

Sisteamin, Putresin ve Sisteamin-Putresin Kombinasyonunun Bazı Bakteriler Üzerine Etkileri

Abdullah DOĞAN * 
Pınar AKSU *

Salih OTLU ** Fatih BÜYÜK **
Elif TAZEGÜL ** Dinçer ERDAĞ *

* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, TR-36100, Kars - TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TR-36100, Kars - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2012-6928

Özet

Bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni antimikrobiyal ilaçların keşfi için sürekli çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmada, bazı mikroorganizmalar üzerine, sisteamin, putresin ve sisteamin-putresin kombinasyonunun etkileri araştırıldı. Araştırmada, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşları kullanıldı. Minimal inhibitör konsantrasyonun (MİK) tespit edilmesinde modifiye Broth Dilüsyon yönteminden yararlanıldı. Dilüsyonların hazırlanmasında ve besi yeri olarak Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson, 211443) kullanıldı. Sisteaminin 0.5 µg/ml konsantrasyonda *B. subtilis*, 16 µg/ml konsantrasyonda *P. aeruginosa*'nın üremesini inhibe ettiği, ancak diğer mikroorganizmalar üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Putresin dilüsyonlarının test edilen mikroorganizmalar üzerine etkisine rastlanmadı. Sisteamin-putresin kombinasyonunun (1:1) ise *E. coli*'nin üremesi üzerine etkisi bulunmazken, 16 µg/ml konsantrasyonda *B. subtilis*, *P. multocida*, *Ps. aeruginosa* ve *S. aureus*'un üremesini engellediği tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Sisteamin, Putresin, Bakteriler

Effects of Cysteamine, Putrescine and Cystemine-Putrescine Combination on some Bacterium

Summary

Studies are made consistently for discovery of new antimicrobial drugs used to treat bacterial diseases. In the present study effects of cysteamine, putrescine and cysteamine-putrescine combinations were investigated on some microorganisms. Standart strains of *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* and *Pseudomonas aeruginosa* were used in this study. Modified Broth Dilution Method was utilized to detect minimal inhibition concentration (MIC). Mueller- Hinton Broth (Becton Dickinson, 211443) was used as medium for reproduction and dilution. 0.5 µg/ml concentration of cysteamine inhibited growth of *B. subtilis*, 16 µg/ml concentration of cysteamine inhibited growth of *P. aeruginosa* but there was no effect on other microorganisms. There was no effect on the microorganisms tested in dilution of putrescine. It is observed that cysteamine -putrescine mixture (1:1) has no effect on growth of *E. coli* though 16 µg/ml concentration of the mixture inhibit the growth of *B. subtilis*, *P. multocida*, *Ps. aeruginosa* and *S. aureus*.

Keywords: Cysteamine, Putrescine, Bacterium

GİRİŞ

Hayvanlarda mikroorganizmaların neden olduğu çok sayıda enfeksiyöz hastalık bulunmaktadır. Enfeksiyonların hayvan ve insan sağlığı açısından önemli olması nedeniyle gıdalarda bakteri miktarları ve bunların antibiyotiklere duyarlılıkları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır ^{1,2}. Günümüzde farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bakteriyel

hastalıkların tedavisine imkan veren çok sayıda antibakteriyel ilaç sentezlenmiştir. Bunlar değişik kimyasal ve farmakodinamik özelliklere sahip olup, farklı gruplara ayrılmışlardır. Antibakteriyel ilaçların yanlış uygulanması konakçıda yan etkilere ve bakterilerde direnç gelişimine neden olabilmektedir. Bu yüzden etki spektrumu dirençli etkenleri de içere-



İletişim (Correspondence)



+90 474 2426836/5128



adogankars@hotmail.com

cek şekilde geniş ve yan etkileri düşük olan yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır ³⁻⁷.

Biyojen aminler aminoasitlerin dekarboksilasyonu ile oluşan maddelerdir. Arjininden agmatin, asparjin asiten beta-alanin, aminoasetik asitten aminoaseton, glutamik asitten gamaaminobütirik asit, lizinden kadaverin, sisteinden sisteamin, l-tirozinden dopamin ve tiramin, histidinden histamin vb sentezlenmektedir. Biyojen aminler insan, hayvan, bitki ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilmektedir. Bu nedenle oluşan veya alınan kaynağa göre endojen (vücutta sentezlenen) ve eksojen (dışarıdan alınan) biyojen aminler olarak sınıflandırılırlar (adrenalin, dopamin, serotonin, histamin vb) ^{3,8}. Vücuda bitki ve hayvansal besinler aracılığıyla alınırlar. Gıdalarda bakteriyel dekarboksilasyon sonucu sentezlenirler (özellikle agmatin, kadaverin ve putresin). Bir nevi bakterilerle ilgili kokuşma ürünleri olarak da düşünülebilirler. Bu nedenle proteince zengin gıdalar (et, yumurta) ve fermente ürünler (şarap, bira, soya fasülyesi veya diğer bitkilerin fermente ürünleri) önemli oranda biyojen amin taşımaktadırlar. Ölen hayvanlarda bakteriler tarafından kadavrada sentezlenir. Bu nedenle kadavra alkaloidleri olarak da adlandırılmaktadırlar ⁸⁻¹¹.

Biyojen aminler vücutta hormon, kobalamin (vitamin, aminoaseton), coenzim A'nın yapısına girerler. Hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, üremesi ve metabolizmasında görev üstlenirler ^{8,12}. Çevre açısından önem arz ederler. Oluşmaları aminoasit ve mikroorganizmalar ile ilişkili olduğundan su kirliliğinde rol oynarlar ¹³. Yüksek düzeylerde alınan biyojen aminler zehirlenmelere neden olabilir. Merkezi sinir sistemi ve damar üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır ⁸.

Sisteamin sisteinden oluşan SH grubu taşıyan bir biyojen amindir. Vücutta sisteine dönüşebilir ve sistein disülfid bağları halinde sistin olarak lizozomlar içerisinde depolanır. Antioksidan ve antiklastojenik etkilere sahip bir madde olup, sistinozisin tedavisinde kullanılır. Asetil CoA'nın yapısına girdiğinden hücre metabolizmasında önemli görevleri vardır. Metanobakterilerde 2-merkaptotetanosülfonik asit yer almaktadır (Coenzim M) ¹⁴. Somatostatin sentezini azalttığından büyümeyi teşvik etmektedir ¹⁴⁻¹⁸. Parasetamol zehirlenmelerinde sisteaminin kullanılmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir ¹⁹.

Putresin vücutta ornitin dekarboksilasyonu ile oluşmaktadır. Dolaylı olarak agmatinden de oluşabilmektedir ^{20,21}. İlk kez 1800'lü yıllarda bakterilerden elde edilmiştir. Mantarlar tarafından da sentezlendiği bilinen bu madde, diğer poliaminlerin (spermidin, spermin) ön maddesidir ^{22,23}. Beyinde yüksek miktarda bulunduğu ve azlığında depresyon geliştiği dolayısı ile depresyonun fizyopatolojisinde etkili olduğu bildirilmektedir ²¹. Poliaminlerin bakterilerin üremesinde önemli rolleri vardır. Poliaminler DNA ve RNA ile etkileşmekte ve protein sentezini artırmaktadırlar ^{23,24}. Serbest putresin düzeyinin artması bitkilerin büyümesini yavaşlatmaktadır ²⁴. Bakterilerin putresini süksinata kadar metabolize ettiği belirlenmiştir ²⁵. Vücutta deaminasyona uğrar. Amonyak

ve azot oksitlere redükte ya da okside edilir.

Biyojen aminler bakteriler tarafından üretilmekte ve protein sentezinde azot kaynağı olarak kullanılabilir. Ancak metabolizma gereği toksik bileşiklere dönüşebildiğinden hangi durumda ve dozda mikroorganizmaların üremelerini azaltabileceği veya konakçıya zarar verebileceği bilinmemektedir (bazılarının konakçıdaki toksik dozları hariç). Bakteriler üzerindeki minimal inhibitör konsantrasyonlarının tespiti aynı zamanda antibakteriyel etkilerinin olup, olmadığının anlaşılmasına katkı yapacaktır. Bu araştırmada sisteamin, putresin ve sisteamin-putresin kombinasyonlarının (1:1) bazı mikroorganizmalar üzerine etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Kimyasal maddelerden sisteamin ve putresin sırasıyla fluka ve sigma'dan hidroklorür tuzu olarak temin edildi. Araştırmada, Gram pozitif bakterilerden olan *Bacillus subtilis* (laboratuvar izolatu), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) ve Gram negatif bakterilerden olan *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pasteurella multocida* (ATCC 12945) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027)'nin standart bakteri suşları kullanıldı. Bakterilerin dilüsyonu Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson, 211443) besiyeri ile yapıldı ve aynı besiyeri üreme amacıyla kullanıldı.

Çalışmada Wiegand et al. ²⁶ ile Ericsson ve Sherris ²⁷ tarafından bildirilen Broth Dilüsyon yöntemi modifiye edilerek, MİK (minimum inhibitory concentration) değerleri hesaplanacak kimyasal maddelerin dilüsyonları yapıldı (Tablo 1). Bakterilerin katı besiyerinde 24 saatlik taze kültürü hazırlandıktan sonra, McFarland 0.5 standart tüpüne göre bakteri yoğunlukları ayarlandı ve bu son bakteri konsantrasyonları 100 kat dilüe edilerek kullanıldı. Mueller-Hinton Broth ile seri dilüsyonları yapılan maddelerin üzerine eşit miktarda bakteri süspansiyonu ilave edildi. Testler çift çalışıldı ve her solüsyon için farklı pozitif ve negatif kontrol tüpleri hazırlandı. Besiyerleri 37°C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı.

Değerlendirme: Test edilen maddelerin MİK değerleri tüplerin inkübasyon öncesi ve sonrası yoğunlukları spektrofotometrede 620 nm dalga boyunda ölçülerek hesaplandı.

BULGULAR

Sisteaminin 0.5 µg/ml konsantrasyonda *B. subtilis*, 16 µg/ml konsantrasyonda *P. aeruginosa*'nın üremesini inhibe ettiği, diğer mikroorganizmalar üzerine bir etkisinin olmadığı belirlendi. Hazırlanan putresin dilüsyonlarının incelenen mikroorganizmalar üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Sisteamin-putresin karışımının *E. coli*'nin üremesi üzerine etkisi tespit edilmedi, ancak 16 µg/ml konsantrasyonda *B. subtilis*, *P. multocida*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'ün üremesinin engellendiği belirlendi. Araştırmadan elde edilen sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Broth dilüsyon metodunda kullanılan maddelerin dilüsyonlarının hazırlanması**Table 1.** Preparation of materials used in broth dilution method

Aşama	Antimikrobiyal Konsantrasyon (mg/L)	Antimikrobiyal Konsantrasyon Aşaması	Antimikrobiyal Miktarı (ml)	Broth Miktarı (ml)	Elde Edilen Antimikrobiyal Konsantrasyon (µg/ml)	Testteki Son Konsantrasyon (µg/ml)
1	640	Stok	1	9	64	32
2	64	1. aşamadan	1	1	32	16
3	64	1. aşamadan	1	3	16	8
4	64	1. aşamadan	1	7	8	4
5	8	4. aşamadan	1	1	4	2
6	8	4. aşamadan	1	3	2	1
7	8	4. aşamadan	1	7	1	0.5
8	1	7. aşamadan	1	1	0.5	0.25
9	1	7. aşamadan	1	3	0.25	0.125
10	1	7. aşamadan	1	7	0.125	0.0625

Tablo 2. Sisteamin, putresin ve sisteamin-putresin kombinasyonunun MİK değerleri (µg/ml)**Table 2.** MIC values of cysteamine, putrescine and cysteamine-putrescine mixture (µg/ml)

Bakteri	Sisteamin	Putresin	Sisteamin-Putresin
<i>B. subtilis</i>	0.5 µg/ml	-	16 µg/ml
<i>S. aureus</i>	-	-	16 µg/ml
<i>E. coli</i>	-	-	-
<i>P. multocida</i>	-	-	16 µg/ml
<i>P. aeruginosa</i>	16 µg/ml	-	16 µg/ml

TARTIŞMA ve SONUÇ

Antibakteriyel ilaçlar hastalıkların tedavi ve korunmasında büyük bir öneme sahiptir. Etkisi yüksek, ancak yan etkileri düşük olan yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla çok sayıda madde test edilmektedir. Bu çalışmada biyojen aminlerden olan sisteamin, putresin ve sisteamin-putresin (1:1) kombinasyonun bazı bakteriler üzerindeki MİK değerleri araştırılmıştır.

Biyojen aminler hayvan, bitki ve bakteriler tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Çok sayıda bakterinin biyojen amin ürettiği bilinmektedir. Biyojen amin üreten bakteriler arasında bazı *Lactobacillus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus* türleri, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* vb sayılabilir ⁸⁻¹⁰. Landete et al. ²⁰ *B. cereus*, ve *Ps. aeruginosa* gibi bakterilerin agmatinden putresin üretimi üzerinde çalışmışlardır. Bu bakterilerin agmatini deamine ettiklerini gözlemlemişlerdir. Araştırma sonucunda agmatinden putresin üretimi üzerine pridoksal 5-fosfat, magnezyum ve mangan iyonlarının etkilerinin olmadığı tespit edilmiştir.

Biyojen aminlerin bakteriler üzerindeki antibakteriyel özelliklerinin bilinmesi bakteri biyolojisinin anlaşılması

kadar çevre ve sağlık açısından da önemlidir. Tiquia ¹³ yaptığı çalışmada sularda biyojen aminler (putrescin, feniletamin) tespit etmiş ve bunların düzeylerinin bakteri üremesine bağlı olarak mevsimlerden etkilendiğini belirlemiştir. Sulardaki biyojen aminlerin organik ve mikrobiyel kirliliğin bir sonucu olarak ortaya çıktığı, bu nedenle düzeylerinin biyolojik kirliliğin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir.

Biyojen aminlerin yüksek dozlarda toksisite yaptıkları bilinmektedir ⁸. Tıl et al. ²⁸ yaptıkları çalışmada ratlarda putresinin akut oral dozunu 2000 mg/Kg olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada putresinin gözlenmeyen yan etkilere neden olan dozu ise 180 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. İnsanlarda ağızdan 8 mg ve üzeri miktarda alınan histamin zehirlenme yaptığı bilinmektedir ⁸. Biyojen aminlerin toksisiteyi nedeniyle bitki, et ve et ürünleri gibi gıdalardaki düzeylerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Bitkilerdeki poliaminlerin etkileri ve düzeyleri üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır ²⁹. Houndusse et al. ²⁴ amonyum miktarının bitkilerde poliamin düzeyini artırdığını tespit etmiştir. Aynı çalışmada nitrat ve amonyumun bitki hücrelerinde serbest putresin düzeyini yükselttiği belirlenmiştir. Alglerde de benzer çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Lee ³⁰ %0.1'lik tuzlu su stresinin alglerde serbest putresin düzeyini artırdığını bildirmektedir.

Sisteaminin enerji metabolizmasına ¹⁴, putresin ve diğer poliaminlerin vücutta DNA, RNA, protein sentezine iştirak ettiği bilinmektedir ^{23,31}. Putresin makromoleküllere nonkovalent olarak bağlanmaktadır ²⁴. Hücre büyümesini artırmaktadır ³². Ancak metabolizma sonucu ortaya çıkan nitroz oksit ve guanidino grubu taşıyan putresin türevlerinin antiproliferatif etkinlikleri de bildirilmektedir. Apoptozisi indüklemektedir ¹². Yine bitkilerde fazla miktarda oluşması protein yetersizliğine ve nekroza neden olmaktadır ²⁴. Bu bilgilerden fazla miktarlarının hücreler üzerine toksik etkilerinin olduğu çıkarılabilir. Bakteri ve mantarların ürettikleri biyojen aminlerin hangi düzeylerinden etkilendikleri açık

değildir. Olası bir alkol benzeri inhibisyonun antibakteriyel ve otokontrolde rol oynayabileceği söylenebilir.

Besi yerlerinde bakterilerin üremesini teşvik etmek için poliaminler kullanılmaktadır. Bu poliaminler metabolizma sonucu tekrar monoaminlere deamine edilebilir. Bakterilerin üremesindeki önemi mutant *E. coli* suşlarının poliaminlerden olumsuz etkilenmesinden çıkarılabilir. Mutant suşlar besiyerine poliaminlerin ilavesiyle %70 gibi bir oranda inhibe olmaktadır²³. Bu nedenle biyojen aminlerin mikroorganizmalar üzerine etkilerinin bilinmesi hem tedavi hem de mikrobiyolojik araştırmalar açısından önem arz eder. Besi yerlerinde ya da bakterilerin bulundukları ortamdaki yüksek yoğunluklarının mikroorganizmalar üzerinde toksisiteye neden olabileceği düşünülebilir. Bağırsak ve vücuttaki yüksek konsantrasyonları diğer bakteriler üzerine inhibitör etkilere ya da diğer toksik sorunlara (nitröz oksit) neden olabilir.

Bu araştırmada sisteamin hidroklorürün 0.5 µg/ml konsantrasyonda *B. subtilis*, 16 µg/ml konsantrasyonda *Ps. aeruginosa*'nın üremesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sisteamin-putresin karışımının ise 16 µg /ml konsantrasyonda *B. subtilis*, *P. multocida*, *Ps. aeruginosa* ve *S. aureus*'un üremesinin engellediği belirlenmiştir. Bu biyojen aminlerin testte kullanılan mikroorganizmalar üzerindeki etkili konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmektedir. Putresinin testte kullanılan mikroorganizmaların tamamı üzerinde söz konusu dilüsyonlarda etkisi görülmemiştir. Danzin ve Casara³³ yaptıkları çalışmada bir putresin türevi olan alfa-allenyl putresin *E. coli*'nin üremesini bloke ettiğini belirlenmiştir. Bu madde putresini kullanan enzimleri irreversibl olarak bloke etmektedir. Bulgular bu araştırma sonucu ile bir paralellik göstermektedir. Putresinin protozoonlar üzerindeki etkileri de çalışılmıştır. Olenyik et al.³⁴ *Laishmania donovani*'nin virülensini %1 oranında içme suyuyla verilen putresinin düşürdüğünü tespit etmiştir. Guanidino-poli-aminlerin antitripanozomal etkinlikleri bildirilmektedir¹². Sisteaminin de protozoonlar üzerine etkilerinin olduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Wilmer et al.¹⁵ antimalariyal ilaç olan artemisinin etkisinin sisteamin tarafından artırıldığını tespit etmiştir. Sanina et al.³⁵ hemoglobin, deoksi-hemoglobin ve sitokromlardaki demir-nitröz oksit kompleksine bağlanan sisteaminin insan eritroblastik lösemide apoptozisi indüklediğini bildirmektedir. Sisteaminin bakteriler üzerindeki inhibitör etkisinin mekanizması katyonlarla olan bu tip ilişkilerine bağlanabilir. Sisteamin şelatör bir madde olup, demir başta olmak üzere diğer iki değerlikli katyonları bağlar ve onların görev yapmasını engeller. Sonuçta bakteri hücrelerinde gerçekleşen redoks reaksiyonlarında bozukluğa neden olur. Putresinin mikroorganizmalar üzerinde test edilen dilüsyonlarda etkisinin görülmemesi, ancak sisteaminle olan kombinasyonunun yüksek konsantrasyonlarda da olsa etkili olması sisteamin ve putresin arasındaki rekabetten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çünkü her ikisi de amin taşımaktadır ve putresinin sisteamini bağlayan yapıya karşı yarışması büyük bir olasılık olarak görülmektedir. Sonuçta serbest kalan sisteaminin

taşıdığı SH grupları ile katyonlarla daha fazla reaksiyona girdiği söylenebilir. Ancak bu durumun daha geniş planlanan diğer çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Antibakteriyel etkinin ortaya çıkmasında sisteaminin genetik yapılarla birleşmesi de etkili olabilir. Grachev et al.³⁶ yaptığı çalışmada sisteaminin hidroksile pirimidin bazları ile birleştiğini ortaya koymuştur (timin, urasil). Ayrıca biyojen aminlerin metabolizması sonucu ortaya çıkabilecek toksik ürünlerin bakteriyostatik etkiye neden olabileceği düşünülmektedir. Bu durumun putresinde görülmemesi, putresinin metabolizmasının seçilen bakterilerde gerçekleşip, gerçekleşmediği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (deaminasyon, oksidasyon gibi).

Sonuç olarak, bu çalışmada sisteamin ve sisteamin-putresin karışımının deneyde kullanılan bazı mikroorganizmaların üremelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Biyojen aminlerin etkili konsantrasyonlarının çoğu antibakteriyel ilaca göre yüksek olduğu görülmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde diğer antibakteriyel ilaçlardan üstünlükleri anlaşılamamıştır. Ayrıca Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin bu maddelere karşı duyarlılıkları arasında bir fark olduğunu söylemek, gerek örnek ve gerekse çalışılan madde sayısı göz önüne alındığında mümkün görülmemektedir. Bu konuda daha geniş farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır. Bununla birlikte *B. subtilis*'in sisteamine karşı duyarlılığı dikkat çekicidir. Biyojen aminlerin bakterilerin üredikleri ortamda yüksek miktarlarda bulunmaları, söz konusu bakterilerin çoğalmalarını olumsuz yönde etkileyebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1. Kamber U:** Karsta satışa sunulan kaşar ve çeçil (civil) peynirlerinin bazı mikrobiyolojik ve kimyasal kalite nitelikleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 11 (1): 33-38, 2005.
- 2. Kireççi E, Aktaş AE:** Stafilokok suşlarının gaz kromatografi metoduyla tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 11 (1): 29-32, 2005.
- 3. Doğan A:** Veteriner Hekimler İçin Farmakoloji. Ders Notları. Kars, 2010.
- 4. Doğan A:** Toksikoloji. Ders Notları. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Kars, 2012.
- 5. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Eds):** Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 1, 2. 2. Baskı, Medisan Yayınları No: 41, Ankara, 2000.
- 6. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Eds):** Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. 2. Baskı, Medisan Yayınları No: 53, Ankara, 2002.
- 7. Forth W, Henschler D, Rummel W (Eds):** Pharmakologie und Toxikologie. 4. Völlig neu bearbeitete auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim, 1983.
- 8. Vatansever L:** Et ve et ürünlerinde biyojenik aminler. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 10 (2): 203-208, 2004.
- 9. Ladero V, Fernandez M, Callez-Eriquez M, Sanchez-Liana E, Cariedo E, Martin MC, Alvarez MA:** Is the production of the biogenic amines tyramine and putrescine a species-level trait in enterococci? *Food Microbiology*, 30, 132-138, 2012.
- 10. Alberto MR, Arena ME, Manca de Nadra MC:** Putrescine production from agmatine *Lactobacillus hilgardii*: Effect phenolic compounds. *Food Control*, 18, 898-903, 2007.
- 11. Gençcelep H, Kaban G, Kaya, M:** Effects of starters culture and nitrile levels on formation of biogenic amines in sucuk. *Meat Sci*, 77, 424-230, 2007.
- 12. Wang J, Zhiyong C, Songqiang X, Jin Z, Chaojie W:** Sythesis and

bioevaluation of aryl-guadino conjugates targeting the polyamine transporter. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 6421-6425, 2010.

13. Tiquia SM: Metabolic diversity of the heterotrophic microorganisms and potential link to pollution of the rouge river. *Environmental Pollution*, 158, 1435-1443, 2010.

14. Miller SL, Schlesinger G: Prebiotic syntheses of vitamin coenzymes: I. Cysteamine and 2-mercaptoethanesulphonic acid (Coenzym M). *J Mol Evol*, 36, 302-307, 1993.

15. Wilmer MJ, Kluijtmans LAJ, Van Der Welden TJ, Willems PH, Scheffer PG, Masereeuw M, Monnens LA, Van Den Hauvel LP, Leftchenko EN: Cysteamine restores glutathione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 643-651, 2011.

16. Basouw M, Levchenko E: Pharmacokinetics of cysteamine in cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol*, 26, 639-640, 2011.

17. Wenner WJ, Murphy JL: The effects of cysteamine on the upper gastrointestinal tract of children with cystinosis. *Pediatr. Nephrol*, 11, 600-603, 1997.

18. Vecsei L, Ekman R, Alling C, Widerlöv E: Influence of cysteamine and cysteine on open-field behaviour, and on brain concentration of catecholamine, somatostatin, neuropeptide Y and corticotropin releasing hormone in the heart. *J Neurol Transm*, 78, 209-220, 1989.

19. Strubelt O, Siegers CP, Schütt A: The curative effects of cysteamine, cysteine, dithiocarb in experimental paracetamol poisoning. *Arch Toxicol*, 33, 55-64, 1974.

20. Landete JM, Arena ME, Pardo I, Manca de Nadra MC, Ferrer S: Comparative survey of putrescine production from agmatine deamination of different bacteria. *Food Microbiology*, 25, 882-887, 2008.

21. Zornkowsky ADE, Santos ARS, Rodrigues ALS: Putrescine produces antidepressant-like effects in the forced swimming test and the tail suspension test in mice. *Progress in Neurophysiopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1419-1425, 2006.

22. Amprayn K, Rose MT, Kecskes M, Pereg L, Nguyen HT, Kennedy IR: Plant growth promoting characteristics of soil yeast (*Candida tropicalis* HY) and its effectiveness for promoting rice growths. *Applied Soil Ecology*, 2011 (in press).

23. Ioannidis NE, Sfichi L, Kotzabasis K: Putrescine stimulates chemiosmotic ATP synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1757, 821-828, 2006.

24. Houdusse F, Garnica M, Zamarreno AM, Yvin JC, Garcia-Mina J: Possible mechanism of the nitrate action regulating free-putrescine

accumulation in ammonium fed plants. *Plant Sci*, 175, 731-739, 2008.

25. Bandounas L, Ballerstedt H, H de Winde J, Ruisjsenaars H: Redundancy in putrescine catabolism in solvent tolerant *Pseudomonas putida* S12. *J Biotechnol*, 154, 1-10, 2011.

26. Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW: Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIK) of antimicrobial substances. *Nat Protoc*, 3 (2): 163-175, 2008.

27. Ericsson HM, Sherris JC: Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand B*, 217 (Suppl.): 1-90, 1971.

28. Til HP, Falke HE, Prinsen MK, Willems MI: Acute and subacute toxicity of tyramine spermidine, spermine putrescine and cadaverine in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 337-348, 1997.

29. Cristofori V, Roupheal Y, Rugini A: Collection time cutting age, IBA and putrescine effects on root formation in *Corylus avellana* L cuttings. *Sci Hortic*, 124, 189-194, 2010.

30. Lee TM: Investigations of some intertidal green macroalgae to hyposaline stress: Detrimental role of putrescine under extreme hyposaline conditions. *Plant Science*, 138, 1-8, 1998.

31. Fukumoto GH, Byus CV: Putrescine export in *Xenopus laevis* oocytes occurs against a concentration gradient: Evidence for a non-diffusional export process. *Biochim Biophys Acta*, 1324, 215-222 1997.

32. Bardócz S, Hughes EL, Grant G, Brown DS, Duguit DJ, Pusztai A: Uptake, inter-organ distribution and metabolism of dietary putrescine in the rat. *J Nutr Biochem*, 4, 332-338, 1998.

33. Danzin C, Casara P: Alfa-allyl putrescine, an enzyme-activated irreversible inhibitor of bacterial and mammalian ornithine decarboxylases. *FEBS*, 174 (2): 275-278, 1984.

34. Olenyik T, Gilroy C, Ullman C: Oral putrescine restores virulence of ornithine decarboxylase-deficient *Leishmania donovani* in mice. *Mol Biochem Parasitol*, 176 109-111, 2011.

35. Sanina NA, Syrtsova LA, Psikha BL, Shkondina NI, Rudneva TV, Kotelnikov AI, Aldoshim SM: Ferrocyclochrome c and deoxyhemoglobin in the reaction with the iron cysteamine nitrosyl complex. *Russian Chemical Bulletin, International Editions*, 59 (10): 1944-1948, 2010.

36. Grachev S A, Kropachev EV, Litvyakova GI: Synthesis of 5-S-cysteamine-6-hydroxytyramine and evidence of its formation in the gamma radiolysis of aqueous solutions of tyramine and cysteamine. *UDC*, 541 (15): 1595-1599. 1984.