

İnsülin, Norepinefrin ve Östradiolün Çeşitli Mikroorganizmaların Üremesi Üzerine Etkisi[§]

Defne GÜMÜŞ*[Ⓜ], Fatma KALAYCI YÜKSEK*[Ⓜ], Gülşen UZ**[Ⓜ], Merve BİLGİN***[Ⓜ], Mine ANĞ KÜÇÜKER*[Ⓜ]

*İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

***İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Konağa yerleşen mikroorganizmaların üremeleri, virulans ve antibiyotiklere duyarlılık da dâhil olmak üzere tüm özellikleri konak koşulları tarafından kontrol edilir. Çalışmamızda, bir konak faktörü olarak östradiol, insülin ve norepinefrinin farklı mikroorganizmaların (Üropatojen *Escherichia coli* C7, *Candida albicans* SC5314, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) üremesi üzerine etkilerinin *in vitro* olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, mikroorganizmalar hormonların farklı konsantrasyonlarını içeren ve içermeyen (kontrol) besiyerlerinde (Triptik soy buyyon ve Sabouraud dekstroz buyyon) üretilmiştir. Mikroorganizmaların üremeleri spektrofotometre ile 4., 6. ve 24. saatlerde ölçülerek belirlenmiştir. Üremelerin istatistiksel değerlendirilmesinde çift yönlü ANOVA Bonferroni post-test kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda denenen tüm hormon konsantrasyonlarının 6 saat inkübasyon sonunda *E. faecalis* üremesini kontrol besiyerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baskıladığı, *C. albicans* üremesinin hormon ilave edilen besiyerlerinde 24 saat inkübasyonda anlamlı şekilde değiştiği (200 µU/mL insülin ve 20 pg/mL östradiolda azalma; 150 pg/mL ve 400 pg/mL östradiol ile 1.700 pg/mL, 7.500 pg/mL ve 40.000 pg/mL norepinefrine artma) belirlenmiştir. Buna karşın denenen hormonların MRSA, *P. aeruginosa* ve UPEC suşlarının üremesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Sonuç: Memeli hormonlarının mikroorganizmaların davranışları üzerinde de etkilerinin gösterilmesi ile konakta çevresel bir unsur olarak enfeksiyon patogenezini belirledikleri vurgulanmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile farklı konsantrasyonlardaki hormonların mikroorganizmaların üremelerinde çeşitli etkilere sahip olduğu desteklenmektedir. Bu ve benzeri çalışmalar, hormonların insanda enfeksiyon sürecini doğrudan belirlediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Inter-kingdom haberleşme, insülin, östradiol, norepinefrin, üreme

ABSTRACT

Effects of Insulin, Norepinephrine and Estradiol on Growth of Different Microorganisms

Objective: All characteristics of microorganisms colonized in host including their growth, virulence and antibiotic susceptibilities are controlled by host conditions. In our study, it has been aimed to determine the effects of estradiol, insulin, norepinephrine as host factors on the growth of various microorganisms (uropathogenic *Escherichia coli* C7, *Candida albicans* SC5314, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) *in vitro* setting.

Material and Methods: For this purpose, microorganisms were grown in different culture media (Tryptic Soy Broth and Sabouraud Dextrose Broth) supplemented with/without various concentrations of hormones. Growths of microorganisms were measured at 4th, 6th and 24th hours using a spectrophotometer. Statistical analysis of growths were determined by using two-way ANOVA Bonferroni post-test.

Results: All hormone concentrations were shown to suppress the growth of *E. faecalis* significantly after 6 hours of incubation. The growth of *C. albicans* was found to be significantly altered (reduced in the presence of 200 µU/mL insulin and 20 pg/mL estradiol; increased in the presence of 150 pg/mL and 400 pg/mL estradiol & 1700 pg/mL, 7500 pg/mL and 40000 pg/mL norepinephrine) in the presence of different hormones. However, hormones tested were shown to exert no effect on the growth of MRSA, *P. aeruginosa* and UPEC ($p>0.05$).

Conclusion: With demonstration of the effects of mammalian hormones also on the behaviour of microorganisms, it has been emphasized that they determine the pathogenicity of infectious diseases as an environmental factor. Our results have supported that, different concentrations of hormones have various effects on growth of microorganisms. All these, and similar studies have showed that, hormones determine the infectious process directly in human beings.

Keywords: Inter-kingdom communication, insulin, estradiol, norepinephrine, growth

Alındığı tarih: 09.01.2018

Kabul tarihi: 15.05.2018

[§] Bu araştırma 10. Balkan Mikrobiyoloji Kongresi'nde (16-18 Kasım 2017, Sofya, Bulgaristan) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID bilgileri:

Defne Gümüüş 0000-0003-4070-6924 Fatma Kalaycı Yüksek 0000-0002-0028-5646 Gülşen Uz 0000-0001-9895-5187
Merve Bilgin 0000-0002-7734-8553 Mine Anğ Küçükler 0000-0002-4809-3985

GİRİş

Bir bakteri konak organizmayı enfekte ettiğinde, içinde bulunduğu çevre artık konak ve konağın tüm unsurlarıdır. Konağa (insan) yerleşmiş olan mikroorganizmaların virülans ve antibiyotiklere duyarlılıkları da dâhil olmak üzere tüm özellikleri işte bu çevre yani konak koşulları tarafından düzenlenmektedir⁽¹⁻³⁾. Bu düzenlenmede rol oynayan, pek çoğu sinyal molekülü olarak görev yapan konak faktörü vardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar da, konak hormonlarının önemini vurgulamakta olup, bilinenin aksine hormonların konağın yalnızca kendi hücreleri (memeli veya bitki hücreleri) arasındaki iletişimde değil, “konak-mikrop” iletişiminde de rol oynadığını belirtmektedirler. Bu da mikroorganizmalar ile konağı olan canlıların birlikte evrimini (koevrimini) açıklamaktadır. Öte yandan prokaryot hücreler kimyasal bir iletişim biçimi olan “quorum sensing” (QS; çoğunluğu algılama) molekülleri (otoindükleyici olarak bilinen moleküller) ile çevreyi algılar, iletişim kurar ve davranışlarını düzenlerler⁽⁴⁻⁸⁾. Ökaryot hormonlarının bu süreçte otoindükleyici olarak davranarak hem mikroorganizmaların kendi aralarında hem de mikroorganizma ile memeli hücreleri arasındaki iletişimi sağladıkları gösterilmiştir. Bu, “âlemlerarası” (interkingdom) bir sinyal iletimidir ve bakterilerle konakları arasında simbiyotik ve patojenik ilişkilere de aracılık etmektedir^(9,10).

Memeliler gibi kimi mikroorganizmaların da hormon üretmesi, memeli hormonlarını tanıyan reseptörleri taşımaları ve hormonların memeli-mikrop ilişkisinde sinyal molekülü olarak rol oynadığının gösterilmesi ile “Mikrobiyal Endokrinoloji” olarak adlandırılan yeni bir araştırma alanı doğmuştur. *Escherichia coli*'de insülin, *Tetrahymena pyriformis*'te kortikotropin, *Bacillus subtilis* ve *Plasmodium falciparum*'da somatostatin, *Trychophyton mentagrophytes*'de progesteron; *Saccharomyces cerevisiae*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida albicans*

ve *Pseudomonas aeruginosa*'da östradiol ile ilgili reseptörlerin varlığı gösterilmiştir⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

Mikrobiyal endokrinoloji araştırmaları, genel olarak, bakterilerle stres hormonları olarak bilinen katekolaminler [epinefrin (E), norepinefrin (NE) ve dopamin (D)] arasındaki ilişkiye odaklanmışsa da kimi araştırmacılar diğer bazı hormonları da [östradiol (Ö), insülin (İ), progesteron (P), testosteron (T) gibi] çalışma konusu edinmişlerdir⁽²⁰⁻²⁷⁾.

Biz de çalışmamızda, metabolizmamızın farklı süreçlerinde önemli rolleri olan insülin, norepinefrin ve östradiolün farklı mikroorganizmaların üremesi üzerine etkilerini in vitro olarak belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Suşlar: Bu çalışmada, standart üropatojen *Escherichia coli* (UPEC) C7, *Candida albicans* SC5314, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanılmıştır. Tüm suşlar -80°C'de saklanmışlardır.

Hormonlar: Çalışmada kullanılan hormonlar ve konsantrasyonları sağlıklı bir insanın kan ve idrarındaki fizyolojik konsantrasyonları göz önünde bulundurularak aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

İnsülin (20 µU/mL ve 200 µU/mL), norepinefrin (100 pg/mL, 500 pg/mL, 1.700 pg/mL, 7.500 pg/mL ve 40.000 pg/mL) ve östradiol (20 pg/mL, 150 pg/mL ve 400 pg/mL)⁽²⁸⁻³¹⁾.

Üremelerin saptanması: Farklı koşulların suşların üremelerine (üremede artma veya azalma) etkisi turbidimetrik yöntem ile araştırılmıştır⁽³²⁾. Son hacim 9 mL olacak şekilde yukarıda belirtilen farklı konsantrasyonlarda hormon içeren ve

hormon içermeyen (kontrol) triptik soya buyyon (TSB) besiyerlerine ekim yapılmıştır. *C. albicans* için besiyeri olarak Sabouraud dekstrozu buyyon (SDB) kullanılmıştır. Tüm bakteriler için başlangıç konsantrasyonu 10^7 CFU/mL, *C. albicans* için ise 10^5 CFU/mL olacak şekilde süspansiyonlar hazırlanmış, ekim yapılmış ve besiyerleri 37°C 'de inkübe edilmiştir. Absorbans ölçümleri spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific, Finlandiya) 600 nm dalga boyunda 4., 6. ve 24. saatlerde yapılmış ve deneyler her suş için ikişer kez yinelenmiştir.

İstatistiksel analizler: İki'den fazla grup arası değerlendirmede çift yönlü varyans analizi (two-way ANOVA) kullanılmıştır. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının saptanması Bonferroni post-test ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

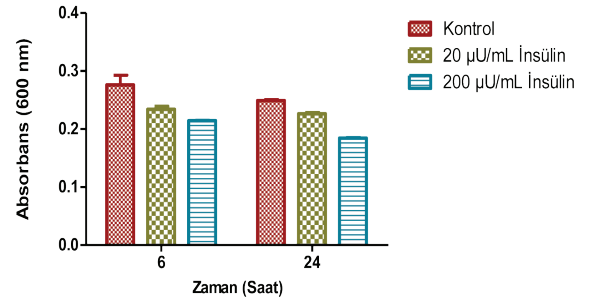
BULGULAR

Mikroorganizmaların üremeleri üzerine çeşitli hormonların etkisi ve ilgili konsantrasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Denenen tüm hormonların 4 saat inkübasyon süresinde hiçbir mikroorganizmanın üremesi üzerine etkisi görülmemiştir. Üç hormona ait tüm konsantrasyonların MRSA, UPEC ve *P. aeruginosa* suşlarının üremeleri üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p > 0.05$).

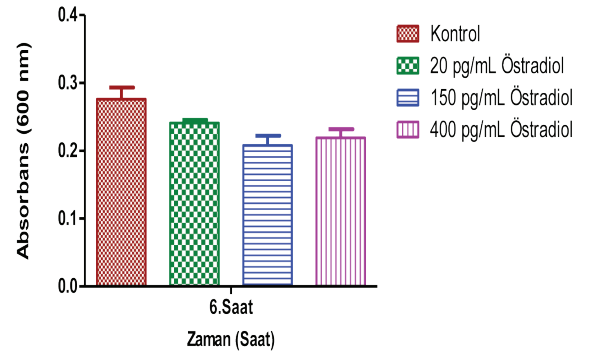
Enterococcus faecalis üreme sonuçları

Üç hormonun da tüm konsantrasyonları *E. faecalis* suşunun üremesini anlamlı derece azaltarak etki göstermiştir. Besiyerine $20 \mu\text{U/mL}$ insülin ilavesi, kontrole göre 6. saatte ($p < 0.001$) ve 24. saatte ($p < 0.05$) üremeyi anlamlı oranda azaltmış; $200 \mu\text{U/mL}$ insülin konsantrasyonu da hormon içermeyen besiyerine göre 6. ve 24. saatlerde üremeyi ileri derecede anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.001$). Hem östradiol hem de norepinefrin üreme üzerine 6. saatte anlamlı etkiler

göstermiştir. Bu etkiler, östradiol için 20 pg/mL konsantrasyonda, üremeyi anlamlı derecede baskılama şeklinde iken ($p < 0.05$) 150 pg/mL ve 400 pg/mL konsantrasyonda, kontrole göre ileri derecede anlamlı baskılama olarak belirlenmiştir ($p < 0.001$). Norepinefrinin tüm konsantrasyonları, enterokok suşunun üremesini 6 saat inkübasyonda farklı seviyelerde anlamlı derecede (100 pg NE , $p < 0.001$; 500 pg NE , $p < 0.01$; 1.700 pg NE , $p < 0.001$; 7.500 pg NE , $p < 0.01$; 40.000 pg NE , $p < 0.05$) baskılamıştır.



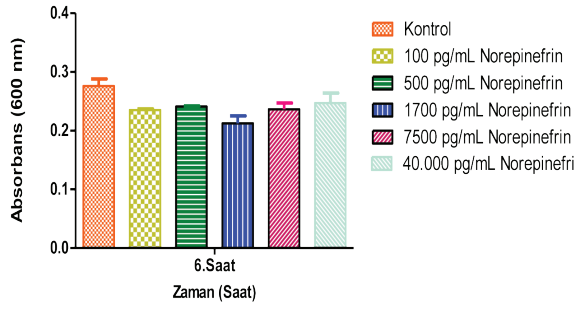
Grafik 1. Farklı insülin konsantrasyonlarının *Enterococcus faecalis* suşunun üremesi üzerine etkisi. *E. faecalis* TSB (kontrol) TSB+ $20 \mu\text{U/mL}$ insülin, TSB+ $200 \mu\text{U/mL}$ insülin 37°C 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık \pm standart sapmayı göstermektedir.



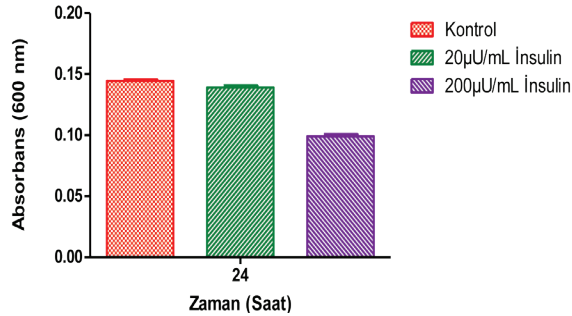
Grafik 2. Farklı östradiol konsantrasyonlarının *Enterococcus faecalis* suşunun üremesi üzerine etkisi. *E. faecalis* TSB (kontrol) TSB+ 20 pg/mL östradiol, TSB+ 150 pg/mL östradiol, TSB+ 400 pg/mL östradiol 37°C 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık \pm standart sapmayı göstermektedir.

Candida albicans üreme sonuçları

Denenen hormonların hiçbirinin 4. ve 6. saatlerde *C. albicans*'ın üremesi üzerine etkisi olmadı-



Grafik 3. Farklı norepinefrin konsantrasyonlarının *Enterococcus faecalis* suşununun üremesi üzerine etkisi. *E. faecalis* TSB (kontrol) TSB+ 100 pg/mL norepinefrin, TSB+500 pg/mL norepinefrin, TSB+1700 pg/mL norepinefrin, TSB+7500 pg/mL norepinefrin, 40.000 pg/mL norepinefrin 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık ± standart sapmayı göstermektedir.

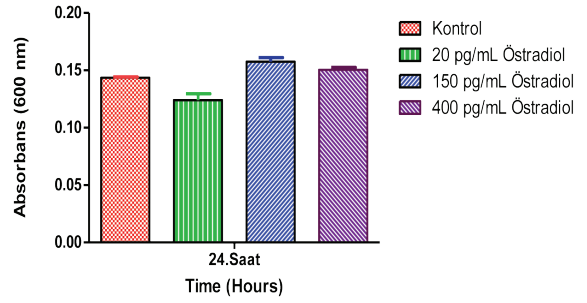


Grafik 4. Farklı insülin konsantrasyonlarının *Candida albicans* suşununun üremesi üzerine etkisi. *C. albicans* TSB (kontrol) TSB+20 µU/mL insülin, TSB+200 µU/mL insülin 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık ± standart sapmayı göstermektedir.

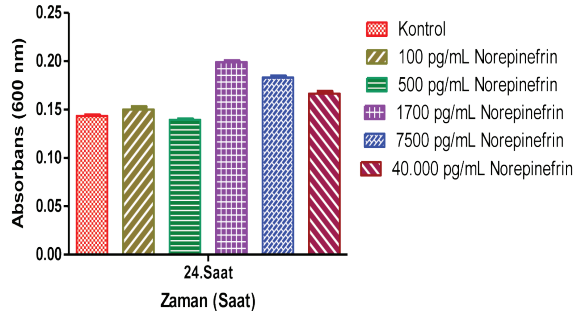
ğı belirlenmiş ($p>0.05$), bununla birlikte, 24. saatte insülinin 200 µU/mL’lik ve östradiolün 20 pg/mL’lik konsantrasyonlarının kontrole göre üremeyi ileri derecede azalttığı belirlenmiştir ($p<0.001$). 150 pg/mL östradiol ile 1.700 pg/mL, 7.500 pg/mL ve 40.000 pg/mL’lik NE konsantrasyonları *Candida* üremesini ileri anlamlı derecede arttırırken ($p<0.001$), 400 pg/mL östradiolün üremeyi anlamlı derecede arttırdığı belirlenmiştir.

TARTIşMA

Enfeksiyon durumunda mikroorganizma ile onun çevresi olan konağın çeşitli kimyasal sinyaller sayesinde çift yönlü bir iletişim içinde



Grafik 5. Farklı östradiol konsantrasyonlarının *Candida albicans* suşununun üremesi üzerine etkisi. *C. albicans* TSB (kontrol) TSB+20 pg/mL östradiol, TSB+150 pg/mL östradiol, TSB+400 pg/mL östradiol 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık ± standart sapmayı göstermektedir.



Grafik 6. Farklı norepinefrin konsantrasyonlarının *Candida albicans* suşununun üremesi üzerine etkisi. *C. albicans* TSB (kontrol) TSB+100pg/mL norepinefrin, TSB+500 pg/mL norepinefrin, TSB+1700 pg/mL norepinefrin, TSB+7500 pg/mL norepinefrin, 40.000 pg/mL norepinefrin 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Veriler ortalama bulanıklık ± standart sapmayı göstermektedir.

olduğı ve konak hormonları ile QS moleküllerinin bu sinyal dilinin vazgeçilmez bileşenleri olduğu bilinmektedir. Mikrobiyal endokrinoloji alanında yapılan çalışmaların sonuçları sayesinde hormonların âlemler arası haberleşmedeki rollerini açıklayıcı veriler sağlanabilmiştir.

Yapılan in-vitro çalışmalarla hormonların mikroplar üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu alanda en sık üzerinde durulan katekolamin ve türevi hormonların demir iyonu alımını etkilediğı öne sürülmüştür. Araştırmacılar, bazı sidereforların katekol gruplarını içerdiğini ve katekolaminlerin demirin bağılı bulunduğu transferrin ve laktoferrin gibi bileşiklerden alınması yoluyla etkili olduklarını belirtmişlerdir. Bu mekanizma-

Tablo 1. Hormonların mikroorganizmaların üremesi üzerine 6. ve 24. saatlerde etkileri.

Mikroorganizmalar	İnsülin (µU/mL)		Östradiol (pg/mL)		Norepinefrin (pg/mL)					
	20	200	20	400	100	500	1700	7500	40000	
	6. saat	24. saat	6. saat	24. saat	6. saat	24. saat	6. saat	24. saat	6. saat	24. saat
MRSA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UPEC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	↓*** %20 ±0.005	↓*** %30 ±0.004	↓*** %13 ±0.004	↓*** %21 ±0.012	↓*** %15 ±0.003	↓** %12 ±0.002	↓*** %23 ±0.02	↓** %12 ±0.002	↓* %10 ±0.03	-
<i>Candida albicans</i>	-	↓*** %31 ±0.014	↓*** %14 ±0.005	↑*** %10 ±0.003	-	-	↑*** %38 ±0.014	-	↑*** %26 ±0.014	↑*** %16 ±0.02

- Üremede bir değişiklik saptanmamıştır. ↓ Üreme azalma, ↑ Üremede artma, (***) p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05)
MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, UPEC: Üropatojen *Escherichia coli*

nın özellikle demirin az bulunduğu çevre şartlarında hücreye demir sağlamada etkili olduğu da bildirilmektedir. Diğer bir mekanizması ise, hormonların bakterilerin çoğalmalarını özendirilen oto-indükleyici-3 (OI-3) molekülüne benzer özellikte olmaları ile etki göstermeleridir (3,11,24,33).

E. coli K12 suşu tarafından da üretilebilen insülin hormonunun tıpkı katekolaminler gibi QS molekülü (homoserin laktonlar (HSL), oto-indükleyici-2 (OI-2), OI-3) olarak davrandığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Cinsiyet hormonlarından olan progesteron ve östradiolün ise bazı bakterilerde (*Prevotella intermedius* ve *Bacterioides meloninogenicus* gibi) konsantrasyona bağlı olarak K vitamini gibi görev yaptığı ve bakterilerin üremelerini etkilediği gösterilmiştir^(26,34). Ayrıca çeşitli mayalar (*C. albicans* ve *P. brasiliensis*) ile yapılan çalışmalarda steroid bağlayan proteinlerin bu mikroorganizmalarda bulunduğu gösterilmesi, cinsiyet hormonlarının fizyolojik süreçlerde değişimlere aracılık etmesi şeklinde yorumlanmaktadır^(19,25).

Katekolaminlerin bakterilerin üremesi üzerine etkilerini araştıran Freestone ve ark.⁽⁷⁾ NE'nin *E. faecalis*'in üremesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirirken, Lyte ve ark.⁽³⁴⁾ *S. epidermidis* üremesinde anlamlı düzeyde artış meydana geldiğini göstermiştir. Apan ve ark.⁽³⁵⁾'nin çalışmalarından elde edilen sonuçlar, NE'nin *S. auerus*, *S. epidermidis* ve *C. albicans*'ın üremesinin baskılandığını göstermiştir. Lyte ve ark.⁽⁸⁾'nin EHEC O157:H7 suşu ile yaptıkları bir diğer çalışmalarında, üremenin 100.000 kat ve üstü arttığı ve Shiga toksin üretiminin de 160 kat arttığı bildirilmiştir. *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis* ve *B. bronchiseptica*, katekolaminler varlığında üremelerinde birkaç katlı anlamlı artışlar olduğu gösterilen diğer bakteriler olmuşlardır^(7,36-39). Farklı mikroorganizmalarla ve farklı hormon konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda suşa ve konsantrasyona

bağlı olarak farklı şekilde sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, NE'nin 1.700 pg, 7.500 pg ve 40.000 pg'luk konsantrasyonlarının *C. albicans* üremesini arttırdığı, ancak 100 pg ve 500 pg'luk konsantrasyonlarının üremeyi baskıladığı belirlenmiştir. Test edilen tüm NE konsantrasyonlarının MRSA, *P. aeruginosa* ve UPEC C7'nin üremesini etkilemediği, *E. faecalis* üremesini ise baskıladığı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Yokoyama ve ark.⁽⁴⁰⁾, östradiolün *Campylobacter rectus*'un üremesini indüklediğini bildirmişlerdir. Bunların aksine, bir diğer cinsiyet hormonu olan progesteronun *Neisseria gonorrhoeae* ve *N. meningitidis* üremesini inhibe ettiği bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Plotkin ve ark.⁽²⁶⁾, *E. faecalis*'in üremesinin dihidrotestosteron (DHT) varlığında etkilenmediğini, dikloretilen (DDE), hidrokortizon ve deksametazon varlığında ise azaldığını belirtmişlerdir. Östradiol ile ökaryot mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalardan da ilginç sonuçlar elde edilmiştir. *Trichopyton purpureum* ile enfekte tavşanlarda topikal α -östradiolün infeksiyonu geriletmediği gösterilmiştir. 17- β östradiolün, konsantrasyona bağlı olarak *Microsporum canis* ve *Trichopyton mentagrophytes*'in üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir^(42,43). Drutz ve ark.⁽⁴⁴⁾ 17- β östradiolün, *Coccidioides immitis* üremesini büyük ölçüde uyardığını, sferül olgunlaşma hızını ve endospor salınımını arttırdığını göstermişlerdir. Zhang ve ark.⁽⁴⁵⁾ 17- β östradiolün 3 farklı *C. albicans* suşunun üremesini arttırdığını göstermişlerdir.

Bir diğer konak faktörü olan insülinin etkisini araştıran Plotkin ve Viselli⁽²⁾, 400 μ U'lik insülin varlığında *E. faecalis* ve *P. aeruginosa*'nın kontrole göre üremesinin sonuçlarımıza benzer şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Woods ve ark.⁽⁴⁶⁾, tarafından ise *Burkholderia pseudomallei*'nin insülin reseptörüne yüksek afinitesi olduğu belirtilmiş ve bunun da diyabet hastalarında serumdaki insülin miktarına bağlı olarak melio-

idoz gelişimini tetiklediği öne sürülmüştür. Gümüş ve ark.⁽⁴⁷⁾ tarafından bir üropatojen *E. coli* suşunun üremesinin insülin varlığında değişmediği ancak 200 μ U/mL insülin varlığında *sfa/foc*, *cnf1* ve *usp* gibi virülans genlerinin ekspresyonlarının azaldığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, mikrobiyal endokrinoloji alanında yapılan çalışmaların artması sayesinde, enfeksiyon hastalıklarının patogenezi ve patogeneze farklı âlemler arasında kurulan bu konuşma dilinin rolü daha iyi anlaşılacak ve tedavi yöntemleri arasına bu iletişimin kesilmesini temel alan yeni yöntemler katılabilecektir. Özellikle bakterileri öldürmek (bakterisidal) yada üremelerini durdurmak (bakteriyostatik) gibi iki temel etki şekliyle çalışan antibiyotikler yerine, bakterilerde yeni hedef moleküllerin ve virülansı doğrudan engelleyen yeni ilaçların bulunması mümkün olacaktır. Bu olasılıklar, bakteri ve memeliler arasındaki ilişki ve bu ilişkiyi kuran her türlü sinyal yolağı ve moleküller üzerine yapılan çalışmaları değerli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lyte M, Freestone PP, eds. Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. New York: Springer; 2010.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5576-0_1
2. Plotkin BJ, Viselli SM. Effect of insulin on microbial growth. *Curr Microbiol.* 2000;41(1):60-4.
3. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun.* 1982;35(1):256-63.
4. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology.* 2007;153(Pt12):3923-38.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/012856-0>
5. Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(15): 8951-6.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1537100100>
6. Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(2):111-20.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>
7. Freestone PP, Haigh RD, Williams PH, Lyte M. Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers. *FEMS Microbiol Lett.* 1999;172(1):53-60.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb13449.x>
8. Lyte M, Frank CD, Green BT. Production of an autoinducer of growth by norepinephrine cultured *Escherichia coli* O157:H7. *FEMS Microbiol Lett.* 1996;139(2-3):155-9.
9. Pacheco AR, Sperandio V. Inter-kingdom signaling: chemical

- language between bacteria and host. *Curr Opin Microbiol.* 2009;12(2):192-8.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.01.006>
10. Freestone P. Communication between bacteria and their hosts. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:361073.
<https://doi.org/10.1155/2013/361073>.
 11. LeRoith D, Shiloach J, Roth J, Lesniak MA. Insulin or a closely related molecule is native to *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1981;256(13):6533-6.
 12. Pan JX, Mikkelsen RB, Wallach DF, Asher CR. Synthesis of a somatostatin like peptide by *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol.* 1987;25(1):107-11.
[https://doi.org/10.1016/0166-6851\(87\)90023-5](https://doi.org/10.1016/0166-6851(87)90023-5)
 13. Schär G, Stover EP, Clemons KV, Feldman D, Stevens DA. Progesterone binding and inhibition of growth in *Trichophyton mentagrophytes*. *Infect Immun.* 1986; 52(3):763-7.
 14. Rowland SS, Falkler WA, Bashirelahi N. Identification of an estrogen binding protein in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;42(7):721-7.
 15. Burshell A, Stathis PA, Do Y, Miller SC, Feldman D. Characterization of an estrogen binding protein in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem.* 1984; 259(6):3450-6.
 16. Loose DS, Stover EP, Restrepo A, Stevens DA, Feldman D. Estradiol binds to a receptor-like cytosol binding protein and initiates a biological response in *Paracoccidioides brasiliensis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80(24):7659-63.
 17. White S, Larsen B. *Candida albicans* morphogenesis is influenced by estrogen. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53(9):744-9.
 18. Harvey WD. Identification of 17 β -estradiol as the estrogenic substance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(15):4722-6.
 19. Loose DS, Feldman DA. Characterization of a unique corticosteroid binding protein in *Candida albicans*. *J Biol Chem.* 1982;257(9):4925-30.
 20. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol.* 1993;137(3):343-45.
 21. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2004;12(1):14-20.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2003.11.004>
 22. Freestone PPE, Lyte M. Microbial endocrinology: experimental design issues in the study of interkingdom signalling in infectious disease. *Adv Appl Microbiol.* 2008;64:75-105.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(08\)00402-4](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)00402-4).
 23. Lyte M, Freestone P. Microbial endocrinology comes of age. *Microbe.* 2009;4:169-75.
<https://doi.org/10.1128/microbe.4.169.1>
 24. Freestone P, Lyte M. Stress and microbial endocrinology: prospects for ruminant nutrition. *Animal.* 2010;4(7):1248-7.
<https://doi.org/10.1017/S1751731110000674>
 25. Kurakado S, Kurogane R, Sugita T. 17 β -Estradiol inhibits estrogen binding protein-mediated hypha formation in *Candida albicans*. *Microb Pathog.* 2017;109:151-5.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.038>.
 26. Plotkin BJ, Roose R J, Erikson Q, Viselli SM. Effect of androgens and glucocorticoids on microbial growth and antimicrobial susceptibility. *Curr Microbiol.* 2003;47(6):514-20.
 27. Hosoda K, Shimomura H, Hayashi S, Yokota K, Hirai Y. Steroid hormones as bactericidal agents to *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett.* 2011;318(1):68-75.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02239.x>
 28. McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrinology of reproduction. In: Straus JF, Barbieri RL, eds. *Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed. Elsevier Health Sciences, 2014:3-26.
<http://stedmansonline.com/webFiles/Dict-Stedmans28/APP17.pdf> (Erişim tarihi: 04.01.18)
 29. Aun F, Mequid MM, Soeldner JS, Stolf NA. Urinary insulin levels in health and disease - a concise review. *Postgrad Med J.* 1975;51(599):622-6.
 30. Phillips PE, Edge JA, Harris DA, et al. Urinary excretion and clearance of insulin in diabetic and normal children and adolescents. *Diabet Med* 1993;10(8):707-14.
 31. Sandrini S, Alghofaili F, Freestone P, Yesilkaya H. Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression. *BMC Microbiol.* 2014;14:180-92.
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-18>
 32. Fteita D, Könönen E, Söderling E, Gürsoy UK. Effect of estradiol on planktonic growth, coaggregation, and biofilm formation of the *Prevotella intermedia* group bacteria. *Anaerobe.* 2014;27:7-13.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.02.003>
 33. Lyte M, Freestone PP, Neal CP, et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet.* 2003; 361(9352):130-5.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12231-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12231-3)
 34. Apan OC, Apan TZ, Apan A. In vitro antimicrobial activity of commonly used vasoactive drugs. *J Clin Anesth.* 2016;34:407-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.008>
 35. Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* 1992;50(3):203-12.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90273-R](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90273-R)
 36. Freestone PP, Hirst RA, Sandrini SM, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest.* 2012;142(5): 1200-10.
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2614>.
 37. Anderson MT, Armstrong SK. The *Bordetella* bfe system: growth and transcriptional response to siderophores, catechols, and neuroendocrine catecholamines. *J Bacteriol.* 2006;188(16):5731-40.
<https://doi.org/10.1128/JB.00495-06>
 38. Anderson MT, Armstrong SK. Norepinephrine mediates acquisition of transferrin-iron in *Bordetella bronchiseptica*. *J Bacteriol.* 2008;190(11):3940-7. <https://doi.org/10.1128/JB.00086-08>.
 39. Yokoyama M, Hinode D, Masuda K, Yoshioka M, Grenier D. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(4):239-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00222.x>
 40. Edwards JL. *Neisseria gonorrhoeae* survival during primary human cervical epithelial cell infection requires nitric oxide and is augmented by progesterone. *Infect Immun.* 2010;78(3):1202-13.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01085-09>
 41. Reiss F. The effect of hormones on the growth of *Trichophyton purpureum* and *Trichophyton gypseum*. *J Invest Dermatol.* 1947;8(5):245-50.
<https://doi.org/10.1038/jid.1947.35>
 42. El-Sherif S, Refai M. Studies on the fungistatic action of hormones on dermatophytes. *E Rodenwaldt-Archiv.* 1976;3(4):101-8.
 43. Drutz D, Huppert M, Sun S, McGuire W. Human sex hormones stimulate the growth and maturation of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun.* 1981;32(2):897-907.
 44. Zhang X, Essmann M, Burt ET, Larsen B. Estrogen effects on *Candida albicans*: a potential virulence-regulating mechanism. *J Infect Dis.* 2000;181(4): 1441-6.
<https://doi.org/10.1086/315406>
 45. Woods DE, Jones AL, Hill PJ. Interaction of insulin with *Pseudomonas pseudomallei*. *Infect Immun.* 1993;61(10):4045-50.
 46. Gumus D, Yoruk E, Kalayci-Yuksef F, Uz G, Topal-Sarikaya A, Ang-Kucuker M. The effects of insulin and glucose on different characteristics of a UPEC: Alterations in growth rate and expression levels of some virulence genes. *Clin Lab.* 2017;63(10):1589-97.
<https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170313>