen direnç olarak adlandırılır. Metisilin direnci, aynı zamanda intrinsik direnç yoluyla yani antibiyotiği inaktive eden faktörün beta-laktamaz enzimiyle değil, kromozomal yolla meydana geldiği bilinir [6].

S. aureus'ta metisilin direnci, penisilnaz (beta-laktamaz) üretiminden farklı bir mekanizma olan "Penisilin Bağlayan Protein" (PBP)'ler ile gerçekleşmektedir. PBP'ler, peptidoglikan öncüllerini yapılmakta olan hücre duvarına taşımak ve bağlamakla görevlidir. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'larda, beş adet "Penisilin Bağlayan Protein" (PBP) bulunurken, MRSA'larda bunlara ek olarak PBP2 ya da PBP2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir [16]. PBP2/2a, diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük affinite göstermektedir. Dolayısıyla, beta-laktam

grubu antibiyotik varlığında, yüksek affinite gösteren PBP'lerin fonksiyonunu görerek peptidoglikan sentezini sürdürebilme yeteneğine sahip olan tek transpeptidazdır [14, 25].

Duyarlı stafilocok izolatlarında beta-laktamlar, duvar prekürsörleri ile yarışarak enzimin aktif bölgesine bağlanıp, bu transpeptidasyon basamağını inhibe ederler. Ancak, doğal prekürsörden farklı olarak, bu bağlanmanın geriye dönüşlü olmaması nedeni ile PBP aktivitesi kalıcı olarak bloke edilir ve bakteriyel ölüm gerçekleşir. Bakteri duvarındaki peptidoglikanın çapraz bağlanmasını sağlayan diğer PBP'ler beta-laktamlar varlığında inaktive olurken, PBP2/2a beta-laktamlara karşı düşük affiniteye sahip olduğundan, inaktive olmuş PBP'lerin yerine geçer ve varlığında hücre duvarı peptidoglikan sentezi tamamlanır [14, 25]. Bu proteinlerin bir kısmı iki fonksiyonlu olup hem transglükosidaz hem de transpeptidaz aktivitesine sahiptir [20]. *S. aureus*, bir adet iki fonksiyonlu PBP2 ve tek fonksiyonlu PBP1, PBP3 ve PBP4 olmak üzere üç adet PBP'ye sahiptir [25]. MRSA'da temel direnç mekanizması, beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı düşük affiniteye sahip yeni bir penisilin bağlayan protein olan PBP2/2a sentezine dayanmaktadır [6, 29].

PBP'leri *mecA* ve *mecC* olarak adlandırılan genler kodlamaktadır ve bu genler bakteri kromozomunda *SCCmec* kasetleri üzerinde yer almaktadır. MRSA'lar bu gene sahipken MSSA'larda bu gen bulunmamaktadır. *SCCmec* kasetlerinin büyüklükleri 20 kb'dan 68 kb'a kadar değişkenlik gösteren 11 tipi (Tip I-XI) bulunmaktadır [1, 2, 39]. Tip I, IV ve V, sadece yapısal ve regülatör genler ile rekombinaz genlerini içerir. Bu alt tiplerde, transpozon elemanları ve beta-laktam antibiyotik dışındaki antibiyotiklere dirençten sorumlu olan genler bulunmamaktadır. HA-MRSA'lar *SCCmec* kasetleri üzerinde alt tip I, II ve III'ü içerirken, CA-MRSA'lar *SCCmec* kasetleri üzerinde alt tip IV ve V'i içermektedir [1, 2, 20].

MRSA'larda *mecA* geninin varlığı ile ortaya çıkan bu direnç, fenotipik laboratuvar testlerinde homojen direnç ve heterojen direnç olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Homojen direnç, koloniyi oluşturan tüm *S. aureus*'ların *mecA* genine sahip olması ve tamamında da bu genin aktif olması durumudur. Oluşan yüksek direncin çevresel faktörlerle ilişkisi bulunmamaktadır [36]. *mecA*

geninin tamamında aktif olması durumunda ortaya çıkan fenotipik direnç yüksek düzeydedir. Homojen dirençte bakterilerin tamamı yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar [6, 18]. MRSA'larda görülen bu yüksek direnç yakın geçmişe kadar nadiren görülmekteyken günümüzde oldukça fazla rastlanmaktadır. Heterojen direnç, koloniyi oluşturan tüm *S. aureus* suşlarının *mecA* genini taşımalarına rağmen yüksek direncin 10^6 - 10^8 bakteriden birinde belirlenebilmesi olarak tanımlanmaktadır ve izolasyon uygulamaları sırasında en sık karşılaşılan direnç şeklidir [19, 20]. Heterojen direnç gösteren MRSA'larda, stafilkokların çoğunluğu (%99) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg/mL) duyarlı iken, 10^2 - 10^8 stafilkoktan biri yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥ 50 µg/mL) direnç göstermektedir [6, 7].

Heterojen direnç gösteren MRSA suşları, NaCl veya sukrozlu besiyeri kullanılması, düşük derecede inkübasyon gibi bazı özel kültür koşullarının sağlanması durumunda homojen direnç gösterir hale gelmektedir. Değişik kültür koşullarına göre direncin ortaya konulmasında meydana gelen bu değişiklik geçicidir ve tamamen fenotiptir [6]. Homojen direncin ortaya çıkmasını arttıran bazı koşulların bakteri otolizisindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [5, 7, 23]. *S. aureus* suşlarında dirençten sorumlu geni taşımalarına rağmen heterojen direncin görülme nedeninin, *mecA* geninin fonksiyonunu kontrol ettiği düşünülen *fem* (factors essential for the expression of methicillin resistance) faktörü olarak tanımlanmış genlerden ileri geldiği bilinmektedir. Heterojen direncin gelişiminde *fem A* ve *fem X* kontrol genlerinden bir veya birkaçının *mecA* geninin ekspresyonunu inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir [6, 23].

MRSA suşlarında olduğu gibi MSSA suşlarında da *fem* faktörleri bulunabilmektedir [4, 10, 19]. *fem* faktörünün yanı sıra *mecRI-mecI* sistemi yer almaktadır. *mecA* geni, *mecRI* ve *mecI* olmak üzere iki regülatör gen ile kontrol edilmektedir. *mecRI* ve *mecI* genleri beta-laktamaz geninin regülatör genleri olan *blaRI* ve *blaI* ile yapı, fonksiyon ve regülasyon mekanizması açısından benzerlik göstermektedir [28]. *BlaI*, *blaI* geni tarafından kodlanan, beta-laktamaz geninin transkripsiyonunu inhibe eden bir proteindir. *BlaRI* ise *blaRI* geni tarafından

kodlanır ve beta-laktamaz varlığında beta-laktamaz gen transkripsiyonunu sağlar. *mecI* ve *mecRI*, *mecA* için aynı düzenleyici rolü oynar. *mecI*, *mecA*'yı baskılayan bir protein, *mecRI* ise sinyal uyarıcı bir protein kodlar [27, 28].

Fenotipik direnci ortaya çıkaran diğer durum ise beta-laktamaz plazmidi olarak bilinmektedir. Beta-laktamaz enzim yapımı *blaZ* geni tarafından kodlanır. Antirepresör olan *blaRI* ve represör olan *blaI* olmak üzere iki gen tarafından kontrol edilir. Ortamdaki beta-laktam, *BlaRI*'e (transmembran proteini) bağlanır ve bakterinin dışından içine sinyal iletimini sağlayarak beta-laktamaz enziminin sentezinin başlamasında rol oynar. Böylece metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konmasında etkili bir rol üstlenmiş olur [38].

MRSA'ların çoğunda beta-laktamaz genini taşıyan plazmid bulunması ve *mecRI-mecI* sisteminin defektif olması nedeniyle *mecA* geninin esas olarak "*bla sistemi*" ile indüklendiği düşünülmektedir [6, 7]. Beta-laktam grubunda yer alan bir antibiyotik ile indüksiyon yapıldığında, *blaRI-blaI* sisteminde meydana gelen indüklenme, *mecRI-mecI* sisteminden daha hızlı olmaktadır. Aynı zamanda *mecRI-mecI* sistemi ile kıyaslama yapıldığında, *mecA* geninin baskılanması, *blaRI-blaI* sistemine göre daha zayıf olmaktadır [17].

MRSA'larda *mecC* geninin varlığı ilk olarak 2007 yılında Güneybatı İngiltere'de sığır mastitisinin epidemiyolojik bir çalışması sırasında tank sütü örneklerinden MRSA izolasyonu ile saptanmıştır [12]. LGA251 olarak adlandırılan MRSA suşunun *mecA* geni ve PBP2/2a için doğrulayıcı testlerde tamamı negatif olarak belirlenmiştir. "Wellcome Trust Sanger Institute", LGA251 suşunun, başlangıçta *mecALGA251* olarak adlandırdığı yeni bir *mecA* geni homoloğu taşıdığını ortaya koymuştur [13]. LGA251 suşunun DNA'sı *mecA* genine %69 ve PBP'lerin amino asit kompozisyonuna %63 oranında özdeşleştiği saptanmıştır. LGA251 suşundan alınan *SCCmec* dizisi "Working Group on the Classification of SCC" tarafından değerlendirilerek Kasım 2009 yılında Tıp XI *SCCmec* geninin varlığını bildirmiştir ve *mecALGA251* olarak adlandırılan gen, 2012 yılında *mecC* olarak yeniden adlandırılmıştır [21, 22]. *mecC* geni tarafından kodlanmış PBP'lerin işlevi, β -laktam direncinin rolü ve dikkate değer farklılıkları, yapılan çalışmalar ile bildi-

rilmiştir. *mecC* tarafından kodlanan PBP'ler, β -laktam'a karşı yüksek affinite gösterirken, *mecA* geni tarafından kodlanan PBP'ler daha az affinite göstermiştir [26]. Termostabilite ve sıcaklık değerlerindeki aktivasyonu ile ilgili değerlendirmelerde ise *mecC* geni tarafından kodlanan PBP'ler, *mecA* geni tarafından kodlanan PBP'lerden daha kararsız yapıya sahip olduğu bildirilmiştir[26]. Bu karakterizasyonlar, MRSA'nın PBP2 fonksiyonunu ve metisilin direncindeki rolünü teyit etmektedir. *mecA* ve *mecC* genleri tarafından kodlanan proteinlerin davranışlarında önemli farklılıklar vardır. Bu moleküllerin ayırımında yapısal ve evrimsel temeller henüz tam olarak belirlenmemiştir ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir [44].

Sonuç ve Öneriler

MRSA prevalansı ülkemizde ve dünyada hızla artmaktadır. Prevalans ülkeler arasında, hastaneler ve hastanelerin farklı üniteleri arasında da değişik oranlar göstermektedir. MRSA çoklu ilaç direnci göstermesi nedeniyle günümüzde kullanılabilecek antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Tek başına bir antibiyotik yeterli olmamakta ve mutlaka kombine antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bu kapsamda kullanılabilecek antibiyotikler; vankomisin, linezolid, kinupristin, dalfopristin, daptomisin daha çok tercih edilmekte ve kombine şekilde kullanılmaktadır [8, 42, 43].

Hekimliğimizde hayvan türleri arasında gözlemlenen MRSA prevalans artışının temelinde bilinçsiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımı söz konusudur [11]. Veteriner Hekimlik alanında antibiyotik kullanımı öncesi en kolay ve ekonomik metot olan antibiyogram uygulamasının yapılması ve doğru antibiyotiklerin tercih edilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda Veteriner Hekim kontrolünde antibiyotik kullanımı ile ilgili sıkı önlemler alınmalı, hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin türü, miktarı ve bu antibiyotiklere karşı oluşan direnç izlenmeli, uygun süre ve dozlarda kullanımına dikkat edilmeli, kontrolsüz ve aşırı ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Appelbaum PC (2006). MRSA the tip of the iceberg. *Clin Microbiol Infect.* 12(2):3-10.

2. Appelbaum PC (2007). Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* (45):65-70.
3. Baptiste KE, Williams K, Williams NJ, Wattret A, Clegg PD, Dawson S, Corkill JE, O'Neill T, Hart CA (2005). Methicillin-resistant *Staphylococci* in Companion Animals. *Emerg. Infect. Dis.* (11):1942-1944.
4. Berger-Baechi B (1989). Genetics of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* (23):671-675.
5. Chambers HF (1988). Methicillin-resistant staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* (1):173-186.
6. Chambers HF (1997). Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* (10):781-791.
7. Chambers HF, Hackbarth CJ (1987). Effect of NaCl and nafcillin on penicillin-binding protein 2a and heterogeneous expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* (31):1982-1988.
8. Chambers HF (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* Emerg. *Infect. Dis.* (7):178-182.
9. Demirel G, Fındık D, Dagi HT, Arslan U (2014). Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Genotypes Among University Students in TURKEY. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 45(6):1401-1409.
10. Eliopoulos G (2005). Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant *S. aureus* and enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 24(12):826-831.
11. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99(11):7687-7692.
12. Álvarez L, Webb C, Holmes M (2011). A novel field-based approach to validate the use of network models for disease spread between dairy herds. *Epidemiol Infect.* 139(12):1863-1874.
13. Álvarez L, Holden M, Lindsay H, Webb C, Brown D, Curran M, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill LRL, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes M (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet.* 11(8):595-603.
14. Gordon RJ, Lowy FD (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis.* (46):350-359.
15. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E (2006). Emergence and resurgence of methicillin-resistant *S. aureus* as a public health threat. *The Lancet.* (368):874-885.
16. Hackbarth CJ, Chambers HF (1993). *blaI* and *blaRI* regulate β -lactamase and PBP 2a production in methi-

- cillin resistant *S. aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* (39):1144-1149.
17. Hackbarth CJ, Miick C, Chambers HF (1994). Altered production of penicillin-binding protein 2a can affect phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* (38):2568-2571.
 18. Hartman BJ, Tomasz A (1986). Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents and Chemother.* (29):85-92.
 19. Henze U, Sidow T, Wecke J, Labischinski H, Berger-Bachi B (1993). Influence of femB on methicillin resistance and peptidoglycan metabolism in *S.aureus*. *J Bacteriol.* (175):1612-1620.
 20. Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, Ito T (2002). Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Med. Microbiol.* (292):67-74.
 21. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC) (2009). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*): Guidelines for Reporting Novel SCC*mec* Elements. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(12):4961-4967.
 22. Ito T, International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC) (2012). Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. *Antimicrob. Agents Chemother.* (56):4997-4999.
 23. Jacoby GA, Archer GL (1991). New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N. Eng. J. Med.* (324): 601-612.
 24. Jevons MP (1961). Celbenin resistant *Staphylococci*. *BMJ.* (1):124-125.
 25. Jonge BL, Tomasz A (1993). Abnormal peptidoglycan produced in a methicillin-resistant strain of *S. aureus* grown in the presence of methicillin: functional role for penicillin-binding protein 2A in cell wall synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* (37):342-346.
 26. Kim C, Milheiriço C, Gardete S, Holmes MA, Holden MTG, de Lencastre H, Tomasz A (2012). Properties of a Novel PBP2A Protein Homolog from *Staphylococcus aureus* Strain LGA251 and Its Contribution to the β -Lactam-resistant Phenotype. *J Biol Chem.* 287(44): 36854–36863.
 27. Kobayashi N, Taniguchi K, Urasawa S (1998). Analysis of diversity of mutations in the *mecI* gene and *mecA* promoter/operator region of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* (42):717-720.
 28. Kuwahara-Arai K, Kondo N, Hori S, Tateda-suzuki E, Hiramatsu K (1996). Suppression of methicillin resistance in a *mecA* containing pre-methicillin-resistant *S. aureus* strain is caused by the *mecI* mediated repression of PBP2' production. *Antimicrob Agents Chemother.* (40):2680-2685.
 29. Liu GY (2009). Molecular pathogenesis of *S. aureus* infection. *Pediatr. Res.* (65):71-77.
 30. Lowy FD (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *New Eng. J. Med.* (20):520-531.
 31. Lozano C, López M, Gómez-Sanz E, Ruiz-Larrea F, Torres C, Zarazaga M (2009). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in food samples of animal origin in Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* (64):1325-1326.
 32. Monecke S, Aamot HV, Stieber B, Ruppelt A, Ehrlich R (2014). Characterization of PVL-positive MRSA from Norway. *APMIS.* 122(7):580-584.
 33. Morgan M (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis. *J. Antimicrob. Chemother.* (62):1181-1187.
 34. Ogston A (1881). Report upon microorganisms in surgical diseases. *J Br Med.*(1):369-375.
 35. Özgünes N, Ergen P, Ceylan N, Yazıcı S, Aksoy Y (2002). Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci ve dirençli suşlarda glikopeptid duyarlılığı. *ANKEM Derg.* (16):423-426.
 36. Peacock S (2006). *Staphylococcus aureus*. *Principles and practice of clinical bacteriology.* (2):73-98.
 37. Pu S, Han F, Ge B (2009). Isolation and characterization of methicillin resistant *S. aureus* strains from Louisiana retail meats. *Appl. Environ.Microbiol.* (75):265-267.
 38. Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bachi B (1992). Correlation between regulation of *mecA* transcription and expression of methicillin-resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* (36):25-31.
 39. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, Coleman DC (2011). Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Type XI Carrying Highly Divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *bla_Z*, and *ccr* Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(8):3765–3773.
 40. Shorr AF (2007). Epidemiology of staphylococ resistance. *Clin. Infect. Dis.* (45):171-176.
 41. Stefani S, Goglio A (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *Int J Infect Dis.* 14(4):19-22.
 42. Stefani S, Varaldo PE (2003). Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* (9):1179-1186.
 43. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G (2001). Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet.* 358(9277):207-208.
 44. Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Baba T, Hiramatsu K (2010). Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*-Like Element in *Macrococcus caseolyticus* . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 54(4):1469–1475.
 45. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishal WR (2005). Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *The Lancet Infect. Dis.* (5):275-286.