



## GIDALARDA BULUNAN BİYOJEN AMİNLERİN ÖNEMİ VE DETOKSİFİKASYON MEKANİZMALARI

Sadiye Akan , Mustafa Kemal Demirağ 

### Cite this article as:

Akan, S., Demirağ, M.K., (2018). Gıdalarda Bulunan Biyojen Aminlerin Önemi ve Detoksifikasyon Mekanizmaları. Food and Health, 4(3), 166-175. DOI: 10.3153/FH18017

Ege Üniversitesi, Mühendislik  
Fakültesi, Gıda Mühendisliği  
Bölümü, Bornova/ İzmir, Türkiye

Submitted: 17.07.2017

Accepted: 14.11.2017

Published online: 13.03.2018

Correspondence:

Sadiye AKAN

E-mail: [sadiyeakan@gmail.com](mailto:sadiyeakan@gmail.com)

©Copyright 2018 by ScientificWebJournals

Available online at

[www.scientificwebjournals.com](http://www.scientificwebjournals.com)

### ÖZ

Günümüzde gıdalarda iz miktarlarda bulunan fakat sağlık açısından önemli etkiler gösteren bileşiklerin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Biyojen aminler de özellikle proteince zengin gıdalarda ve fermente gıdalarda mikrobiyal dekarboksilasyon veya aldehitlerin ve ketonların deaminasyonu sonucu oluşan ve sağlık açısından birçok etkileri olan bileşikler olarak bu araştırmalara konu olmaktadır. Biyojen aminler vücutta birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev almakla birlikte vücutta yüksek konsantrasyonlarda bulduklarında ise toksik etki gösterebilmektedirler. Biyojen aminler vücut sisteminde amino oksidaz enzimleri tarafından detoksifiye (katabolize) edilebilmekte olup, bazı durumlarda bu enzimlerin yeterince aktivite göstermemesi sonucu bu aminler vücutta toksik etki gösterebilmektedirler. Bu derlemede, biyojen aminlerin fizyolojik etkileri, toksik etkileri ve detoksifikasyon mekanizmaları güncel literatürler incelenerek tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyojen aminler, Fizyolojik etki, Toksik etki, Detoksifikasyon

### ABSTRACT

#### THE IMPORTANCE OF BIOGENIC AMINES IN THE FOODS FOR HEALTH AND THEIR DETOXIFICATION MECHANISMS

Nowadays, the researches about determination of compounds that are present at trace amounts in foods and have significant effects on health have been proceeded. Biogenic amines, which are formed by microbial decarboxylation or deamination of aldehydes and ketones, especially in the foods rich in proteins and fermented foods and have many effects on human health, subject to the so-called researches. Biogenic amines play important roles in the regulation of many physiological functions in the body, however excessive intake of biogenic amines could lead to toxicological effects. These amines are detoxified (catabolized) by amine oxidase enzymes in the body, however biogenic amines may cause toxicological effects in cases enzymes at issue are inactivated by some substances. In this review, the physiological and toxicological effects of biogenic amines and their detoxification mechanisms are discussed.

**Keywords:** Biogenic amines, Physiological effect, Toxicological effect, Detoxification

## Giriş

Biyojen aminler bitki, hayvan ve mikroorganizma metabolizması tarafından özellikle proteince zengin ve fermente tip gıdalarda amino asitlerin dekarboksilaz enzimleriyle dekarboksilasyonu veya aldehit ve ketonların amino asit transaminaz enzimi ile deaminasyonu sonucu oluşan düşük moleküler ağırlıklı organik bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Brink vd., 1990; Özdehan ve Üren, 2012; Silla-Santos., 1996). Biyojen aminler kimyasal molekül yapılarına göre alifatik (putresin, kadaverin, spermin, spermidin, agmatin), aromatik (tiramin, feniletilamin) ve heterosiklik (histamin, triptamin) bileşikler olarak ya da içerdikleri azot sayısına göre monoaminler ( $\beta$ - feniletilamin, tiramin), diaminler (histamin, triptamin, putresin, kadaverin) ve poliaminler (agmatin, spermin, spermidin) olarak sınıflandırılabilirler (Halász vd., 1994; Smith, 1980). Aminler, sentezlenme mekanizmalarına göre ise “doğal poliaminler” ve “biyojen aminler” olarak da ayrılabilirler (Azim, 2002; Bardócz, 1995; Til vd., 1997).

Biyojen aminler üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda biyojen aminlerin taze gıdalarda düşük konsantrasyonlarda veya hiç bulunmadıkları belirlenmiş olmakla birlikte; balık ve ürünleri, et ve ürünleri, süt ve ürünleri gibi yüksek proteinli gıdalar ile şarap, bira, sebzeler, meyveler gibi düşük proteinli gıdalar ve kabuklu yemiş, çikolata ve fermente gıdalarda da toksisiteye yol açabilecek yüksek konsantrasyonlarda bulunabildikleri belirtilmektedir (Askar ve Treptow, 1986; Brink vd., 1990; Flick vd., 2004).

Gıdalarda oluşan en önemli biyojen aminler histamin,  $\beta$ -feniletilamin, tiramin, triptamin, putresin, kadaverin, agmatin, etilamin, etanolamin, spermin ve spermidindir (Özdehan ve Üren, 2012; Stadnik ve Dolatowski, 2010). Gıdalarda oluşan biyojen aminler, gıdaların bozulmaları, tazelikleri ve gıda güvenliği ile yakından ilgili olup, histamin, putresin, kadaverin, spermidin ve tiramin gibi biyojen aminler ve bunların konsantrasyonları gıdalardaki tazeliğin gösterilmesinde indikatör maddeler olarak kullanılabilirler. Bu sebeple biyojen amin analizleri temel olarak hammadde, ara ürünler ve son ürünlerin kalite kontrolleri ile fermentasyon sürecinin izlenmesi, proses kontrolü, araştırma ve geliştirme gibi aktivitelerde önemli olmaktadır (EFSA, 2011; Gürbüz, 2002; Önal, 2007; Uylaşer ve Konak, 2004).

Biyojen aminlerin insan ve hayvanların çeşitli fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev aldıkları ancak vücutta yüksek miktarlarda biyojen amin alınması ile vücudun doğal amin detoksifikasyon kapasitesi aşılabildiğinden, bu aminler vücutta yeterince detoksifiye edilememekte ve toksik etkiler gösterebilirler (Karovičová ve Kohajdová,

2005; Özoğul vd., 2004; Yerlikaya ve Gökoğlu, 2002). Ancak gıdalarda bulunan biyojen aminlerin gösterdiği toksik etkiler sadece ortamda bulunan tek bir biyojen amininin varlığına bağlı olmamakta, aynı zamanda ortamda bulunan diğer aminlerin sinerjistik etkisine de bağlı olmaktadır (Alvarez ve Moreno-Arribas, 2014). Çeşitli çalışmalardan elde edilen bilgiler tek bir biyojen aminin veya birden çok biyojen aminin birlikte bulunduğu durumlarla ilgili olarak sağlık açısından kantitatif risk analizini yapmak için yeterli bulunmamaktadır. EFSA’da histamin ve tiramin için bir kişinin bir öğünde tüketebileceği ve sağlık üzerinde olumsuz etkiler göstermeyen maksimum miktarlar belirtilmiştir. Buna göre; sağlıklı bireyler için 50 mg histamin en fazla tüketilecek miktar iken, histamin intoleransı olan bireylerde bu miktar tespit edilebilen limit değerlerinin çok daha altında kalmaktadır. Tiramin için ise bu miktarlar; monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) ilaçlarını kullanmayan sağlıklı bireyler için 600 mg, üçüncü nesil MAOI ilaçları kullanan bireyler için 50 mg ve klasik MAOI ilaçları kullanan bireylerde ise 6 mg olarak belirlenmiştir (EFSA, 2011).

Biyojen aminler sağlık üzerinde olumsuz etkiler gösterebildiğinden, gıdalarda biyojen amin oluşumunun önlenmesi önem taşımaktadır. Modifiye atmosferde ambalajlama, yüksek basınç uygulamaları, ışınlama uygulamaları, gıdaların üretiminde amin negatif starter kültürlerin kullanılması ve gıdalara koruyucu maddelerin eklenmesi gibi uygulamalarla gıdalarda biyojen aminlerin oluşumu önlenmektedir (Mohamed ve Toliba, 2013; Naila vd., 2010).

## Biyojen Aminlerin Sağlık Açısından Önemi

### Biyojen aminlerin fizyolojik etkileri

Farklı tipteki birçok biyojen aminin vücutta önemli ve çeşitli biyolojik etkilerinin mevcut olduğu, özellikle ökaryotik hücrelerde; hormonların, alkaloidlerin, nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezlenmesinde azot kaynağı olarak öncül maddeler olarak kullanıldığı, organizmada vücut sıcaklığının düzenlenmesi, kan basıncının azaltılması ve artırılması gibi birçok işlevlerin yerine getirilmesinde rol oynadıkları belirlenmiştir (Çolak ve Aksu, 2002; Karovičová ve Kohajdová, 2005; Spano vd., 2010). Prokaryotik hücrelerde ise biyojen aminlerin fizyolojik rollerinin, biyojen amin oluşumuyla ortam pH’sının yükselmesi ve böylece mikroorganizmaların asidik ortam etkisinden korunması olduğu belirtilmektedir (Alper ve Temiz, 2001; Lee vd., 2007; Rhee vd., 2002). Bazı çalışmalarda ayrıca, *Escherichia coli* bakterisini oksidatif strese karşı koruyan *oxyR* geninin putresin konsantrasyonuyla artmakta olduğu belirtilmiştir (Lee vd., 2007; Rhee vd., 2002; Spano vd., 2010).

Etki şekillerine göre biyojen aminler, vazoaaktif (damar sistemine etkili) ve fizyoaaktif (sinir sistemine etkili) aminler olarak ayrılabilirler (McCabe-Sellers vd., 2006). Tiramamin, triptamin ve feniletilamin gibi vazoaaktif aminler, damar sistemlerini direkt veya indirekt olarak etkilerken; histamin, putresin ve kadaverin gibi fizyoaaktif aminler de merkezi sinir sistemindeki nörotransmitterleri etkilemektedirler (Cardozo vd., 2011). Katekolaminler, indolaminler ve histamin gibi aminlerin bazıları insanlarda özellikle sinir sisteminde ve kan basıncının kontrol edilmesi gibi metabolik fonksiyonlarda önemli etkiler gösterebilirken, feniletilamin ve tiramin kan basıncını arttırmakta, histamin ise aksine kan basıncını düşürücü etki gösterebilmektedir (Halász vd., 1994; Stratton vd., 1991; Taylor, 1986). Putresin, kadaverin ve spermidin gibi bazı biyojen aminler serbest radikal süpürücü olarak davranabilirken tiramin ise amino ve hidroksil gruplarının etkisiyle konsantrasyonunun artışıyla bağlantılı olarak önemli ölçüde antioksidan aktivite gösterebilmektedir. Spermin de amino grubundan hidrojen vericisi aracılığıyla tokoferoksil radikalinden tokoferol sentezleyebilmekte ve böylece antioksidan aktivite gösterebilmektedir (Karořičová ve Kohajdová, 2005). Putresin, spermidin ve spermine genellikle hayvanlar ve bitkilerde rastlanırken; birçok bakteride ise putresin ve spermidine rastlanılmaktadır (Halász vd., 1994; Yerlikaya ve Gökođlu, 2002).

Tüm yaşıyan hücrelerde biyojen aminler fizyolojik ve metabolik prosesler sırasında sentezlenmekte ve insan vücudunda; yenilenme, normal metabolik fonksiyonların aktivitesinin sürdürülmesinde, bağırsaklardaki immünolojik sistemde ve vücuttaki her organın metabolizması için de gerekli maddeler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Çolak ve Aksu, 2002; Halász vd., 1994; Karořičová ve Kohajdová, 2005; Tassoni vd., 2004). Poliaminlerden, özellikle spermidin temel olarak sindirim sisteminde gıda alerjenlerinin alınımını düzenleyerek çocuklarda alerjinin önlenmesinde görev alırken; serotonin ise merkezi sinir sisteminde ve bağırsaklarda sentezlenip, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak duyguların düzenlenmesi (uyku, susama, açlık, ruh hali ve cinsel aktivite) gibi çok sayıda fizyolojik fonksiyonun yapılandırılmasında görev almaktadır (Kalač, 2014; Rodriguez vd., 2014).

### **Biyojen aminlerin toksik etkileri**

İnsan sağlığı açısından yararlı olan pek çok kritik fonksiyonun yerine getirilmesinde farklı yapıdaki birçok biyojen

amine ihtiyaç duyulmasına karşın, yüksek miktarlarda biyojen amin içeren gıdaların tüketimi sonucu bazı toksik etkiler de görülebilmektedir (Guo vd., 2015). Ayrıca alkol ve asetaldehit gibi diğer bileşikler de biyojen aminlerin bağırsak çeperinden geçişini arttırdığından, biyojen aminlerin toksik etkilerini arttırabilmektedirler (Ruiz-Capillas ve Jimenez-Colmenero, 2005; Stadnik ve Dolatowski, 2010). Histamin ve tiramin en toksik ve gıda güvenliği açısından en önemli biyojen aminler olarak kabul edilmektedirler (EFSA, 2011). Yüksek miktarda biyojen amin içeren gıdaların alınması ile histamin ve tiramin toksinlerinin neden olduğu, histamin zehirlenmesi (Scombroid zehirlenme) ve tiramin zehirlenmesi (peynir reaksiyonu) olarak bilinen zehirlenmelere neden olduğu gibi, Tablo 1’de belirtilen çeşitli farmakolojik (vücutta meydana gelen etkiler) etkilerin de ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Smith, 1980; Stratton vd., 1991).

### **Histamin zehirlenmesi**

Histamin balık, peynir, et ve ürünleri gibi gıdalarda belirlenen ve bir kere oluştuktan sonra ısı etkisiyle dekompoze edilemeyen, kardiyovasküler sistem ve çeşitli salgı bezlerinin hücresel membranlarında bulunan reseptörlere bağlanarak Tablo 1’de belirtilen toksik etkileri gösteren en toksik etkili biyojen aminlerdir (Chong vd., 2011; Çolak ve Aksu, 2002; Rodriguez vd., 2014).

Histamin zehirlenmesine genellikle *Scombroidae* ve *Scomberesocidae* familyasına ait (uskumru, ton balığı, torik vb.) balıklar neden olmakla birlikte, bu familyaya ait olmayan (sardalya, hamsi, ringa gibi) balıklar ve ayrıca bazı peynir çeşitleri (Gouda, Swiss, Cheddar, Gruyere vb. peynirlerinde olduğu gibi) de histamin zehirlenmelerine neden olabilmektedirler (Çolak ve Aksu, 2002; Shalaby, 1996; Taylor, 1985; Taylor, 1986). Fermente et ürünlerindeki histamin düzeyi de eğer yüksek miktarda tüketilirse toksik etki oluşturabilecek seviyelere ulaşmaktadır (Stratton vd., 1991).

Literatürde, farklı balık çeşitleri için farklı sıcaklıklarda yapılan depolamalar sonucu histamin miktarının değişimi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Chong vd. (2014) yaptıkları çalışmada Hint uskumru balığını buza (0°C) ve oda sıcaklığında (25-29°C) depolamış ve histamin miktarının değişimini belirlemişlerdir. Yapılan çalışmada; taze balıkta histamin tespit edilemediği, oda sıcaklığında 20 saatlik depolama sonucunda ise örneklerde 961.64 ppm histamin belirlendiği, buza 16 günlük depolama sonucunda ise 8.31 ppm histamin bulunduğu ifade edilmektedir.

**Tablo 1.** Gıdalardaki biyojen aminler ve farmakolojik etkileri (Alvarez ve Moreno-Arribas, 2014; Halász vd., 1994; Shalaby, 1996; Smith, 1980; Velíšek, 2014).

**Table 1.** Biogenic amines in the foods and their pharmacological effects

Amin	Öncüsü	Diğer Ürünleri	Farmakolojik Etkileri
Histamin (Alifatik, Diamin)	Histidin		Adrenalin ve noradrenalin salınımı. Rahim, bağırsak ve solunum sistemi düz kaslarının uyarılması. Duyusal ve motor nöronların uyarılması. Mide salgısının kontrol edilmesi. Kan basıncının azaltılması. Anafilaktik şok ve alerjik reaksiyonların görülmesi.
Tiramin (Aromatik, Monoamin)	Tirozin	Dopamin, epinefrin, norepinefrin, sinefrin, hordenin	Dopamin öncü maddesi. Kan basıncının artırılması. Kalp atışının hızlandırılması. Gözyaşı salgılanması. Solunum hızının artırılması. Kan şekeri seviyesinin artırılması. Sempatik sinir sisteminden noradrenalin salgılanması. Migren oluşumuna yol açma.
Putresin ve Kadaverin (Alifatik, Diamin)	Ornitin ve lizin	N-metilputresin, spermidin, spermin	Hipotansiyon. Düşük nabız. Tetanoz. El ve ayaklarda kısmi felç. Diğer aminlerin toksisitesinin artırılması. Makromoleküllerin (nükleik asitlerin) stabilizasyonu, hücre bölünmesinin uyarılması, bitkisel hormon.
$\beta$ -feniletilamin (Aromatik, Monoamin)	Feniletilamin	Tiramin, dopamin, epinefrin, norepinefrin	Sempatik sinir sisteminden noradrenalin salgılanması. Kan basıncının artırılması. Migrene neden olma. Memeli sinir sisteminde nörotransmitter. Sinir sistemi düzenleyicisi.
Triptamin (Heterosiklik, Diamin)	Triptofan	Serotonin, melatonin	Kan basıncının artırılması.
Agmatin (Alifatik, Poliamin)	Arjinin	Putresin, N-metilputresin, spermidin, spermin	Makromoleküllerin (nükleik asitlerin) stabilizasyonu, hücre bölünmesinin uyarılması, bitkisel hormon.
Dopamin (Aromatik, Monoamin)	Dopa	Norepinefrin, epinefrin	Beyinde nörotransmitter madde.

Jinadasa vd. (2015) sarı yüzgeçli orkinos balığını 0°C, 4°C ve 7°C'de 21 gün boyunca depolayıp, balıklardaki histamin miktarının değişimini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada; depolamanın başlangıcında balıkta bulunan histamin miktarı 11  $\pm$  3 mg/kg olarak belirlenirken, depolama sonunda 0°C, 4°C ve 7°C'de depolama için sırasıyla 21 $\pm$ 15, 59  $\pm$ 44 ve 136  $\pm$ 25 mg/kg olarak belirlenmiştir. Balıkların farklı sıcaklıklarda depolanması ile ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacılar çok farklı sonuçlar kaydetmişlerdir. Bu durum araştırmacılar tarafından balıklarda bulunan mikroorganizma çeşitlerinin ve miktarlarının farklı olmasıyla açıklanmaktadır (Visciano vd., 2012).

El-Kosi vd. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada da, Ras peyniri (Mısır'da olgunlaştırılarak üretilen bir peynir çeşidi)

7°C, 22°C ve 32°C'de 120 gün boyunca depolanmış ve depolama boyunca örneklerdeki histamin miktarındaki değişimler saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada, başlangıçta 1.73 mg/100 g olan histamin miktarının, 120 günlük depolama sonucunda 7°C, 22°C ve 32°C için sırasıyla 32.57, 76.70 ve 175.30 mg/100g düzeyine çıktığı ifade edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda histamin oluşumunun, sıcaklık ve depolama süresinin artmasıyla artış gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle riskli gıdalarda bu faktörler göz önünde bulundurularak üretim yapılmalıdır.

Histamin düşük seviyedeysen tek başına zehirlenmeye neden olmamakla birlikte ortamda putresin ve kadaverin gibi diğer biyojen aminlerin olması; diamino oksidaz (DAO) enzimlerini inhibe etmekte, histaminin bağırsaklardan geçişini

arttırmakta ve böylece histaminin toksik etkisini 5 kat arttırmaktadır (Emborg ve Dalgaard, 2008; Hernández-Jover vd., 1997; Rodriguez vd., 2014; Taylor ve Speckhard, 1983). Sağlıklı insanlar diyetteki histamini hızlıca metabolize edebilmektedirler fakat histaminin birikmesiyle histamin detoksifikasyon kapasitesi aşılabilmekte ve böylece histamin toksisitesi görülebilmektedir. Alkol, antihipertensif, antidepresan, antihipotonikler, antiartrik ilaçlar ve diamino oksidaz enzimini inhibe eden diğer ilaçları kullanan kişilerde histamin intoksikasyonu şüphesinin arttığı belirtilmektedir (Chong vd., 2011).

### Tiramin zehirlenmesi

Peynir reaksiyonu olarak da adlandırılan tiramin zehirlenmesinin; peynir tüketiminin, monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) ilaçlarla tedavi gören hastalarda hipertensif rahatsızlıklara yol açan başlıca gıda olduğu bildirilmektedir (Spano vd., 2010). Bu hastalığın peynir reaksiyonu olarak adlandırılmasının temel nedeni, toksik vakaların çoğunun peynir tüketimine bağlı olarak oluşmasıdır fakat sadece peynir değil aynı zamanda maya ekstraktları, salamura ringa balığı, kuru sosis, alkollü içecekler, çoğu baklagiller, tavuk karaciğeri, bira gibi gıdaların da bu reaksiyona neden olabilecekleri belirtilmektedir. Yüksek miktarda tiramin içeren gıdalar tüketildiğinde, metabolize olamayan yüksek miktarda tiramin kana geçmekte ve bu da sempatik sinir sisteminden noradrenalinin salınmasına neden olmakta, böylelikle çevresel damarların büzülmesi ve kalp atışlarının hızlanmasıyla kan basıncı artmaktadır. Yüksek miktarda tiramin içeren gıdaların tüketilmesi sonucu monoamino oksidaz enzimini inhibe eden maddeleri (çoğu kez ilaç kaynaklı) vücutlarında bulunduran bireylerde Tablo1'de belirtilen toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir (Glória, 2005; Smith, 1980; Shalaby, 1996).

Budak vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada, beyaz peynirin 4°C, 10°C ve 20°C'de 90 gün depolanması sonucunda tiramin miktarında depolama boyunca değişme gözlenmediği, depolama başlangıcı ve sonunda peynir örneklerinde tiraminin tespit edilemediği belirtilmiştir. El-Kosi vd. (2009) tarafından yapılan çalışmada ise Ras peyniri 7°C, 22°C ve 32°C'de 120 gün boyunca depolanmış ve tiramin miktarındaki değişimler belirlenmiştir. Yapılan çalışmada, başlangıçta 0.03 mg/100 g olan tiramin miktarının, 120 günlük depolama sonucunda 7°C, 22°C ve 32°C için sırasıyla 1.69, 3.26 and 10.95 mg/100g düzeyine ifade edilmiştir.

### Diğer biyojen aminler

Diğer biyojen aminlerden spermin ve spermidin gibi vücut fizyolojisi açısından yararlı olduğu belirlenmiş poliaminlerin alınan miktara göre, gıda alerjisiyle ilişkili olabildikleri

belirtilmektedir (Ruiz-Capillas ve Jiménez-Colmenero, 2005). Ayrıca spermin, spermidin ve putresin büyüme ve gelişmede önemli rol oynadıklarından katabolize edilmeleri sınırlıdır böylelikle tümör gelişimini hızlandırabilmektedirler, bundan dolayı kanser tedavisi araştırmalarının en önemli hedeflerinden birinin de kanserli hastalarda poliaminlerin inhibe edilmesinin olduğu ifade edilmektedir (Bardóc, 1995; Rodriguez vd., 2014). Poliaminlerin doğrudan kanseri tetiklemedikleri, buna karşın tümör gelişimini hızlandırdıkları; vücutta poliamin miktarının artmasıyla hücre bölünmesinin arttığı, çevredeki bağışıklık hücrelerinin antitümör bağışıklık fonksiyonlarını kaybettiği ve böylelikle kanser hücrelerinin istila etme ve yayılma yeteneklerinin arttığı belirtilmektedir (Soda, 2011).

Putresin ve kadaverin gibi alifatik aminler ve triptamin ve  $\beta$ -feniletilamin gibi heterosiklik aminler, aromatik aminlere göre daha az toksik etki göstermelerine rağmen yüksek miktarlarda alındıklarında Tablo 1'de belirtilen toksik etkileri gösterebilmektedirler. Ayrıca putresin (nitrozopirolidin'e), kadaverin (nitrozopiperidin'e), agmatin, spermin, tiramin ve spermidin gibi sekonder aminler ise, nitrit ile reaksiyona girerek karsinojenik nitrozaminlere dönüşebilmektedirler (Brink vd., 1990; Glória, 2005; Joosten, 1988; Silla-Santos., 1996). Serotonin ise düşük miktarlarda alındığında risk oluşturmazken, genetik bozukluğu olan bireylerde veya monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) ve serotonin sendromuna neden olan diğer ilaçların tedavide eş zamanlı olarak kullanılmasıyla Serotonin Sendromu denilen (nadir olarak görülen ancak ölümcül olabilen) reaksiyona neden olduğu kaynaklarda belirtilmektedir (Özdemir ve Kocabaşoğlu, 2007).

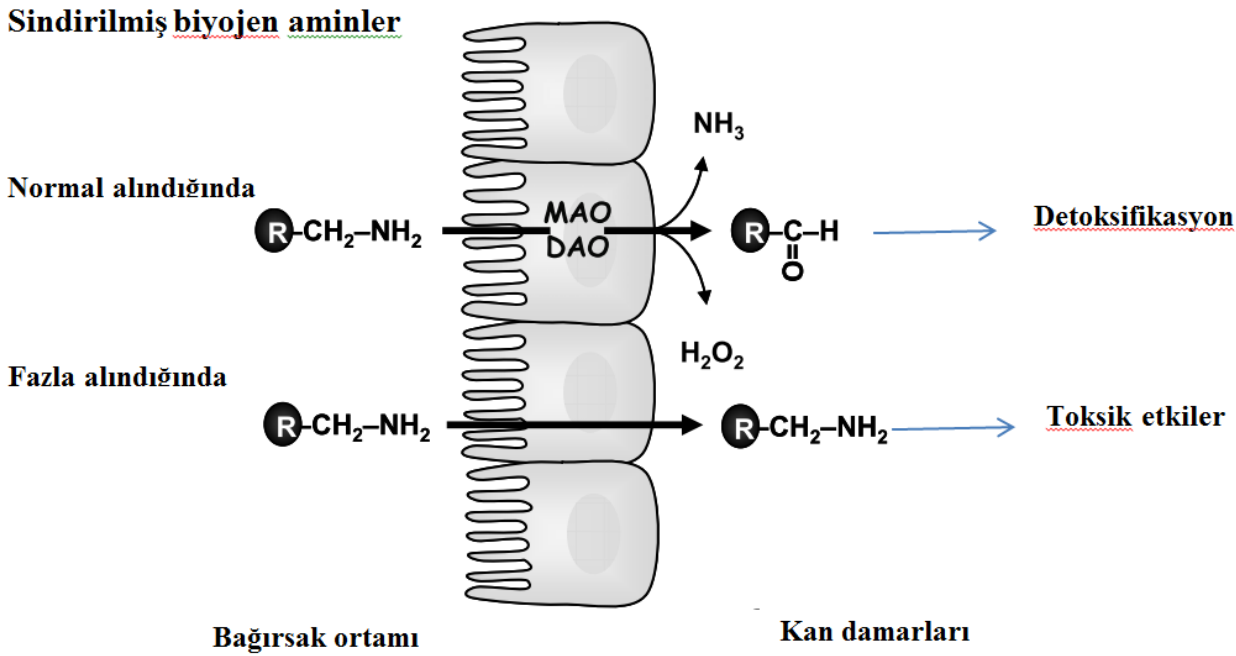
### Biyojen Aminlerin Detoksifikasyonu (Katabolize Edilmesi)

Biyojen aminler potansiyel toksik etkilerinden dolayı oldukça önemli bileşiklerdir ancak tüm biyojen aminlerin aynı toksik etkiye sahip olmadıkları bilinmektedir. Histamin, tiramin ve feniletilamin en fazla toksik etki gösteren biyojen aminler olması nedeniyle gıdalarda biyojen aminlerin yasal sınırlandırılmasında daha çok bu aminler ön plana çıkmaktadır. Histamin zehirlenmesine yaygın olarak dünya genelinde rastlanılmakla birlikte, peynir tüketiminin yüksek olduğu ülkelerde, tiraminin tek başına ve yüksek konsantrasyonlarda vücuda alınmasıyla beraber tiramin zehirlenmesi görülebilmektedir. Bu nedenle Almanya ve Hollanda gibi ülkelerde balık ve şarap gibi ürünlerde histamin değeri için üst limit değerleri belirtilmekteyken, ülkemizde ise sadece balıkta histamin konsantrasyonu için bir üst sınır değeri verilmiştir (Özdekan ve Üren, 2012; Silla-Santos., 1996; Shalaby, 1996). Sağlıklı bireylerin gıdalardaki biyojen aminleri

çoğunlukla asetilasyon veya monoamino oksidaz (MAO) ve diamino oksidaz (DAO) enzimlerini kullanarak oksidasyon mekanizması ile katabolize ettikleri, ancak poliaminlerin genellikle asetillendirildikten sonra diamino oksidaz (DAO) ve poliamino oksidaz (PAO) enzimleri tarafından okside edildikleri belirtilmektedir (Glória, 2005; Rodriguez vd., 2014). Biyojen aminler vücuda çok fazla miktarda alınmadıkları sürece insanlarda sağlık riski göstermemekle birlikte alerjisi olan bireylerde, biyojen aminleri katabolize eden enzimlerin inhibe edildiği veya genetik bozukluğun olduğu durumlarda detoksifiye edilemeyip vücutta birikebildikleri ve toksik etki gösterebildikleri ifade edilmektedir (Halász vd., 1994; Karovičová ve Kohajdová, 2005; Rodriguez vd.,

2014; Stadnik ve Dolatowski, 2010). Solunum sistemi hastalıkları, koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyon problemi olanlar, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olan bireyler, gastrointestinal problemleri olan (gastrit, tahriş olmuş bağırsak sendromu, Crohn hastalığı, gastrik ve kolon ülseri) bireylerin bağışıklık sistemiyle ilgili problemleri veya bağırsaklarında daha az amino oksidaz enzimi bulundurmaları nedeniyle biyojen aminlere daha duyarlı oldukları ifade edilmektedir (Bardócz, 1995; Rodriguez vd., 2014).

Şekil 1'de gösterilen oksidasyon mekanizması biyojen aminlerin yıkılmasında için temel yol olmasına rağmen, metilasyon ve asetilasyon da histaminin yıkılmasında etkili olmaktadır (Glória, 2005; Lehane ve Olley, 2000).



Şekil 1. Biyojen aminlerin bağırsaklarda oksidasyon mekanizması ile katabolize edilmesi (Kantaria ve Gokani, 2011).

Figure 1. Catabolism of biogenic amines by oxidation mechanism in the human intestinal tract

Histamin ve putresin bağırsaklarda DAO enzimleri tarafından deamine edilirken, tiraminin yıkılmanması birkaç katabolitik reaksiyonla gerçekleştirilebilmektedir. Tiramin daha çok gastrointestinal mukoza ve karaciğerde metabolize edilmekte ve tiramin katabolizması için temel yol MAO tarafından gerçekleştirilen p-hidroksifenil asetik aside oksidatif deaminasyondur. Diğer yollar ise dopamin-β-hidroksilaz tarafından oktopamine oksidasyon, N-metil transferaz tarafından N-metil tiramine metilasyon ve sülfat veya asetat grupları ile konjugasyondur (Glória, 2005; McCabe-Sellers vd., 2006).

Genel anlamda memeliler, histaminin % 60-80'ini oksidatif deaminasyon ile katabolize edebilmektedirler buna karşın insan vücudunda histamin, amino oksidazların etkisiyle iki farklı mekanizmayla katabolize edilebilmektedir. Birinci mekanizmada, imidazol çevrimindeki azot, N-metilhistamin oluşturmak üzere histamin N-metiltransferaz (HMT) tarafından metillendirilir daha sonra monoamino oksidaz tarafından N-metil imidazol asetik aside okside edilmekte; ikinci mekanizmada ise histamin, riboza bağlanan diamino oksidaz tarafından imidazol asetik aside okside edilmektedir (Glória, 2005; Stratton vd., 1991). Histamin midede bakteriler tarafından inaktif asetil histamine dönüştürülebilmekte, ayrıca böbrekler de histaminin kandan uzaklaştırılmasında rol oynayabilmektedirler (Karovičová ve Kohajdová, 2005). Histamin toksisitesi için tedavide histamin reseptörlerini bloke ederek histaminin etkilerini inhibe eden antihistamin ilaçlarının (etanolamin, etilendiaminler, alkilaminler, piperazin türevleri, fenotiyazinler ve piperidin türevleri gibi) kullanılması önerilmektedir (Anonim, 2010; Attaran ve Probst, 2002).

DAO enzimi seçici olmayan, putresin ve kadaverin gibi birçok biyojen amin üzerine etkili olabilen bir enzim iken histamin N-metil transferaz (HMT) ise histamine spesifiktir (Taylor ve Sumner, 1986). Bununla beraber DAO enzimini yüksek oranda inhibe eden en potansiyel inhibitör maddelerin amioguanidin (%100), karnosin (%100), histamin (%99), agmatin (%97), tiamin (%92), kadaverin (%87) ve tiramin (%77) olduğu; kafein, hipoksantin, indol, 1-metilhistidin, feniletilamin, piperazin, spermidin, spermin, sinefrin, teobromin, teofilin, triptamin ve ksantin ise orta düzeyde bu inhibisyona katılabildiği ifade edilmektedir (Alvarez ve Moreno-Arribas, 2014; Taylor ve Lieber, 1979).

## Sonuç

Biyojen aminler, vücutta çeşitli fonksiyonların yerine getirilmesinde önemli rol oynayan ve yaşam için elzem bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Gıdalarda biyojen aminler

çoğunlukla dekarboksilaz pozitif etki gösteren mikroorganizmaların gelişmesi sonucu oluştuğundan bu maddeler aynı zamanda gıdaların tazelikleri ve kalitesinin belirlenmesinde indikatör olarak da kullanılabilirler. Bununla birlikte bazı biyojen aminler vücuda fazla miktarda alındıklarında, vücut tarafından detoksifiye edilemedikleri için toksik etkiler gösterebilmektedirler. Bu nedenle gıdalarda bulunan biyojen aminlerin konsantrasyonlarının belirlenmesi ve bu aminlere duyarlı bireylerde diyetle alınan amin miktarının kontrol altına alınması önem taşımaktadır. Biyojen aminlerden histamin ve tiramin toksisitesine daha sık rastlandığından, bu biyojen aminlerle ilgili çalışmalar daha fazla sayıda iken, daha sonra tanımlanmış (agmatin gibi) diğer biyojen aminlerin insan sağlığı açısından değerlendirilerek bunların etkilerinin belirlenmesi üzerine çeşitli çalışmaların yapılması ve potansiyel toksisite gösteren diğer biyojen aminler için de gıdalarda bulunması gereken üst limitleri üzerine yasal düzenlemelerin oluşturulması önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

- Alper, N., Temiz, A. (2001). Gıdalardaki biyojen aminler ve önemi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 58(2), 71-80.
- Alvarez, M.A., Moreno-Arribas, M.V. (2014). The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends in Food Science and Technology*, 39(2), 146-155.
- Anonim (2010). Anestezi ve reaminasyon. Premedikasyon ilaçları, Ankara. [http://www.meg.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Premedikasyon%20%C4%B0la%C3%A7lar%C4%B1.pdf](http://www.meg.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Premedikasyon%20%C4%B0la%C3%A7lar%C4%B1.pdf) (Erişim Tarihi: 20.07.2016)
- Askar, A., Treptow, H. (1986). Biogene amine in Lebensmitteln. Vorkommen, Bedeutung und Bestimmung, Eugen Ulmer GmbH and Co, Stuttgart, Germany. ISBN: 9783800121328
- Attaran, R.R., Probst, F. (2002). Histamine fish poisoning: A common but frequently misdiagnosed condition. *Emergency Medicine Journal*, 19(5), 474-475.
- Azim, Ö. (2002). Gıdalarda yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ile biyojen amin analizleri, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 89 s.

- Bardócz, S. (1995). Polyamines in food and their consequences for food quality and human health. *Trends in Food Science and Technology*, 6(10), 341-346.
- Budak, H.N.F., Karahan, A.G., Çakmakçı, M.L. (2008). Factors affecting histamine and tyramine formation in Turkish white cheese. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 36(3), 197-206.
- Brink, B. ten, Damink, C., Joosten H.M., Huis in't Veld, J.H. (1990). Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *International Journal of Food Microbiology*, 11(1), 73-84.
- Cardozo, M., Souza, S.P. De, Lima, K. S. C., S.Lima, A.L. (2011). Degradation of biogenic amines by gamma radiation process and identification by GC/MS, International Nuclear Atlantic Conference, Brazil, 24-28.
- Chong, C.Y., Abu Bakar F., Russly A.R., Jamilah, B., & Mahyuddin, N.A. (2011). The effects of food processing on biogenic amines formation. *International Food Research Journal*, 18(3), 867-876.
- Chong, C.Y., Abu Bakar, F., Rahman, R.A., Bakar, J., Zaman, M.Z. (2014). Biogenic amines, amino acids and microflora changes in Indian mackerel (*Rastrellinger kanagurta*) stored at ambient (25-29°C) and ice temperature (0 °C). *Journal of Food Science and Technology*, 51(6), 1118-1125.
- Çolak, H., Aksu, H. (2002). Gıdalarda biyojen aminlerin varlığı ve amin oluşumunu etkileyen faktörler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(1-2), 35-40.
- EFSA. (2011). Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/2393.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2393.pdf)
- El-Kosi, O.H.R., Abdel-Hakiem E.H., Ayesh, A.M., Mohamed, J.I.I. (2009). Effect of different storage temperatures and periods on biogenic amines formation in Ras Cheese. *Suez Canal Veterinary Medicine Journal*, VIX(1), 207-218.
- Emborg, J., Dalgaard, P. (2008). Modelling the effect of temperature, carbon dioxide, water activity and pH on growth and histamine formation by *Morganella psychrotolerans*. *International Journal of Food Microbiology*, 128(2), 226-233.
- Flick, G.J., Granata, L.A. (2005), Biogenic amines in foods, W.M. Dabrowski and Z.E. Sikorski, (Eds.), Toxins in Food, CRC Press, Boca Raton, pp. 121-154. ISBN:9780849319044
- Glória, M.B.A. (2005). Bioactive amines, H. Hui and L.L.Nollet, (Eds.), Handbook of Food Science, Technology and Engineering, Taylor & Francis, New York, Vol.1, pp. 13-32. ISBN:9781420027518
- Guo, Y.Y., Yang, Y.P., Peng, Q., & Han, Ye. (2015). Biogenic amines in wine: A review. *International Journal of Food Science and Technology*, 50(7), 1523-1532.
- Gürbüz, O. (2002). Şarapta biyojen aminler. *Gıda*, 27(2), 85-91.
- Halász, A., Baráth, A., Simon-Sarkadi, L., & Holzapfel, W. (1994). Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends in Food Science and Technology*, 5(2), 42-49.
- Hernández-Jover, T., Izquiermo-Pulido, M., Veciana-Nogués, M. T., Mariné-Font, A., Vidal-Carou, M.C. (1997). Biogenic amine and polyamine contents in meat and meat products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(6), 2098-2102.
- Jinadasa, B.K.K.K., Galhena, C.K., Liyanage, N.P.P. (2015). Histamine formation and the freshness of yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) stored at different temperatures. *Cogent Food and Agriculture*, 1(1028735), 1-10.
- Joosten, H.M.L.J. (1988). The biogenic amine contents of Dutch cheese and their toxicological significance. *Netherlands Milk and Dairy Journal*, 42(1), 25-42.
- Kalač, P. (2014). Health effects and occurrence of dietary polyamines: A review for the period 2005-mid 2013. *Food Chemistry*, 161, 27-39.
- Kantaria, U.D., Gokani, R.H. (2011). Quality and safety of biogenic amines. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2(4), 1461-1468.



- Karovičová, J., Kohajdová, Z. (2005). Biogenic amines in food. *Chemical Papers*, 59(1), 70-79.
- Lee, Y.H., Kim, B.H., Kim, J.H., Yoon, W.S., Bang, S.H., Park, Y.K. (2007). CadC has a global translational effect during acid adaptation in *Salmonella enterica serovar typhimurium*. *Journal of Bacteriology*, 189(6), 2417-2425.
- Lehane, L., Olley, J. (2000). Histamine fish poisoning revisited. *International Journal of Food Microbiology*, 58(1-2), 1-37.
- McCabe-Sellers, B.J., Staggs, C.G., Bogle, M.L. (2006). Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, 58-65.
- Mohamed, A.R., Toliba, A.O. (2013). Effect of irradiation and storage on biogenic amine contents in ripened Egyptian smoked cooked sausage. *Journal of Food Science and Technology*, 50(6), 1165-1171.
- Naila, A., Flint, S., Fletcher, G., Bremer, P., Meerdink, G. (2010). Control of biogenic amines in food-existing and emerging approaches. *Journal of Food Science*, 75(7), 139-150.
- Önal, A. (2007). A review : Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. *Food Chemistry*, 103(4), 1475-1486.
- Özdemir, S., Kocabaşoğlu, N. (2007). Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17(4), 217-225.
- Özdestan, Ö., Üren, A. (2012). Gıdalarda biyojen aminlerle ilgili yasal düzenlemeler. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi Dergisi*, 12, 27-40.
- Özoğul, F., Küley, E., & Özoğul, Y. (2004). Balık ve balık ürünlerinde oluşan biyojenik aminler. *Ege Ürünleri Us Ürünleri Dergisi*, 21(3-4), 375-381.
- Rhee, J.E., Rhee, J.H., Ryu, P.Y., Choi, S.H. (2002). Identification of the cadBA operon from *Vibrio vulnificus* and its influence on survival to acid stress. *FEMS Microbiology Letters*, 208(2), 245-251.
- Rodriguez, M., Carneiro, C., Feijó, M., Júnior, C., Mano, S. (2014). Bioactive amines: Aspects of quality and safety in food. *Food and Nutrition Science*, 5(2), 138-146.
- Ruiz-Capillas, C., Jiménez-Colmenero, F. (2005). Biogenic amines in meat and meat products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(7-8), 489-599.
- Shalaby, A.R. (1996). Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International*, 29(7), 675-690.
- Silla-Santos, M. H. (1996). Biogenic amines: their importance in foods. *International Journal of Food Microbiology*, 29(2-3), 213-231.
- Smith, T. A. (1980). Amines in food. *Food Chemistry*, 6(3), 169-200.
- Soda, K. (2011). The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 30(95), 1-9.
- Spano, G., Russo, P., Lonvaud-Funel, A., Lucas, P., Alexandre, H., Grandvalet, C., Cotton, E., Cotton, M., Barnavon, L., Bach, B., Rattray, F., Bunte, A., Magni, C., Ladero, V., Alvarez, M., Fernández, M., Lopez, P., de Palencia, P.F., Corbi, A., Trip, H., Lolkema, J.S. (2010). Biogenic amines in fermented foods. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(3), 95-100.
- Stadnik, J., Dolatowski, Z. J. (2010). Biogenic amines in meat and fermented meat products. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentari*, 9(3), 251-263.
- Stratton, J.E., Hutkins, R.W., Taylor, S.L. (1991). Biogenic amines in cheese and other fermented food: A review. *Journal of Food Protection*, 11(54), 460-470.
- Tassoni, A., Germana, M.A., Bagni, N. (2004). Free and conjugated polyamine content in *Citrus sinensis* Osbeck, cultivar Brasiliano N.L. 92, a Navel orange at different maturation stages. *Food Chemistry*, 87(4), 537-541.
- Taylor, S. L. (1985). Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods, World Health Organization, Geneva.  
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/66407>

- Taylor, S.L. (1986). Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Critical Reviews in Food Toxicology*, 17(2), 91-128.
- Taylor, S.L., Lieber, E.R. (1979). In vitro inhibition of rat intestinal histamine-metabolizing enzymes. *Food and Cosmetics Toxicology*, 17(3), 237-240.
- Taylor, S.L., Speckhard, M.W. (1983). Isolation of histamine-producing bacteria from frozen tuna. *Marine Fisheries Review*, 45(4-6), 35-39.
- Taylor, S.L., Sumner S.S. (1987). Determination of histamine, putrescine and cadaverine. D.E. Kramer and J.Liston (Eds). *Seafood Quality Determination*. Elsevier, New York, pp. 235-242. ISBN: 9780444428950
- Til, H.P., Falke, H.E., Prinsen, M.K., Willems, M.I. (1997). Acute and subacute toxicity of tyramine, spermidine, spermine, putrescine and cadaverine in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 35(3-4), 337-348.
- Uylaşer, V., Konak, A. (2004). Gıdalardaki biyojen aminler ve insan sağlığı açısından önemi. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi*, 6, 26-33.
- Velíšek, J. (2014). *The chemistry of food*, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, pp. 818-827. ISBN: 9781118383810
- Visciano, P., Schirone, M., Tofalo, R., Suzzi, G. (2012). Biogenic amines in raw and processed seafood. *Frontiers in Microbiology*, 3(188), 1-10.
- Yerlikaya, P., Gökoğlu, N. (2002). Gıdalarda biyojen aminler ve önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 6(12), 24-30.