

***Salmonella* klasik virulans faktörleri ve patojenite adaları (11, 12, 13, 14, 15, 16, SGA-1, YPA)**

Elçin GÜNAYDIN, Selahattin ŞEN

Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Bakteriyolojik Teşhis Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 27.01.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 18.05.2012

Özet: *Salmonella* genusunun yol açtığı enfeksiyonlar konağın yapılanmasına ve suşun virulensine bağlı olarak hafif enfeksiyondan şiddetli enfeksiyona kadar geniş bir dağılım gösterir. *Salmonella* suşunun virulansı, virulans faktörleri diye adlandırılan, yapılarca belirlenir. Günümüze kadar çok sayıda virulans faktörü tespit edilse de, bilinen virulans faktörleri virulans-plazmidleri, toksinler, serum dirençliliği, sideroforlar, adhezinler, invazınlar diye adlandırılan klasik virulans faktörleri ve patojenite adaları olarak özetlenebilir.

Anahtar Sözcükler: *Salmonella*, klasik virulans faktörleri, patojenite adaları.

***Salmonella* classical virulence factors and pathogenicity islands (11, 12, 13, 14, 15, 16, SGI-1, HPA)**

Summary: Infections which are leaded by *Salmonella* genus show large range from mild to serious infection depending on the constitution of the host and virulence of the strain. The virulence of the strain is determined by so-called virulence factors. Till now, although many virulence factors were determined, well-known virulence factors are summarized as classical virulence factors termed such as virulence plasmids, toxins, serum resistance, siderophores, adhesions, invasions and pathogenicity islands.

Key words: *Salmonella*, classical virulence factors, pathogenicity islands.

Giriş

Salmonellaların yol açtığı hastalıklar, hastalık yapan suşun virulansına ve konağın konstruksiyonuna göre hafif enfeksiyondan şiddetli enfeksiyona değişiklik gösterir. Bakterinin konak bariyerlerini ega le edişi ve yeni konağa adaptasyon sağlayışı, hem hastalıkların orijinini ve hem de yeni patojenlerin ortaya çıkışını anlamının en doğru yoludur. Farklı *Salmonella* serovarları tarafından kullanılan virulans faktörlerinin analizi, konağa adaptasyon mekanizması çalışılması için güçlü bir model olarak hizmet verir. Çünkü bu patojenler fiziksel olarak iyi tanımlanmış ve aynı zamanda genetik analizlerin yapılmasına yatkındırlar. Salmonellaların konak dağılımları ve konağa adaptasyon dereceleri ise çeşitlilik arz eder. *Salmonella enterica* soyunun, şu an kullanılan nomenklatürde kabul edildiği üzere alt tür olarak geçen birçok farklı filogenetik bransa ayrıldığı varsayılmaktadır. *Salmonella enterica* subspecies I, geniş konak dağılımı gösterirken, *Salmonella bongori* ve *Salmonella enterica* subs-

pecies II, IIIa, IIIb, IV, VI ve VII temelde soğuk kanlı hayvanlarla ilişkilidir. *Salmonella enterica* subspecies I, memeli ve avian (kanatlı) türlerinin hastalık etkenidir. *Salmonella enterica* subspecies I serotiplerinin memeli ve avian (kanatlı) türlerinde karşı karşıya kaldıkları bariyerler soğuk kanlı vertebralılara göre daha kompleks yapı göstermektedir (1). Örneğin, soğuk kanlı hayvanların lamina propriasında lenf nodülleri tek başına bulunurken (2), memeli ve avian türlerinin barsak ilişkili lenf nodülleri, Peyer plakları, tonsiller veya avian türlerinde bursa Fabricius gibi kompleks organlar şeklinde organize olmuşlardır (3, 4). İlaveten, avian ve memelilerde somatik hipermutasyon sonrasında oluşan B-lenfosit varyantları, antijenlere affiniteyi arttırmak için lenfoid organların germinal merkezlerinde bulunmaktadır. Buna karşın, soğuk-kanlı vertebralıların lenfoid organlarında B hücrelerinin germinal merkezlerinde seleksiyon engellendiğinden, immun cevap esnasında antikor affinitesi artmaz (5, 6). Dahası, sürüngenler ve balıklar gibi dü-

şük vertebralıların antikor repertuarı memelilerden oldukça farklılık gösterir (7).

Yüksek vertebralıların germinal merkezlerinde bulunan B hücreleri izotip değişimi gösterir ve anı hücrelerine dönüşürler. Soğuk-kanlı vertebralılarda ise anı hücreleri yoktur (7) ve aynı etkene tekrar maruz kaldıklarında, sadece IgM antikorları şekillenmesi (2), bir patojenle infeksiyon sırasında izotip değişiminin meydana gelmediğini göstermektedir. Balıklarda intestinal mukozaya penetrasyon kabiliyetine sahip olan patojenler, dalağın sinozidlerinde lokalize olan fagositler tarafından kandan filtre olana kadar, vücudun sentral bölgelerine kontrol edilmeden saçılırlar. Kara vertebralıları, hayata adaptasyon esnasında lokal fitre sistemi vazifesi gören periferik lenfoid organlar geliştirmişlerdir (8). Bazı sürüngenlerde, az-gelişmiş lenf-nodülü benzeri yapılar rapor edilmesine rağmen (2), gerçek lenf nodülleri sadece memelilerde ve bazı kuş türlerinde bulunmaktadır (6, 9).

Memelilerde, oldukça efektif lenf filtre sistemi oluşturan çok sayıda lenf nodülü periferalde lokalize olmuştur (9). Böylece memelilerin intestinal mukozasına penetre olan *Salmonella* serovarları için, bölgesel lenf nodüllerinin lenfatik sinuslarında bulunan makrofajlar, saçılımı önünü kesmek için oldukça efektif bariyerlerdir. Memelilerde konak defans mekanizması; barsağa, barsak-ilişkili lenfoid dokuya ve mezenterik lenf nodüllerine bakteriyel saçılımı başarıyla engellemektedir. Bundan dolayı, sıcak-kanlı konakçılarda, bölgesel lenf nodüllerinin makrofajları tarafından oluşturulan lokal defansın *Salmonella* tarafından egale edilmesi gereklidir. *Salmonella enterica* subspecies I serotipleri, çoğunlukla sıcak kanlı hayvanların iç organlarında kolonize olabilmeye, hayatta kalabilme, retikuloendotelial sistem hücrelerinde çoğalabilme kabiliyetine, dolayısıyla; konaklarında sistemik infeksiyon oluşturabilme yetisine sahiptirler (10, 11).

Birbirinden uzak haemotermik hayvan türlerinin makrofajlarının, özellikle bir *Salmonella enterica* serotipini nötralize etme kabiliyetleri farklılık gösterdiği için, yeni konağa adaptasyon, konağın mononükleer fagositlerine adaptasyonu gerektirmektedir. Örneğin, insan-adapte *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (*Salmonella* Typhi) invitro şartlarda insan makrofajlarında yaşarken, murin makrofajlarında hayatta kalamaz. Ya da, farelerde sistemik infeksiyonlara yol açan,

Salmonella Typhimurium murin makrofajlarında hayatta kalabilirken, insan makrofajlarında yaşayamaz (12). Tüm bu bariyerler akla şu soruyu getirmektedir. Memeliler ve kanatlılar bu kadar iyi savunma mekanizmasına sahipken, nasıl oluyor da *Salmonella* serovarları konak bariyerlerini geçip infeksiyon başlatma ve hastalık yapabilme kabiliyetine erişiyorlar? Bu sorunun cevabı evrimsel süreç boyunca gerek bakterinin kendisinde mevcut olan ve/veya horizontal gen transferi sonucunda kazandığı virulans faktörleri yardımıyla, bakterinin konağı kendi çıkarları için kullanabilmesi ve bu amaç için bünyesinde mevcut olan ve/veya geliştirdiği mekanizmalarla başarılabilmektedir.

Bu derlemede, *Salmonella*ların adhezyon-invazyon-hücre içi yaşam kabiliyetlerinde etkin olan faktörler, virulans plazmidleri, sideroforlar, toksinler, serum dirençliliği ve patojenite adaları gibi virulans faktörlerine ve bunların patogeneze katkısına değinilecektir.

Adhezyon-invazyon-hücre içi yaşam kabiliyeti: *Salmonella*ların intestinal epitel hücrelere yapışmaları (adhezyon), konağa adaptasyonları ve konağın hücreleri içine invaze olmaları infeksiyonun başlangıcı için yeterlidir. Konağa adaptasyonda nonfimbrial adhezinler görev alır. Sığırlarda nonfimbrial adhezinleri invH kodlar. invH'nin adhezyonda görevli olduğu, mutantlarla yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve mutant *Salmonella* serovarlarında konağa adaptasyon ve invazyonun kabiliyetlerinin azaldığı bildirilmiştir. *Salmonella* Patojenite Adası-1 (SPA-1)'de kodlanan, Tip III Sekresyon Sistemi (Type Three Secretion System; TTSS) 'nin bir parçası olan 2 gen; invA ve invE invazyonda görevlidir (13). Bu genlerdeki mutasyon, *Salmonella enterica* serovarlarının invazyon özelliğini etkiler fakat epitelyum hücrelerine adhezyonunu etkilemez. SPA-1 ile ilişkili adhezyon ve invazyon birbirinden bağımsız olaylardır. Kanatlılarda ise, konağın tanınmasında, *Salmonella enterica* içerisinde bulunan çeşitli fimbrial operonlar, alternatif adhezyon faktörlerinin olası adaylarıdır. Plasmid tarafından kodlanan fimbria (Plasmid encoded fimbria; pef) ve uzun polar fimbria (Long polar fimbria; lpf) tarafından kodlanan adhezinler *Salmonella* Typhimurium'un sırasıyla küçük barsak villuslarına ve peyer plaklarına yapışmasını sağlar. Ayrıca horizontal gen transferi ile kazanılan diğer fimbrial gen; sef kolonizasyonda önemlidir (13). Yani adhezin hangi konakta hangi

dokuya yapışacağını, bir başka ifadeyle konak dağılımını belirler. Adhezinler adhezin resptörüne bağlanırlar ve resptörler konakçı aralığını belirleyen bir diğer faktördür. Adhezyon için bakterinin metabolik olarak aktif olmasına gereksinim duyulmamasına rağmen, konakçı hücreye adhezyon sonrası invazyonu takiben canlı Salmonellaların protein sentezlemesi gereklidir (14, 15). Salmonellaların tamamen virulansı ilk aşamada, mukozaya invaze olmalarına bağlıdır (16). Adhezyon ve invazyon yetisi kültür ortamlarındaki üreme koşullarından etkilenir. Hücre kültürlerindeki logatritmik üreme fazındaki Salmonellalar, durağan fazdakilerden, anaerobik olarak üreyenler aerobik olarak üreyenlerden daha adhezif ve invaziftirler (17, 18). Konakçı makrofajları içinde hayatta kalamayan (19) ve konakçı peptidlerinin antimikrobiyal etkisine karşı dirençlilik gösteremeyen *Salmonella* Typhimurium mutantlarının (20), farelerde azalan virulans sergilediği rapor edilmiştir. Salmonellalar, makrofajlarda fagolizozom oluşumunu engeller. Reaktif oksijen radikallerini nötralize eder, fagozom içerisinde yaşamayı başarır (21, 22, 23). Günaydın ve Şen (24), Salmonellalarda adhezyon-invazyon-hücre içi yaşam kabiliyeti ile ilgili bilgilere *Salmonella* Patojenite Adaları (1-10) isimli derlemelerinde, ayrıntılı bir şekilde değinmişlerdir.

Salmonella Virulans Plazmidleri: Virulans plazmidleri önemli virulans genlerini taşırlar. Plazmidin virulans üzerine en önemli etkisi; dalak ve karaciğerde bakterinin üreme oranını arttırarak, sistemik enfeksiyonlara yol açmasıdır. *Salmonella* Typhimurium ve *Yersinia* spp.'lerin virulent suşları 50-90 bp plazmidler taşırlar. Plazmidlerin kaybı, farelerde bakterinin sistemik enfeksiyon meydana getirme kabiliyetini düşürür. Plazmid-free suşlar, mukozaya invaze olur, aynı zamanda dalak ve karaciğerden izole edilirler. Ancak, plazmid-taşımayan suşların oluşturduğu enfeksiyonlardaki bakteri sayısı, plazmid taşıyan suşların oluşturduğu enfeksiyonlardaki bakteri sayısından azdır. Virulans plazmidler birçok *Salmonella* serovarında mevcuttur fakat büyüklükleri serovardan serovara farklılık gösterir. Örneğin; *Salmonella* Typhimurium 95 kb, *Salmonella* Enteritidis 80 kb, *Salmonella* Dublin 80 kb, *Salmonella* Choleraesuis 50-110 kb büyüklüğünde plazmidler taşırlar (25). Virulans plazmidin 8 kb'lık bölgesi, *Salmonella* Typhimurium'un plazmid-taşımayan suşlarının farelerde sistemik enfeksiyon yapma kabiliyetini oluşturur. Bu bölge bü-

tün virulans plazmidlerinde vardır ve 5 gen içerir. Bunlar; *spvR*, *spvA*, *spvB*, *spvC* ve *spvD*'dir. *spvA-D*, bir operon içerisinde organize olmuştur. *spvR*, ayrı bir transkripsiyonel ünite içindedir ve regülatör genidir. *spvA-D* membran proteinlerini kodlar (26). 8 kb'lık bölge horizontal gen transferi sonucunda kazanılmıştır ve insersiyon elemanlarının hemen bitişiğine lokalize olmuştur, G+C içeriği (% 46), *Salmonella* Typhimurium kromozomunun tüm G+C içeriğinden daha düşüktür. *spvR*; besin elde etmek, üreme fazı gibi üreme koşullarına bağlı birçok regülatör faktör tarafından kontrol edilir. *spvA*, operonun negatif regülatördür. *spvBCD* ise membran ilişkili proteinlerdir. Tüm bunlardan çıkarılan sonuç, *spv* bölgesinin konakçıda *Salmonella*'nın yaşamasını, hızla üremesini ve virulansını arttırdığıdır (26, 27). Birçok araştırmacı makrofajlarda *spv*'nin rolü ile alakalı çalışmalar yapmış, *spv* gen ekspresyonunu ve intrasellüler olarak hayatta kalma arasında herhangi ilişki bulamamıştır (26, 27, 28, 29, 30). Gulig ve ark. (31), fare makrofajları, nötrofilleri ve lenfositlerinde, invitro şartlarda *Salmonella* Typhimurium üremesi üzerine *spv* bölgesinin etkisini araştırmıştır. Bu amaçla araştırmacılar, *Salmonella* Typhimurium'un plazmid-taşıyan ve plazmid taşımayan suşlarını denemiş ve sonuç olarak; incelenen hücre tipleri içinde sadece makrofajların plazmid ilişkili virulansla ilgili olduğunu ortaya koymuşlardır. Gulig ve ark. (31)'nin çalışmasını destekler şekilde, bir başka çalışmada *Salmonella* virulans plazmid genleri ve konakçı makrofaj ve nötrofilleri arasında kompleks bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (32). BALB/c farelerde makrofajı eksprese eden gen; Nramp1'de nokta mutasyonu oluşturulmuş ve bu durumun fareyi *Salmonella* enfeksiyonlarına karşı duyarlı kıldığı ortaya konmuştur. Normal makrofajlara sahip farelerde yapılan deneyde, fareler *Salmonella* Dublin'in plazmid taşıyan suşlarına karşı defans oluşturmak için polimorf nükleer lökositlere gereksinim duymuşlardır. Bu çalışma, virulans plazmidin etkili virulans mekanizmasının *Salmonella*'nın makrofajlar içinde yaşamasına müsaade ederken, polimorf nükleer lökositlere karşı koruyamadığını göstermektedir (32). *Spv* genlerinin apoptosis üzerindeki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Sideroforlar: Demir birçok mikroorganizmanın üremesi için hayati bir elementtir. Aerobik koşullarda ve pH 7'den küçük olduğunda, demir bakterinin kullanabileceği ferrus formundadır. Anaerobik

koşullarda ve pH 7'den büyükken demir erimeyen ferik forma geçer ve çeşitli proteinlere bağlanır. Ferik demir mikroorganizmanın kullanacağı formda değildir. Bakteriler üremek için mikromolar düzeyde demire ihtiyaç duyarlar (33). Demir ya hem yapısında ya da ferritin, hemosiderin, laktoferrin gibi demir bağlayan proteinlere bağlanmış durumdadır. Salmonellalar, hayatta kalmak, üremek amacıyla demir kazanmak için çeşitli mekanizmalar geliştirirler. *Salmonella* ve birçok bakterinin demir kazanım mekanizması; sideroforlardır. Konak ile Salmonellalar demir kazanımı için yarışa girerler. Makrofajlarca salgılanan IL-1 demir bağlayan protein üretimini artırır. *Salmonella* demiri ararken daha çok invaze olur ve bu durum, bakterinin virulansına katkıda bulunur (33, 34). Sideroforlar demire yüksek bağlanma affinitesi gösteren, konak-demir bağlayan proteinlerden demiri kazanan düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Bilinen en yaygın sideroforlar; enterobactin ve ve salmochelindir (33, 34). Sideroforlar sadece demir bağlanma konsantrasyonu çok düşük olduğunda üretilirler. Siderofor bakterinin demire gereksinimi olduğu yerde ortam içine salınır. Demir-siderofor kompleksi bakteri yüzeyindeki özel siderofor reseptörlerine bağlanır. Daha sonra TonB proteini iç ve dış membran enerjisini 2 katına çıkarır. Çeşitli periplazmik, iç membran transport proteinleri ve eriyebilir enzimler ferrisiderofor kompleksinden demiri ayırır. Salmonellalar sadece kendi sideroforlarını üretmezler, aynı zamanda diğer bakterilerin ürettiği sideroforlara bağlanma kabiliyetinde reseptörler de üretirler (33, 34).

Toksinler: *Salmonella* virulansında başlıca ekzotoksin ve endotoksin olmak üzere 2 tip toksin görev alır. Ekzotoksinler, sitotoksin ve enterotoksin olmak üzere 2'ye ayrılır.

1. Endotoksin: Gram negatif bakteri olan *Salmonella*, konak dokusuna girdikten birkaç dakika içinde akut yangı başlatır. Bu yangısal reaksiyonlardan sorumlu olan endotoksin aktivitesi gösteren bakteri hücre duvarıdır. Hücre duvarının endotoksin aktivasyonu göstermesinden sorumlu olan molekül, Lipopolisakkarittir (LPS). Endotoksin, hücre duvarı LPS'nin Lipid A kısmı ile ilişkilidir. Dokularda endotoksine yanıt veren yangı hücreleri; nötrofiller, makrofajlar ve endotel hücreleridir. LPS, nötrofillere etkiyerek integrinleri, endotel hücrelerine etkiyerek selektinleri ve makrofajlara etkiyerek si-

tokin üretimini aktive ederler (35). Bakteriyel hücre lize olup, kan dolaşımına salındığında endotoksin ateş oluşturur. Bakteriyel endotoksinin fagositoza dirençle de ilişkisi vardır fakat Salmonellalar proteolitik enzimlerle uygun ortam yaratmak yerine hücre içinde yaşamayı tercih ederler. Makrofajlar tarafından fagosite edilmelerine rağmen öldürülemezler. LPS'nin tam sentezlenmemesi, *Salmonella* Typhimurium'un dalağı infekte etme ve sekuma kolonizasyon yeteneğini azaltır (36). Peter ve ark. (37) lipopolisakkarit sergilenişinde kalitatif ve kantitatif farklılıkların *Salmonella* Enteritidis varyantlarında invazite özelliğini etkilediğini ortaya koymuşlardır.

2. Enterotoksin: Isıya duyarlı, protein tabiatında bir enzimdir. Barsak epitelyum hücrelerinde salgısal tepkiyi uyarır, barsak lumeninde sıvı toplanmasına neden olur (38).

3. Sitotoksin: Isıya dayanıklı bir toksindir. Protein sentezini inhibe eder ve barsak hücrelerinde yapısal hasara yol açar (39).

Serum Dirençliliği: *Salmonella* spp. konağı istila ettiğinde, komplement sistemini ekarte eder. Komplement aktivasyonunda direnç önemli bir virulans faktörüdür. Komplement dirençliliğine neden olan komponent LPS'nin uzun O-antijen yan zincirleridir (40). LPS'nin somatik (O) antijen yan zincirleri, dış membranla litik etkileşimi önlemek için Membran Atak Kompleksini (MAK), *Salmonella*'dan yeterli uzaklıkta tutarlar. C3 konvertaz oluşumunu engelleyerek, C5b LPS'ye bağlanır fakat çok daha uzak vaziyette konular. Oligosakkarit, komplemente karşı maske görevi görür (35). LPS dışında, 3 adet virulans plazmid geni de serum dirençliliğinde önemlidir: *trt*, *rck*, *rsk*. *Rck*; *Salmonella* Typhimurium virulans plazmidini üzerindeki bir gen tarafından kodlanır (41, 42). LPS'den bağımsız olarak, hem *Salmonella* Typhimurium hem de *Escherichia coli* (*E. coli*) yüksek seviyede serum dirençliliğine neden olur. *Rck*, C9 kompleksinin formasyonunu ve tubuler insersiyonunu engeller. *Rck*, aynı zamanda *Yersinia enterocolitica* invazini olan *Ail* ve *Salmonella*'nın makrofajlar içinde hayatta kalmasını sağlayan, *PagC* ile benzer aminoasitlere sahiptir (43). Fakat ne *Ail* ne de *PagC* serum dirençliliğinde etkin değildir (44). Serum dirençlilik plazmidlerinden en iyi tanımlanan, *Rck* geninde ufak aminoasit değişiklikleri yapılarak elde edilen mutantların, hem serum dirençliliği hem de hücreye invazyonda azalan virulans gösterdiği orta-

ya konmuştur (42). *Trat*; *Salmonella* Typhimurium plazmidinin transfer bölgesi tarafından kodlanan 27 kDa'lık bir proteindir. *Salmonella* serum dirençliliğinde *trat*'nin katkısı henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. *Trat* ilişkili dirençlilik yeni transfer edilen plazmidleri taşıyan Samonellalarda tespit edilmiş fakat 20 jenerasyon sonra gözden kaybolduğu ve sadece alternatif komplement yoluna karşı etkili olduğu ortaya konmuştur. *Rsk*'nin ise tam tanımlanamamakla birlikte; replikasyon proteini, *Rep A*'ya bağlanabilme kabiliyetine sahip regülatör element olduğu bildirilmiştir (41).

Salmonella Patojenite Adaları: *Salmonella enterica*'nın birçok virulans fenotipi, patojenite adaları üzerindeki genler tarafından kodlanır. *Salmonella* patojenite adaları, konak hücrelerine invazyon, intrasellüler patogenesis gibi birçok göze çarpan virulans fenotipini barındırırlar. Günümüzde karakterize ve tanımlanmış toplam 16 adet *Salmonella* patojenite adasının varlığı bildirilmiştir. Bazı *Salmonella* patojenite adaları, tüm *Salmonella* genusunda mevcutken, bazıları da sadece belirli serovarlar için spesifiktir. Günaydın ve Şen (2011) (24) tarafından ilk 10 patojenite adasıyla ilgili ayrıntılı bilgi, 'Salmonella Patojenite Adaları (1-10)' adlı derlemede sunulmuştur. Bu derlemede ise SPA-11, SPA-12, SPA-13, SPA-14, SGA-1, YPA hakkında bigilendirme yapılmaktadır.

1. Salmonella Patojenite Adası 11 (SPA-11): SPA-11, *Salmonella* Choleraesuis genomunun sekansı yapıldıktan sonra tanımlanmıştır (45). Mozaik yapıda gözükürken SPA-11'in sadece bazı bölümleri *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Typhi'de bulunmaktadır. SPA-11 Gifsy-1 profajının bitişine inserte olan ve *Salmonella* Choleraesuis genomunda 14 kb'lık uzunluğa sahip bir adadır. Bu ada üzerindeki birçok gen *Salmonella* Typhimurium virulansında önemlidir. Bunlardan bazıları; *slyA* tarafından regüle edilen *PagC* ve *PagD* genleri, birçok virulans geninin regülatörü olan PhoP/PhoQ ikili komponent sistemidir (46, 47). *PagC* farelerde makrofajlar içinde hayatta kalma ve sistemik infeksiyonlardan sorumlu olup (48), aynı zamanda *Salmonella* Choleraesuis'in serum dirençliliğine yardımcı olur (49). *PagD* ve *MsgA*, *Salmonella* Typhimurium'un makrofajlar içinde hayatta kalmasını sağlarken, *MsgA* duyarlı farelerde sistemik infeksiyonların patogenezisinden sorumludur (46). Ada içerisinde mevcut olan *envE* ve *envF* genlerinin

zarf proteinlerini kodladığı düşünülmektedir, fakat bunlar farelerde virulans için gerekli değildir (46).

2. Salmonella Patojenite Adası 12 (SPA-12): SPA-11 gibi, SPA-12'de *Salmonella* Choleraesuis'in sekans analizleri sonrasında tanımlanmıştır (45). SPA-11'den farklı olarak, SPA-12 *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Typhi genomunda da mevcuttur. Bu ada, *proL* tRNA genine inserte olmuş ve *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Choleraesuis genomunda 6.3 kb uzunluğunda bir lokalizasyondur (50). SPA-12'nin tek karakterize edilen virulans faktörü, *SspH2*'dir. Bu, TTSS-2'nin salgılanan efektör proteindir ve infekte hücrelerde aktin-polymerizasyonunu etkiler (51) ve buzağılarda virulansa katkısı vardır (52).

3. Salmonella Patojenite Adası 13 (SPA-13): SPA-13, *Salmonella* Typhimurium tam genom sekansında bulunmasına rağmen, yakın zamana kadar SPA olarak tanımlanmamıştır (53). Ada, *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Choleraesuis'te *phe* tRNA geninin bitişine inserte olmuş, 19.5 kb uzunluğunda bir lokalizasyondur. tRNA genine bitişik olan adanın, 7.4 kb'lık bölümü *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi A'da mevcut değildir, bunun yerini SPA-8 almıştır ki, bu durum adanın mozaik yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Bu ada üzerinde toplam 18 genin sadece 3 tanesi virulans rol oynar. Bu genler; *gacD*, *gtrA* ve *gtrB*, 1 günlük civcivlerin infeksiyon modelinde *Salmonella* Gallinarum'un virulansı için gereklidir (53).

4. Salmonella Patojenite Adası 14 (SPA-14): Bu ada, *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Choleraesuis'te mevcutken, *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi A'da bulunmamaktadır. Günlük civcivlerde *Salmonella* Gallinarum'un virulansı için gerekli olan ve bu ada üzerinde taşınan 2 genin (*gpiAB*) identifikasyonunu takiben SPA-14, patojenite adası olarak kabul görmüştür (53).

5. Salmonella Genomik Ada (SGA-1): *Salmonella* Typhimurium DT104, DT120'nin epidemik suşlarında ve *Salmonella enterica*'nın bazı diğer serovarlarında bulunan antibiyotik dirençlilik genlerini barındıran 43 kb'lık bir gen kümesidir (54). SGA-1, konjugatif mobilizasyon boyunca invitro olarak serovarlar arasında transfer edilebilen integratif mobilize bir elemandır. Bundan dolayı, antibiyotik dirençlilik genlerinin yayılımına yardımcı olduğu düşünülmektedir (55). SGA-1'de beşli dirençlilik fenotipini (tetrasiklin, ampisilin,

kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamidler) barındıran genler, 2 integrondan oluşan çoklu-dirençlilik bölgesinde kümelenmiştir. Buna ilaveten, SGA-1'de kriptik retronfaj tanımlanmıştır (22). SGA-1 varyantları, aynı kromozomal lokasyonda, horizontal transferi ve bölge spesifik rekombinasyonu doğrular vaziyette, diğer serovarlarda da identifiye edilmiştir. Çok yakın zamanda, SGA-1'in yeni varyantı, *Salmonella* Albany'de bulunmuştur (22). Bu varyantta, streptomisin dirençlilik genini içeren SGA-1'de bir integronun yerine trimetoprim dirençlilik genini bulduran başka bir integron geçmiştir. Bu gözlemler, kromozomal antibiyotik dirençlilik lokusunun yeni kazanıldığını ve antibiyotik dirençliliğine adaptasyonda sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (22).

6. Yüksek Patogenite Adası (YPA): İlk olarak *Yersinia* spp'de karakterize edilen, insanlar ve fareler için oldukça virulent olan, *Enterobacteriaceae* familyasının birçok üyesinde de bulunan bir adadır (22). YPA, *Salmonella enterica* subsp. III ve IV'te bulunmaktadır ve bu adayı taşıyan izolatlar demirden yoksun şartlar altında 'Demir Şelat Yersiniabactin' üretirler Bu adanın varlığı, suşların septisemik infeksiyonlar yapma kabiliyeti ile koreledir. YPA'nın alt tür Ila, I Ib, ve IV'te varolduğu rapor edilmiştir. (56).

Sonuç

Salmonella serovarlarının konak bariyerlerini geçip infeksiyon başlatma ve hastalık yapabilme kabiliyetine nasıl edindiğini anlamının en doğru yolu; evrimsel süreç boyunca gerek bakterinin kendisinde mevcut olan ve/veya horizontal gen transferi sonucunda kazandığı virulans faktörleri yardımıyla, bakterinin konağı kendi çıkarları için kullanabilmesini ve bu amaç için bünyesinde mevcut olan ve/veya geliştirdiği mekanizmaları anlamaktan geçmektedir.

Kaynaklar

1. Grimont PAD, Weill FX, (2007). *Antigenic formulae of Salmonella serovars*. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella, Institute Pasteur, 9th revision.
2. Muthukkaruppan VR, Borysenko M, Ridi REI, (1982). *RES structure and function in reptilia*. Cohen N, Sigel MM. eds. The Reticuloendothelial System. Plenum Pres, New York. p.461-508.
3. Glick B, (1982). *RES structure and function in aves*. Cohen N, Sigel M M. Eds. The Reticuloendothelial System. Plenum Pres, New York. p.509-540.

4. Manning MJ, (1979). *Evolution of the vertebrate immune system*. J R Soc Med. 72, 683-688.
5. Du Pasquier L, (1993). *Phylogeny of B-cell development*. Curr Opin Immunol. 5, 185-193.
6. Zapata AG, Torroba M, Vicente A, Varas A, Sacedon R, and Jimenez E, (1995). *The relevance of cell microenvironments for the appearance of lymphohaemopoietic tissues in primitive vertebrates*. Histol Histopathol. 10, 761-778.
7. Du Pasquier L, (1982). *Antibody diversity in lower vertebrates-why is it so restricted?* Nature. 290, 311-313.
8. Jonsson V, (1985). *Comparison and definition of spleen and lymph node: a phylogenetic analysis*. J Theor Biol. 117, 691-699.
9. Du Pasquier L, (1989). *Evolution of the immune system*. Paul WE. eds. Fundamental Immunology. Raven Pres, New York. p. 139-165.
10. Barrow PA, Huggins MB, Lovell MA, (1994). *Host specificity of Salmonella infection in chickens and mice is expressed in vivo primarily at the level of the reticuloendothelial system*. Infect Immun. 62, 4602-4610.
11. Fields PI, Swanson RV, Haidaris CG, Heffron F, (1986). *Mutants of Salmonella typhimurium that cannot survive within the macrophage are avirulent*. Proc Natl Acad Sci. 83, 5189-5193.
12. Vladoianu IR, Chang HR, Peche're JC, (1990). *Expression of host resistance to Salmonella typhi and salmonella typhimurium: bacterial survival within macrophages of murine and human origin*. Microb Pathog. 8, 83-90.
13. Suarez M, Rüssmann, (1998). *Molecular mechanisms of Salmonella invasion: the type III secretion system of the pathogenicity island I*. Microbiol. 1, 197-204.
14. Kusters JG, Mulders-Kremers GAWM, van Doornik CEM, van der Zeijst, (1993). *Effects of multiplicity of infection, bacterial protein synthesis, and growth phase on adhesion to and invasion of human cell lines by Salmonella typhimurium*. Infect Immun. 61, 5013-5020.
15. MacBeth KJ, Lee CA, (1993). *Prolonged inhibition of bacterial protein synthesis abolishes Salmonella invasion*. Infect Immun. 61, 1544-1546.
16. Amin IL, Douce GR, Osborne MP, Stephen J, (1994). *Quantitative studies of invasion of rabbit ileal mucosa by Salmonella typhimurium strain which differ in virulence in a model of gastroenteritis*. Infect Immun. 62, 569-578.
17. Ernst RK, Dombroski DM, Merrick JM, (1990). *Anaerobiosis, type I fimbriae, and growth phase are factors that affect invasion of Hep-2 cells by salmonella typhimurium*. Infect Immun. 58, 2014-2016.
18. Lee CA, Falkow S, (1990). *The ability of Salmonella to enter mammalian cells is affected by bacterial growth state*. Proc Natl Acad Sci USA. 87, 4304-4308.
19. Fields PI, Swanson RV, Haidaris CG, Heffron F, (1986). *Mutants of Salmonella typhimurium that can not survive within macrophage are avirulent*. Proc Natl Acad Sci USA. 83, 5189-5193.
20. Groisman EA, Parra-Lopez C, Salcedo M, Lipps CJ, Heffron F, (1992). *Resistance to host antimicrobial peptides is necessary for Salmonella virulence*. Proc Natl Acad Sci USA, 11, 939-943.
21. Sandra LM, Brumell JH, Pfeifer CG, Finlay BB, (2000). *Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages*. Microb Infec. 2, 145-156.
22. Hensel M, (2004). *Evolution of pathogenicity islands of Salmonella enterica*. Int J Med Biol. 291, 95-102.
23. Hensel M, Shea JE, Waterman SR, Mundy R, Nikolaus T, Banks G, Vazquez-Torres A, Gleeson C, Fang FC, Holden DW, (1998). *Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of Salmonella pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages*. Mol. Microbiol. 30, 163-174.

24. Günaydın E, Şen S, (2011). *Salmonella patojenite adaları (1-10)*. J Etlik Vet Mikrobiol Derg. 22, 79-82.
25. Chu C, Hong SF, Tsai C, Lin WS, Liu TP, Ou JT, (1999). *Comparative physical and genetic maps of the virulence plasmids of Salmonella enterica serovars typhimurium, enteritidis, choleraesuis, and Dublin*. Infect Immun. 67, 2611-2614.
26. Rychlik I, Gregorova D, Hradecka H, (2006). *Distribution and function of plasmids in Salmonella enterica*. Vet Microbiol. 112, 1-10.
27. Fierer J, Eckmann L, Fang F, Pfeifer C, Finlay BB, Guiney D, (1993). *Expression of the Salmonella virulence plasmid gene spvB in cultured macrophages and nonphagocytic cells*. Infect Immun. 61, 5231-5236.
28. Guilloteau LA, Wallis TS, Gautier AV, Macintyre S, Platt DJ, Lax AJ, (1992). *The Salmonella virulence plasmid enhances Salmonella-induced lysis of macrophages and influences inflammatory responses*. Infect Immun. 64, 3385-3393.
29. Rhen M, Riikonen P, Taira S, (1993). *Transcriptional regulation of Salmonella enterica virulence plasmid genes in cultured macrophages*. Mol Microbiol. 10, 45-56.
30. Riikonen P, Makela PH, Saarialhti H, Sukupolvi S, Taira S, Rhen M, (1992). *The virulence plasmid does not contribute to growth of Salmonella in cultured murine macrophages*. Microb Pathog. 13, 281-291.
31. Gulig PA, Doyle TJ, Hughes JA, Matsui H, (1998). *Analysis of host cells associated with the Spv-mediated increased intracellular growth rate of Salmonella typhimurium in mice*. Infect Immun. 66, 2471-2485.
32. Vassiloyanakopoulos AP, Okamoto S, Fierer J, (1998). *The crucial role of polymorphonuclear leukocytes in resistance to Salmonella dublin infections in genetically susceptible and resistant mice*. Proc Natl Acad Sci. 95, 7676-7681.
33. Visca P, Filetici E, Anastasia MP, Vetriani C, Fantasia M, Orsi N, (1991). *Siderophore production by Salmonella species isolated from different sources*. FEMS Microb Letters. 79, 225-231.
34. Hantke K, Nicholson G, Rabsch W, Winkelmann (2003). *Salmochellins, siderophores of Salmonella enterica and uropathogenic Escherichia coli strains, are recognized by the outer membrane receptor IroN*. PNAS. 100, 3677-3682.
35. Diker KS, (2005). *İmmunoloji*. İkinci baskı. Medisan Yayın Evi, Ankara, p. 125-137.
36. Chart H, Row B, Threlfall, Ward LR, (1989). *Conversion of Salmonella enteritidis phage type 4 to phage 7 involves loss of lipopolysaccharide concomitant loss of virulence*. FEMS Microbiol Lett. 60, 37-40.
37. Guard-Petter J, Keller LH, Rahman MM, Carlson RW, Silvers S, (1996). *A novel relationship between O-antigen variation, matrix formation, and invasiveness of Salmonella enteritidis*. Epidemiol Infect. 117, 219-231.
38. Chopra AK, Hoang JH, Xu XJ, Burden K, Niesel DW, Rosenbaum MW, Popov VL, Peterson JW, (1999). *Role of Salmonella enterotoxin in overall virulence of the organism*. Microb Pathogen. 27, 155-171.
39. Haghjoo E, Galan JE, (2004). *Salmonella typhi encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial internalization pathway*. Proc Natl Acad Sci USA. 101, 4614-4619.
40. Bravo D, Silva C, Carter JA, Hoare A, Alvarez SA, Blondel CJ, Zaldivar M, Valvano MA, Contreras I, (2008). *Growth phase regulation of lipopolysaccharide O-antigen chain length influences serum resistance in serovars of Salmonella*. J Med Microbiol. 57, 938-946.
41. Rötger R, Casadesús I, (1999). *The virulence plasmids of Salmonella*. J Internat Microbiol. 2,177-184.
42. Cirillo DM, Heffernan EJ, Wu L, Harwood J, Fierer J, Guiney DG, (1996). *Identification of a domain in Rck, a product of the Salmonella typhimurium virulence plasmid, required for both serum resistance and cell invasion*. Infect Immun. 64, 2019-2023.
43. Heffernan EJ, Harwood J, Fierer J, Guiney D, (1992). *The Salmonella typhimurium virulence plasmid complement resistance gene rck is homologous to a family of virulence-related outer membrane protein genes, including pagC and ail*. J Bacteriol. 174, 84-91.
44. Heffernan EJ, Wu L, Louie J, Okamoto S, Fierer J, Guiney DG, (1994). *Specificity of the complement resistance and cell association phenotypes encoded by the outer membrane protein genes rck from Salmonella typhimurium and ail from Yersinia enterocolitica*. Infect Immun. 62, 5183-5186.
45. Chiu CH, Tang P, Chu C, Hu S, Bao Q, Yu J, Chou YY, Wang HS, Lee YS, (2005). *The genome sequence of Salmonella enterica serovar Choleraesuis, a highly invasive and resistant zoonotic pathogen*. Nucleic Acids Res. 21, 1690-1698.
46. Gunn JS, Alpuche-Aranda CM, Loomis WP, Belden WJ, Miller SI, (1995). *Characterization of the Salmonella typhimurium pagC/pagD chromosomal region*. J Bacteriol. 177, 5040-5047.
47. Navarre WW, Halsey TA, Walthers D, Frye J, McClelland M, Potter JL, Kenney LJ, Gunn JS, Fang FC, Libby SJ, (2005). *Co-regulation of Salmonella enterica genes required for virulence and resistance to antimicrobial peptides by SlyA and PhoP/PhoQ*. Mol Microbiol. 56, 492-508.
48. Miller SI, Kukral AM, Mekalanos JJ, (1989). *A two-component regulatory system (phoP phoQ) controls Salmonella typhimurium virulence*. Proc Natl Acad Sci U S A. 86, 5054-5058.
49. Nishio M, Okada N, Miki T, Haneda T, Danbara H, (2005) *Identification of the outer-membrane protein PagC required for the serum resistance phenotype in Salmonella enterica serovar Choleraesuis*. Microbiology. 151, 863-873.
50. Hansen-Wester I, Hensel M, (2002). *Genome-based identification of chromosomal regions specific for Salmonella spp*. Infect Immun. 70, 2351-2560.
51. Miao EA, Brittnacher M, Haraga A, Jeng RL, Welch MD, Miller SI, (2003). *Salmonella effectors translocated across the vacuolar membrane interact with the actin cytoskeleton*. Mol Microbiol. 48, 401-415.
52. Miao EA, Scherer CA, Tsois RM, Kingsley RA, Adams LG, Bäumler AJ, Miller SI, (1999). *Salmonella typhimurium leucine-rich repeat proteins are targeted to the SPI1 and SPI2 type III secretion systems*. Mol Microbiol. 34, 850-864.
53. Shah DH, Lee MJ, Park JH, Lee JH, Eo SK, Kwon JT, Chae JS, (2005). *Identification of Salmonella gallinarum virulence genes in a chicken infection model using PCR-based signature-tagged mutagenesis*. Microbiology. 151, 3957-3568.
54. Boyd D, Peters GA, Cloeckert A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H, Mulvey MR, (2001). *Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona*. J Bacteriol. 183, 5725-532.
55. Doublet B, Boyd D, Mulvey MR, Cloeckert A, (2005). *The Salmonella genomic island I is an integrative mobilizable element*. Mol Microbiol. 55, 1911-1924.
56. Oelschlaeger TA, Zhang D, Schubert S, Carniel E, Rabsch W, Karch H, Hacker J, (2003). *The high-pathogenicity island is absent in human pathogens of Salmonella enterica subspecies I but present in isolates of subspecies III and VI*. J Bacteriol. 185, 1107-1111.