

**KAJIAN SENYAWA TIRAMIN DALAM PRODUK OLAHAN:
KAJIAN LITERATUR****STUDY OF TYRAMINE COMPOUNDS IN PROCESSED PRODUCTS:
LITERATURE REVIEW**

Setyaning Pawestri, Fathma Syahbanu

INFO ARTIKEL

Submit: 22-3-2023

Perbaikan: 7-8-2023

Diterima: 20-9-2023

Keywords:Detection method,
fermented food, food
safety, tyramine, toxicity**ABSTRACT**

Food safety issues can be affected by several bioactive compounds such as biogenic amines that can be specifically found in fermented foods due to bacterial decarboxylation of some amino acids by fermentation or spoilage bacteria. Tyramine is a biogenic amine produced through decarboxylation of the amino acid tyrosine in animals, plants and microorganisms. Tyramine can cause adverse health effects, such as histamine and tyramine poisoning, histamine and tyramine tolerance, or hypertensive crisis caused by the interaction between tyramine and monoamine oxidase inhibitor drugs. Therefore, information related to rapid and sensitive determination methods for tyramine in various types of food is urgently needed to properly monitor and control the safety of food products. The development of modern technology in food storage (e.g., temperature and pH, packaging) can decrease tyrosine decarboxylase activity and reduce tyramine levels in modern foods. The aim of this literature review is to synthesis and summarize the information currently available on tyramine compounds contained in food products, such as tyramine compounds, issues related to tyramine, the mechanism of action of tyramine in the human body, pathophysiology, clinical significance, pharmacology of tyramine, the toxicity of tyramine, methods commonly used to detect the presence of tyramine compounds, and the methods that can be performed to reduce tyramine levels in food products to tolerable limits according to applicable regulations. This literature review was conducted using narrative literature review method.

1. PENDAHULUAN

Masalah keamanan pangan tidak hanya disebabkan oleh berbagai patogen yang ditularkan melalui makanan, tetapi juga oleh beberapa senyawa bioaktif yang berasal dari bakteri, seperti amina biogenik. Metabolit mikroba ini (tiramin, histamin, putrescin, dan cadaverin) dibentuk melalui dekarboksilasi asam amino prekursornya dan dapat ditemukan pada hampir semua jenis makanan dalam berbagai konsentrasi, yang bervariasi bahkan dalam jenis produk yang sama. Histamin dan tiramin dapat menimbulkan efek kesehatan yang merugikan, seperti keracunan histamin dan tiramin, intoleransi histamin dan tiramin, atau krisis hipertensi yang disebabkan oleh interaksi antara tiramin dan obat penghambat monoamin oksidase (MAOI) (Latorre-

Moratalla *et al.*, 2017; Comas-Basté *et al.*, 2019; Comas-Basté *et al.*, 2020).

Tiramin adalah amina biogenik yang dihasilkan melalui dekarboksilasi asam amino tirosin pada hewan, tumbuhan, dan mikroorganisme (Naila *et al.*, 2010; Linares *et al.*, 2013). Tiramin tergolong dalam kelompok monoamin yakni amina biogenik yang mengandung gugus amina tunggal (Andersen *et al.*, 2019). Tiramin terlibat dalam banyak proses fisiologis. Sebagai contoh, tiramin bertindak sebagai neuromodulator dan merupakan prekursor (Ma *et al.*, 2017).

Selain itu, tiramin memiliki efek kardiovaskular dan memodulasi sistem kekebalan seluler. Pada konsentrasi tinggi, tiramin juga dapat menimbulkan efek toksik, menginduksi hipertensi dan migrain, dan mungkin menyebabkan reaksi alergi. Manusia memperoleh tiramin melalui sintesis endogen dan makanan yang dikonsumsi (Arribas, 2014). Pada tahun 1960-an, tiramin teridentifikasi bertanggung jawab atas 'cheese

Setyaning Pawestri¹, Fathma Syahbanu²

Fakultas Teknologi Pangan dan Agroindustri, Universitas Mataram

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

*Email: fathma.syahbanu@fikes.unsika.ac.id

effect' yang ditemukan oleh seorang apoteker Inggris yang menemukan bahwa istrinya mengalami sakit kepala parah setelah makan keju ketika dia sedang mengonsumsi obat penghambat monoamin oksidase (Sathyanarayana *et al.*, 2009). Tiramin telah dinyatakan sebagai bahaya biologis untuk makanan dan minuman oleh *European Food Safety Authority* (EFSA) dan *Food and Agriculture Organization* (FAO) (EFSA, 2011; FAO, 2014).

Tiramin tidak serta merta dikandung oleh makanan, tiramin terbentuk dan meningkat selama penyimpanan karena aktivitas mikroba dalam mendekarboksilasi asam amino tirosin. Tiramin (aromatik, primer, dan monoamin) dapat diproduksi oleh *enterococci* dalam keju. Senyawa-senyawa tersebut dapat dibentuk melalui dekarboksilasi mikroba asam amino bebas selama fermentasi seperti selama pematangan keju (*ripening*) (Taban *et al.*, 2014).

Selain masalah keamanan pangan, akumulasi senyawa tiramin dalam makanan dapat dikaitkan dengan aktivitas bakteri pembusuk, sehingga tiramin dianggap sebagai indikator higienitas atau penanda kimiawi dari penanganan makanan dengan proses produksi dan atau pengawetan yang buruk (Comas-Basté *et al.*, 2019). Makanan yang difermentasi juga rentan terhadap akumulasi amina dalam jumlah yang signifikan, tidak hanya terkait dengan aktivitas bakteri kontaminan yang tidak diinginkan, tetapi juga dengan mikroorganisme fermentatif (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). Oleh karena itu, amina biogenik dapat dijadikan sebagai indikator atau penanda keamanan pangan (Ruiz-Capillas dan Herrero, 2019).

Dalam beberapa dekade terakhir, upaya peningkatan sanitasi dan higienitas di semua tahap rantai makanan, serta penerapan rekomendasi khusus, seperti penggunaan starter kultur non-aminogenik, telah berkontribusi dalam meminimalkan kadar senyawa tiramin dalam produk fermentasi. Salah satunya dengan memastikan penanganan, penyimpanan, dan pendinginan yang baik dan tepat untuk makanan kaya protein, seperti ikan, telur, dan produk susu. Tiramin tergolong ke dalam senyawa yang tahan terhadap panas (*heat stable compounds*), dan perlakuan panas hanya sedikit mengurangi dan tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar tiramin dalam pangan (Tapingkae *et al.*, 2010).

Disamping itu, para peneliti juga berupaya dalam mengeksplorasi berbagai metode yang dapat dilakukan untuk meminimalisir pembentukan tiramin pada pangan olahan, seperti pengendalian proses fermentasi melalui pemanfaatan mikroba anti-tiramin sebagai starter

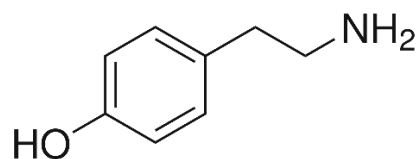
kultur. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, tujuan penulisan artikel ini yaitu mengulas kajian senyawa tiramin yang terkandung dalam produk pangan mulai dari membahas terkait senyawa tiramin, isu-isu terkait tiramin, mekanisme aksi tiramin dalam tubuh manusia, patofisiologi, signifikansi klinis, farmakologi dari tiramin, toksisitas tiramin, metode yang lazim digunakan untuk mendeteksi keberadaan senyawa tiramin, serta cara-cara yang dapat dilakukan untuk mengurangi kadar tiramin dalam produk pangan sampai batas yang dapat ditolerir menurut regulasi yang berlaku.

2. METODE

Kajian literatur ini dilakukan menggunakan metode *literature review narrative*. Langkah awal dimulai dengan pencarian literatur ilmiah yang diterbitkan antara tahun 1989-2022 yang terindeks di dalam database jurnal ilmiah seperti, Scopus, Google Scholar, dan Sinta. Langkah selanjutnya adalah melakukan identifikasi kata kunci, yang mana kata kunci yang digunakan tercantum pada *keywords* di abstrak. Kata kunci yang digunakan berupa *tyramine* (tiramin), *biogenic amines*, *toxicity of tyramine*, *tyramine control*, dan *detection method of tyramine*. Langkah ketiga adalah melakukan ulasan dari abstrak dan isi artikel dari naskah jurnal. Pada tahap ini bila artikel memiliki kata kunci yang sesuai, tetapi abstrak dan isi artikel tidak sesuai dengan tujuan kajian literatur maka akan dikeluarkan (*exclude*). Langkah terakhir dilakukan sintesis temuan dari isi artikel dan diintegrasikan ke dalam naskah kajian literatur yang dibuat.

3. TIRAMIN

Tiramin adalah *trace monoamine* dengan sifat simpatomimetik yang secara alami ditemukan dalam makanan, tumbuhan, dan hewan. Semua monoamin memiliki gugus amina yang dipisahkan dari cincin aromatik oleh rantai dua karbon. Tiramin disebut sebagai *trace monoamine* dikarenakan frekuensinya yang relatif rendah dalam jaringan mamalia dibandingkan dengan neurotransmitter monoamin (epinefrin, norepinefrin, dopamin, dan serotonin) (Gainetdinov *et al.*, 2018).



Gambar 1. Struktur Kimia Tiramin

Tiramin ($C_8H_{11}NO$) adalah senyawa amino primer yang diperoleh dengan dekarboksilasi dari asam amino tirosin. Tiramin memiliki peran sebagai inhibitor EC 3.1.1.8 (*cholinesterase*), metabolit manusia, metabolit *Escherichia coli*, metabolit tikus dan neurotransmitter. Tiramin juga berfungsi sebagai pembawa pesan molekul monoamin, senyawa amino primer dan anggota tiramin. Tiramin adalah basa konjugat dari tiraminium (ChEBI, 2022).

Jenis *trace monoamine* lainnya termasuk *octopamine*, *phenethylamine*, *N-methylphenethylamine*, dan *N-methyltiramin* (Gainetdinov *et al.*, 2018; Gillman, 2018). Tiramin terdegradasi oleh beberapa enzim, terutama monoamina oksidase (Gillman, 2018). Tiramin telah terbukti menyebabkan efek kardiovaskular saat dikonsumsi dalam jumlah besar dan bersifat patologis (Berry, 2004). Bukti baru menunjukkan tiramin endogen dan *trace amines* lainnya di tingkat fisiologis yang lebih rendah mungkin memiliki peran tambahan, termasuk memodulasi sistem kekebalan tubuh (D'Andrea *et al.*, 2003).

Tiramin sering ditemukan dalam makanan yang difermentasi, diperam, diawetkan, dan dibusukkan di mana mikroba dengan enzim dekarboksilase mengubah asam amino tirosin menjadi tiramin (Gillman, 2018). Keberadaan tiramin dalam makanan dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk ketersediaan tirosin bebas serta adanya mikroorganisme penghasil tiramin, dan kondisi yang mendukung pertumbuhannya (konsentrasi garam, suhu, dan pH yang mendukung) (Andersen *et al.*, 2013).

Selanjutnya faktor yang mempengaruhi aktivitas enzim tirosin dekarboksilase (misalnya, suhu, pH) juga akan mempengaruhi kandungan tiramin dari makanan (Andersen *et al.*, 2013). Akibatnya, makanan yang mengalami proses fermentasi selama produksi, seperti sayuran fermentasi (termasuk *kimchi* dan *sauerkraut*), anggur, alpukat, bit, keju (terutama jenis *cheddar* dan *feta*), sosis yang diawetkan kering (misalnya, salami), anggur atau bir, akan memiliki jumlah tiramin yang relatif tinggi (Andersen *et al.*, 2013; Alvarez dan Moreno-Arribas, 2014).

4. ISU TERKAIT TIRAMIN

Tiramin adalah *trace monoamine* yang mampu merilis katekolamin secara tidak langsung (Gainetdinov *et al.*, 2018). Sebagian besar tiramin yang tertelan ke saluran pencernaan menghasilkan efek kardiovaskular perifer. Menelan tiramin dalam jumlah besar, terutama dikombinasikan dengan monoamin oksidase inhibitors (MAOIs),

dapat memicu pelepasan katekolamin dan memicu krisis hipertensi (Carpén *et al.*, 2018; Gillman, 2018). Krisis hipertensi meningkat dari urgensi hipertensi menjadi darurat hipertensi begitu ada bukti kerusakan organ akhir seperti perdarahan retina, papilledema, perdarahan intrakranial, edema paru, atau gagal ginjal akut (Varounis *et al.*, 2016).

Krisis adrenergik yang diinduksi dengan mengonsumsi MAOI dan mengonsumsi tiramin dalam jumlah tinggi dapat memiliki onset yang cepat, dalam hitungan beberapa menit. Menelan makanan yang mengandung tirosin tinggi pada pasien yang memakai inhibitor monoamin oksidase (MAOIs) dapat menyebabkan sakit kepala, penglihatan kabur, nyeri dada, dan jantung berdebar yang dikaitkan dengan hipertensi, perdarahan intrakranial, dan cedera miokard (Salter dan Kenney, 2018).

Tiramin dan amina biogenik lainnya (misalnya, histamin) yang terbentuk dari dekarboksilasi asam amino telah diminimalkan dalam produksi makanan dengan munculnya starter kultur dengan organisme penghasil *tyrosine decarboxylase inhibitor* (Laranjo *et al.*, 2019; Tangwatcharin *et al.*, 2019). Perkembangan teknologi modern dalam penyimpanan makanan (misalnya, suhu dan pH, pengemasan) dapat menurunkan aktivitas tirosin dekarboksilase dan mengurangi kadar tiramin dalam makanan modern (Ruiz-Capillas dan Herrero, 2019).

Meskipun demikian, dokter merekomendasikan pasien yang memakai MAOIs untuk mempraktikkan diet bebas tiramin. Asupan 10-25 mg tiramin pada pengguna MAOIs dapat mendorong respons adrenergik yang parah, termasuk hipertensi, sakit kepala, hingga perdarahan intrakranial (Varounis *et al.*, 2016). Meski belum sepenuhnya dipahami, efek adrenergik tiramin diduga menjadi pemicu sakit kepala bagi penderita migrain (Ghose *et al.*, 1997; D'Andrea *et al.*, 2007). Diet rendah tiramin dapat direkomendasikan untuk mengidentifikasi pemicu migrain. Alkohol terbukti memfasilitasi penyerapan tiramin.

5. TINGKAT SELULER

Sekarang ini tak hanya amina biogenik klasik (dopamin (DA), norepinefrin, epinefrin, serotonin 5-HT, dan histamin) yang dianggap memainkan peran penting sebagai neurotransmitter dan hormon. Tiramin dan amina biogenik mulai diteliti pengaruhnya pada neurofisiologis dan fungsi tingkah laku (Pei *et al.*, 2016). Keberadaan tiramin dalam tubuh akibat asupan makanan

dikaitkan dengan perilsan norepinefrin (NE) dari neuron simpatik postganglionik (Jacob *et al.*, 2003).

Pada tinglat seluler, tiramin memberikan respons vasopresornya sebagai agen simpatomimetik yang bekerja secara tidak langsung. Diambil oleh NET (*Norepinephrine reuptake transporter*) dan memicu pelepasan norepinefrin dalam jumlah besar ke dalam sirkulasi (Trupin, 2017). Hal ini dihubungkan dengan efek hemodinamik tiramin yang dapat mengganggu penyimpanan NE di terminal saraf dan menyebabkan pelepasan NE dari neurotransmitter (Jacob *et al.*, 2003). Tiramin dianggap sebagai neurotransmitter palsu, karena memasuki terminal saraf noradrenergik dan menggantikan NE dalam jumlah besar, yang memasuki aliran darah dan menyebabkan vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah) (Costa dan Gloria, 2003).

Penelitian aksi tiramin pada tingkat jaringan masih jarang dan belum konsisten. Aksi tiramin dikaitkan dengan pengaruhnya pada jaringan adiposa manusia. Di satu sisi, tiramin seperti amina biogenik lainnya dapat merangsang aktivitas lipolitik, meskipun tidak sebaik isoprenalin atau noradrenalin dalam menginduksi aktivitas lipolitik (Mercader *et al.*, 2011). Di sisi lain, penelitian Adam *et al.* (2006) menemukan pemecahan triasilgliserol menjadi gliserol dan asam lemak bebas dalam aliran darah, diaktifkan oleh tiramin ketika diadministrasikan dengan probe mikrodialisis ke dalam lemak subkutan, tetapi tidak terjadi saat langsung diinkubasi dengan adiposit terisolasi. Carpéné *et al.*, (2018) menemukan bahwa tiramin bekerja pada jaringan adiposa dan memiliki efek antilipolitik yang bergantung pada dosis. Efek antilipolitik disebabkan oleh penghambatan protein tirosin fosfatase (PTPases), yang tidak ada dengan adanya asam askorbat, antioksidan alami.

6. PATOFISIOLOGI TIRAMIN

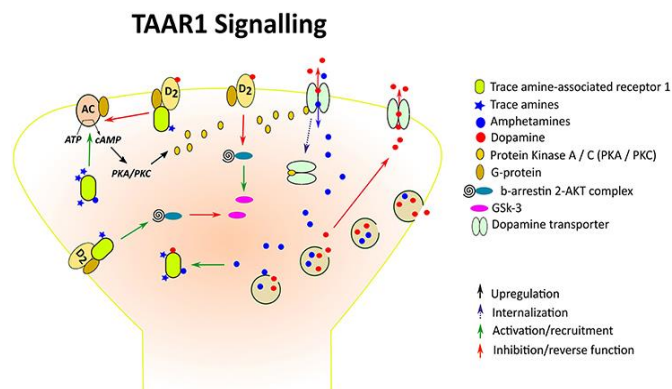
Patofisiologi tiramin dihubungkan dengan pengikatan tiramin dengan reseptor khusus TAARs. Bukti baru mengungkapkan terdapat reseptor berpasangan G-protein (*G protein-coupled receptors*/GPCRs) yang mengikat tiramin dan amina biogenik lainnya secara langsung, yang disebut *Trace amine-associated receptor* (TAARs) (Gainetdinov *et al.*, 2018). TAARs merupakan GPCRs *p*-tiramin, *β*-phenylethylamine, *tryptamine* dan *octopamine* yang tidak merespon amina biogenik klasik (Jacob *et al.*, 2003; Babusyte *et al.*, 2013).

Tiramin memiliki afinitas tinggi untuk

mengikat TAAR1 dan TAAR2, yakni reseptor yang ditemukan di sistem saraf pusat dan perifer. Dua reseptor ini menjadi fokus dalam berbagai penelitian terkait *trace amine endogen*. Fungsi kelas reseptor ini masih dihipotesiskan mencakup penciuman, modulasi neurotransmitter lain, pengaturan berat badan, dan fungsi imunologi (Babusyte *et al.*, 2013). Studi menggunakan sintesis modulator agonis dan antagonis penuh dan parsial mengungkap pentingnya TAAR1 dalam fungsi sentral seperti aktivitas lokomotor, perhatian dan pembelajaran, perilaku emosional, dan peresepan obat (Dodd *et al.*, 2021).

TAAR1 ditemukan dalam jumlah besar di lambung dan usus kecil dan mungkin berperan dalam sumbu otak-usus-mikrobioma (Bugda *et al.*, 2020). Distribusi neuroanatomi TAAR1 dalam kaitannya dengan sistem monoamin utama menunjukkan bahwa TAAR1 mungkin berada dalam posisi untuk mengatur transmisi monoaminergik melalui interaksi langsung dengan transporter monoamin dan autoreseptor presinaptik yang diekspresikan bersama dengan TAAR1 dalam neuron tunggal, atau melalui komunikasi antar sel dengan neuron monoaminergik terdekat (Pei *et al.*, 2016). TAAR1 mulai dipelajari sebagai target terapi untuk pengobatan skizofrenia, psikosis pada penyakit parkinson, gangguan penggunaan zat, dan sindrom metabolik dan obesitas (Dodd *et al.*, 2021).

TAAR1 adalah satu-satunya sub tipe yang tidak terwakili dalam epitel penciuman; tetapi, kegunaan sub tipe TAAR dalam penciuman masih dipelajari (Bugda *et al.*, 2020). Satu studi menemukan hubungan antara polimorfisme nukleotida tunggal pada gen TAAR1 dan fibromyalgia (Smith *et al.*, 2012). Efek pembuluh darah perifer dan hipertensi yang dihasilkan dengan konsumsi tiramin dikaitkan dengan perilsan norepinefrin, tidak tertutup kemungkinan sebagai efek dari mekanisme pengikatan TAAR1 juga (Broadley, 2010).



Gambar 2. TAAR, aktivasi GCPR oleh TA dan Amfetamin pada Synaps DA (Pei *et al.*, 2016)

Gambar 2 menggambarkan bagaimana TA endogen termasuk di dalamnya tiramin mengaktifkan TAAR1, yang mengaktifkan adenilil siklase (AC) dan menstimulasi PKA/PKC. Sama halnya dengan D2R, TAAR1 juga memberi sinyal melalui jalur *G-protein independent, β -arrestin2-dependent* yang melibatkan protein kinase B (AKT)/*glycogen synthase kinase 3* (GSK-3) β *signaling cascade*. Dalam kasus D2R striatal, β -arrestin 2 telah terbukti meningkatkan interaksi antara AKT dan protein fosfatase 2A sehingga mengakibatkan inaktivasi AKT dan peningkatan aktivasi GSK-3. D2 juga merupakan GPCR, kala berikatan dengan TAAR1 membentuk kompleks heterodimerik. Interaksi TAAR1 dengan D2R mengurangi perekrutan β -arrestin 2 menjadi D2R dan kemampuan D2R untuk menurunkan produksi cAMP, sedangkan pensinyalan β -arrestin 2 ditingkatkan, menghasilkan penurunan aktivasi GSK-3. Selain itu, fosforilasi DAT melalui aktivasi yang distimulasi TAAR1 telah terbukti mengarah pada internalisasi DAT, yang dapat mengakibatkan berkurangnya serapan DA dalam kondisi tertentu (Pei *et al.*, 2016).

7. MEKANISME AKSI TIRAMIN

Tiramin adalah amina vasoaktif yang meningkatkan tekanan darah, mengakibatkan rasa sakit. Tiramin menyebabkan vasokonstriksi serebral dan vasodilatasi *rebound* berikutnya yang menyebabkan serangan migrain pada orang yang sensitif pada tiramin (Costa dan Gloria, 2003). Administrasi tiramin menggantikan norepinefrin, epinefrin, dan dopamin dari vesikel penyimpanan pra-sinaptik (Raiteri *et al.*, 1977). Pelepasan neurotransmitter ini, terutama norepinefrin, bertanggung jawab atas vasokonstriksi, peningkatan denyut jantung, dan peningkatan tekanan darah. Oleh karena itu, tiramin berfungsi sebagai simpatomimetik tidak langsung dengan menyebabkan pelepasan neurotransmitter endogen presinaptik. Tiramin bertindak sebagai substrat untuk monoamin oksidase, selanjutnya membatasi kerusakan neurotransmitter monoamin (Brown *et al.*, 1989).

Ketika tidak dicerna, tiramin dibuat secara endogen dari dekarboksilasi asam amino tirosin oleh enzim *aromatic L-amino acid decarboxylase* (AADC) (Gainetdinov *et al.*, 2018). Ini adalah enzim yang sama yang mengubah L-DOPA menjadi dopamin. Monoamin oksidase mengubah tiramin menjadi asam hidroksifenil asetat metabolit tidak aktif (Lindemann dan Hoener, 2005). Tiramin dapat diubah menjadi octopamine amina sekunder aktif oleh enzim dopamin β -hidroksilase atau N-

metiltiramin oleh enzim *phenylethanolamine N-methyltransferase*. Octopamine kemudian dapat diubah menjadi *syneprhine* oleh *phenylethanolamine N-methyltransferase* juga (Lindemann dan Hoener, 2005).

8. SIGNIFIKANSI KLINIS

Pada individu yang mengonsumsi MAOI, konsumsi makanan dengan kandungan tiramin bisa menjadi berbahaya. Standar rekomendasi bagi pengguna MAOI adalah diet rendah atau bebas tiramin. Hal ini dikarenakan MAOI menghambat produksi monoamin oksidase yang berperan untuk memecah tiramin. Tingkat tiramin yang tinggi dan tidak mampu diurai ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah secara tiba-tiba, yang disebut *tyramine pressor respons* (Sathyanarayana *et al.*, 2009).

Efek fisiologis dari MAOI yang ireversibel seperti *tranylcypromine*, *phenelzine*, dan *selegiline* dapat bertahan hingga 3 minggu. Pasien pengguna MAOI harus mendapat pendampingan konseling diet sebelum memulai terapi MAOI hingga setelah berhenti menggunakan MAOI. Upaya ini meliputi edukasi diet rendah tiramin, identifikasi dan menghindari makanan tinggi tiramin, dan instruksi untuk memulai diet sebelum terapi MAOI. Dikarenakan efek fisiologis MAOI yang dapat bertahan dalam tubuh hingga 3 minggu, maka bila seseorang memutuskan untuk tidak lagi mengonsumsi MAOI, orang tersebut masih harus menjalankan diet rendah tiramin setidaknya 4 minggu setelah berhenti mengonsumsi MAOI (McCabe, 1986).

Tiramin telah terlibat sebagai pemicu migrain yang potensial (Ghose *et al.*, 1977). Asupan makanan tinggi tiramin dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik 30 mmHg atau lebih. Tiramin bertindak sebagai neurotransmitter melalui reseptor berpasangan protein G dengan afinitas tinggi untuk tiramin yang disebut TA1. Reseptor TA1 ditemukan di otak serta jaringan perifer termasuk ginjal. Simpatomimetik tidak langsung, Tiramin juga dapat berfungsi sebagai substrat untuk sistem serapan adrenergik dan monoamin oksidase sehingga memperpanjang aksi pemancar adrenergik.

9. FARMAKOLOGI TIRAMIN

Tiramin (4-hydroxyphenethylamine, para-tiramin) dibentuk dari asam amino tirosin oleh aksi enzim dekarboksilase asam amino aromatik (AAADC), karena kepekaannya yang tinggi terhadap oksidasi oleh monoamin oksidase,

tingkat endogen tiramin sangat rendah. Tiramin masuk dalam kelompok amina biogenik yang disebut sebagai "*trace amines*".

Tingkat tiramin yang rendah tidak menyebabkan efek berbahaya pada individu normal karena adanya amina oksidase di usus manusia. Namun demikian, konsumsi makanan yang mengandung tiramin tingkat tinggi menyebabkan migrain, gangguan saraf, sakit kepala, gangguan pernapasan, dan hipertensi (Finberg dan Gillman, 2011). Selain itu, tiramin dapat bereaksi dengan nitrit membentuk senyawa C-nitroso yang dikenal sebagai agen karsinogenik (González-Jiménez *et al.*, 2017).

Tiramin, β -phenylethylamine dan tryptamine adalah jejak amina dengan risiko tertinggi untuk efek parah akut ini. Mereka dapat menghasilkan respons vasokonstriksi termasuk sakit kepala dan bahkan krisis hipertensi, tetapi juga muntah, mual, dilatasi pupil, dan kesulitan bernapas (Collins *et al.*, 2011).

Menurut data berbeda yang dilaporkan dalam tinjauan BIOHAZ tentang amina biogenik, interaksi obat-makanan adalah salah satu penyebab paling umum dari toksisitas terkait dengan *trace amines*, terutama dalam kasus tiramin. Ambang batas tiramin untuk individu sehat ditetapkan pada 600 mg. Di atas konsentrasi itu, tiramin dapat memicu peningkatan hampir 30 mmHg tekanan darah sistolik. Sebaliknya, kasus klinis mengenai keracunan setelah jejak amina tidak terlalu sering dalam literatur. Toksidrom yang paling umum mengenai jejak amina terkait dengan interaksi farmakokinetik dengan keju atau makanan lain pada pasien yang diobati dengan obat MAOI. Namun, IMAO saat ini tidak sering digunakan dalam terapi depresi. Namun, satu laporan kasus menggambarkan seorang wanita berusia 34 tahun, dengan keadaan depresi dan dalam pengobatan dengan phenelzine, MAOI non-selektif dan ireversibel. Wanita ini menderita infark miokard akibat krisis hipertensi yang diinduksi MAOI, setelah makan keju (Ngo *et al.*, 2010).

10. TOKSISITAS TIRAMIN

Tiramin dan histamin menjadi 2 fokus utama keamanan pangan terkait kandungan amina biogenik. Orang dengan kurangnya mekanisme alami untuk mendetoksifikasi amina biogenik yang disebabkan oleh alasan genetik dan mengonsumsi obat antidepresan (MAOI) menunjukkan bahwa mereka lebih sensitif terhadap keracunan BA. Pengguna MAOI lebih sensitif terhadap eksposur tiramin dibanding orang pada umumnya (Carpéné *et al.*, 2018).

Penelitian tingkat tiramin maksimum yang dapat ditoleransi dalam makanan di Austria melaporkan bahwa untuk individu yang tidak rentan terhadap tiramin, disarankan untuk konsumsi maksimal 200 mg tiramin. Pada hewan, tiramin memiliki toksisitas oral akut rendah > 2000 mg/kg berat badan. Ini menyebabkan peningkatan tekanan darah yang bergantung pada dosis. Tingkat tiramin maksimum yang dapat ditoleransi dalam keju, sosis fermentasi, ikan/produk perikanan, dan sauerkraut masing-masing bisa mencapai 1000 mg/kg, 2000 mg/kg, 950 mg/kg, dan 800 mg/kg. Dilaporkan bahwa konsumsi normal tiramin adalah 100–800 mg/kg, sedangkan kadar > 1080 mg/kg dianggap toksik (Poulsen *et al.*, 2012).

Saat menggunakan MAOI, asupan sekitar 10–25 mg tiramin diperlukan untuk reaksi yang parah, dibandingkan dengan 6–10 mg untuk reaksi ringan. Untuk orang dewasa, level 100–800 mg/kg bb diet tiramin dinyatakan dapat diterima, dan level > 1080 mg/kg bb sebagai toksik (Tenbrink *et al.*, 1990). Pada individu yang menggunakan obat MAOI, konsumsi tiramin 60 mg/kg dapat menyebabkan migrain, sedangkan 100–250 mg/kg bb menyebabkan krisis hipertensi (Silla, 1996).

Tingkat maksimum tiramin yang dapat ditoleransi dilaporkan pada 1650 mg/kg untuk ikan segar dan matang dan 3200 mg/kg untuk ikan yang diawetkan (Wust *et al.*, 2017). Tiramin, phenylethylamine, dan tryptamine terutama menyebabkan hipertensi, sakit kepala, dilatasi pupil, dilatasi jaringan palpebral, peningkatan pernapasan, dan peningkatan tekanan darah (Shalaby, 1996). Sebagian besar kasus keracunan makanan akibat tiramin berhubungan dengan keju. Selain itu, acar herring, produk daging, alpukat, kecap, miso, hati ayam, hati sapi, dan kaviar juga berkontribusi terhadap kasus keracunan tiramin (Stockley's Drug Interactions, 2011).

11. METODE DETEKSI

Secara konvensional, kromatografi cair tekanan tinggi (HPLC) dengan metode detektor berupa ultraviolet (UV) atau fluoresensi (FL) digunakan untuk menentukan kadar tiramin dalam produk makanan yang berbeda (Onal *et al.*, 2013). Agar detektor UV atau FL memiliki penyerapan yang cukup tinggi (terutama pada fase identifikasi dan kuantifikasi), maka senyawa tiramin harus diderivatisasi terlebih dahulu untuk memodifikasi gugus aminanya. Modifikasi gugus amina tiramin ini dapat dilakukan dengan menggunakan pereaksi derivatisasi kimia, seperti

o-phthaldialdehyde (OPA) atau *dansyl chloride* (DNS-Cl) sebelum dilakukan analisis kromatografi HPLC (Onal *et al.*, 2013). DNS-Cl merupakan pereaksi yang paling umum digunakan dalam derivatisasi tiramin karena turunannya sangat stabil (Erim, 2013). Dewasa ini, kromatografi cair bertekanan tinggi (UPLC) telah diterapkan untuk menentukan kadar tiramin dan dapat mengurangi waktu analisis dari 20 hingga 60 menit dari analisis HPLC tradisional menjadi 8-20 menit (Redruello *et al.*, 2017).

Ultra performance convergence chromatography (UPC2) dengan karbondioksida superkritis sebagai fase gerak dikembangkan untuk menentukan kadar *dansylated tiramin* (Gong *et al.*, 2014). Metode spektrometer massa (MS), seperti LC-MS, LC-MS / MS dan UPLC dengan spektrometri massa *quadrupole-time of flight*, telah dilaporkan dapat menentukan kadar tiramin dalam produk makanan yang berbeda meskipun instrumen ini relatif mahal dan biasanya tidak tersedia di sebagian besar laboratorium (Garcia-Villar *et al.*, 2009; Jia *et al.*, 2012; Mayr dan Schieberle, 2012). Di antara metode-metode analisis ini, metode deteksi tiramin menggunakan UPLC memiliki beberapa kelebihan, seperti waktu analisis yang singkat serta tidak membutuhkan pelarut dalam jumlah yang banyak, menjadikan metode UPLC ini cocok diterapkan sebagai metode penentuan rutin untuk pengukuran kadar tiramin dalam berbagai produk makanan.

Reaksi derivatisasi pre-kolom dari tiramin penting untuk LC dengan metode detektor UV atau FL, bahkan dengan detektor MS, yang lebih sensitif terhadap tiramin tersubstitusi daripada tiramin yang tidak diderivatisasi (Ordonez *et al.*, 2016). Namun, proses derivatisasi yang melibatkan sampel produk pangan merupakan reaksi yang sangat rumit, karena banyaknya faktor yang dapat mempengaruhi hasil seperti komposisi sampel makanan, protein, gula, kelembapan dan lemak, serta kesegaran dari reagen derivatisasi yang secara signifikan dapat mempengaruhi reaksi derivatisasi.

Dengan demikian, standar internal diperlukan untuk analisis kuantifikasi dengan reaksi derivatisasi. Namun, sebagian besar analisis tiramin dengan derivatisasi pre-kolom jarang menggunakan standar internal (Erim, 2013; Ordonez *et al.*, 2016). Meskipun asam L-2-aminoadipat dan 1,7-heptanediamin digunakan sebagai standar internal dalam metode LC (Redruello *et al.*, 2017; Gong *et al.*, 2014), masing-masing, struktur kimia dari kedua standar internal tersebut memiliki struktur yang jauh berbeda dari

struktur tiramin (Gong *et al.*, 2014; Redruello *et al.*, 2017). Oleh karena itu, kedua senyawa tersebut bukan standar internal yang ideal untuk analisis tiramin karena reaksi derivatisasi dari kedua senyawa tersebut akan jauh berbeda dengan derivatisasi tiramin.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2019), kromatografi cair bertekanan tinggi (UPLC) dengan benzilamina sebagai standar internal dalam derivatisasi pre-kolom dansil klorida dikembangkan untuk menentukan tiramin dalam berbagai makanan. Benzylamine memiliki struktur yang sangat mirip dengan tiramin dan keberadaannya tidak ditemukan dalam makanan alami, sehingga benzylamine dipilih sebagai standar internal yang digabungkan dengan analisis UPLC. Batas deteksi dan kuantifikasi metode ini masing-masing sebesar 0,05 dan 0,25 mg L⁻¹. Sementara, deviasi standar relatif untuk pengulangan dan reproduktibilitas masing-masing sebesar 2,1% dan 3,1%. Oleh karena itu, Zhang *et al.* (2019) telah membuktikan bahwa metode dengan standar internal benzilamina dapat menjadi metode yang cepat, sensitif, dan dapat diandalkan untuk mengukur kadar tiramin dalam berbagai produk makanan.

Selain menggunakan UPLC, pengukuran kadar tiramin dalam produk pangan dapat dilakukan melalui metode elektrokimia. Kelebihan metode elektrokimia untuk pengukuran kadar tiramin yaitu memberikan hasil analisis yang cepat, sensitif, dan berbiaya rendah dengan beberapa langkah persiapan sampel (Costa *et al.*, 2016), dan telah terbukti berhasil dalam penentuan langsung atau tidak langsung terhadap senyawa amina biogenik seperti triptamin, histamin, tiramine, cadaverin, putrescin, spermidin, dan spermin (Boffi *et al.*, 2015; Compagnone *et al.*, 2001; Costa *et al.*, 2016; Telsnig *et al.*, 2012; Telsnig *et al.*, 2013; Xing *et al.*, 2012; Yilmaz dan Inan, 2015). Kemudahan dalam prosedur dan sensitivitas yang tinggi dari metode ini telah menarik minat dalam beberapa tahun terakhir, terutama dengan senyawa amina biogenik elektroaktif (seperti tiramin), yang mana deteksi dapat dilakukan secara langsung di atas permukaan elektroda. Tiramin adalah amina biogenik elektroaktif yang biasanya ditemukan dalam makanan melalui dekarboksilasi tirosin. Pada metode ini, tidak diperlukan persiapan sampel dengan ekstraksi, pengenceran, atau derivatisasi, karena pengukuran dapat dilakukan secara langsung di dalam makanan atau minuman (da Silva *et al.*, 2021).

12. CARA REDUKSI

Beragam cara dapat dilakukan untuk mereduksi kadar tiramin dalam pangan segar maupun produk turunannya. Metode yang lazim digunakan untuk mengurangi kadar tiramin dalam makanan yaitu mencakup penambahan zat aditif, iradiasi, pengemasan, senyawa antimikroba, *starter* kultur, dan kontrol atau penyesuaian faktor lingkungan (Gardini *et al.*, 2016; Mah *et al.*, 2019). Khususnya, pada pangan fermentasi, pemanfaatan mikroorganisme sebagai *starter* kultur yang mampu mendegradasi dan/atau tidak mampu memproduksi amina biogenik (seperti senyawa tiramin) dianggap sebagai salah satu strategi yang paling menjanjikan, karena memberikan sedikit atau tidak ada perubahan organoleptik yang kurang baik dan tidak sehat serta perubahan yang tidak signifikan pada komunitas mikroba di dalam makanan dibandingkan dengan perlakuan lainnya (Park *et al.*, 2019; Mah *et al.*, 2019). Spesies bakteri asam laktat (BAL) yang beragam telah dipelajari oleh para peneliti terkait kemampuan BAL tersebut dalam mendegradasi senyawa amina biogenik dalam pangan fermentasi meliputi: *Companilactobacillus farciminis* (sebelumnya *Lactobacillus farciminis*), *Lactiplantibacillus plantarum* (sebelumnya *Lactobacillus plantarum*), dan *Pediococcus acidilactici* untuk reduksi histamin, tiramin, dan putrescine pada anggur (Callejón *et al.*, 2012); *Latilactobacillus sakei* (sebelumnya *Lactobacillus sakei*) untuk reduksi histamin pada bubur ikan (Dapkevicius *et al.*, 2000); *L. plantarum* untuk pengurangan tiramin, putrescine, cadaverine, histamine, dan spermidine dalam sosis (Tosukhowong *et al.*, 2011); *Lacticaseibacillus paracasei* (sebelumnya *Lactobacillus paracasei*) untuk pengurangan histamin dan tiramin dalam keju (Guarcello *et al.*, 2016); dan *Latilactobacillus curvatus* (sebelumnya *Lactobacillus curvatus*) untuk pengurangan total BA dalam daging fermentasi (Li *et al.*, 2018). Selain itu, telah dikonfirmasi bahwa gen *multicopper oxidase* (MCO) yang ditemukan pada strain BAL mungkin terutama bertanggung jawab atas degradasi amina biogenik, terutama tiramin (Callejón *et al.*, 2012, Guarcello *et al.*, 2016, Li *et al.*, 2018).

Dong *et al.* (2022) mengurangi akumulasi keberadaan tiramin dalam sosis kering Harbin menggunakan dua strain pengurai tiramin, yaitu *Lactobacillus sakei* dan *Staphylococcus epidermidis*. Kedua bakteri tersebut diinokulasikan ke dalam sosis kering Harbin. Perubahan nilai pH, Aw, degradasi protein, pertumbuhan mikroba, dan kandungan tiramin dipantau selama proses

fermentasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dua strain tersebut dapat meningkatkan jumlah spesies yang sesuai dan membentuk dominasi populasi pada tahap awal fermentasi. Bakteri *L. sakei* secara signifikan dapat menurunkan pH dan aw sosis kering Harbin ($P < 0,05$) dan meningkatkan degradasi rantai berat miosin dan aktin. Kandungan gugus α -amino meningkat karena aktivitas *L. sakei* mengakibatkan peningkatan kandungan tiramin pada tahap awal fermentasi. Setelah proses fermentasi, kandungan tiramin (pada perlakuan fermentasi tidak spontan) menurun menjadi 31,91 mg/kg, yang mana 55% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok fermentasi spontan (70,21 mg/kg). Oleh karena itu, ko-inokulasi dengan strain pengurai tiramin dapat mengurangi akumulasi tiramin dalam sosis kering Harbin.

Dong *et al.* (2021) melaporkan bahwa dua strain pendegradasi tiramin, yaitu *Lactobacillus sakei* dan *Staphylococcus epidermidis* dipilih dari sosis kering Harbin sebagai *starter* kultur berpotensi untuk mengurangi kandungan tiramin. Kedua bakteri tersebut merupakan strain negatif tirosin dekarboksilase (yaitu tidak menghasilkan tiramin), yang dapat mendegradasi tiramin secara *in vitro* dan menghambat pertumbuhan serta produksi tiramin oleh patogen bawaan makanan (Dong *et al.*, 2021).

Penelitian terkait kontrol pembentukan tiramin pada produk daging terfermentasi oleh Domínguez *et al.* (2016); Sun *et al.*, (2016); Saelao *et al.*, (2018); Lee *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa kandungan tiramin (atau amina biogenik lainnya) dari berbagai produk daging fermentasi dapat dikontrol dengan menggunakan berbagai jenis strain *starter*, seperti *starter* kultur komersial (biasanya strain negatif tirosin dekarboksilase), strain penghasil bakteriosin, dan strain pengurai tiramin. Pengurangan tiramin didasarkan pada penghambatan pertumbuhan mikroorganisme amina biogenik atau penghambatan aktivitas dekarboksilase pada mikroorganisme tersebut (Toy *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2021). Beberapa strain mampu mendegradasi tiramin dengan memproduksi monoamine oksidase (Callejón *et al.*, 2014; Tittarelli *et al.*, 2019).

4. KESIMPULAN

Tiramin sering ditemukan dalam makanan yang difermentasi, diperam, dan makanan busuk dikarenakan adanya bakteri penghasil enzim dekarboksilase yang mengubah asam amino tirosin menjadi tiramin. Menelan makanan yang

mengandung tiramin tinggi pada pasien yang mengonsumsi MAOI dapat menyebabkan sakit kepala, penglihatan kabur, nyeri dada, dan jantung berdebar yang berhubungan dengan hipertensi, intrakranial perdarahan, dan cedera miokardiak. Efek fisiologis dari tiramin dimediasi oleh berbagai molekul target biologis. Tiramin dapat memodulasi reseptor adrenergik, yang memicu hipertensi, sementara tindakan neuro dan imunomodulatornya dimediasi melalui TAAR. Metode UPLC dapat dilakukan untuk mendeteksi keberadaan senyawa tiramin dalam produk pangan hingga batas deteksi mencapai 0,05 mg L⁻¹. Upaya penghambatan pembentukan senyawa tiramin pada produk olahan dapat dilakukan dengan mengendalikan proses fermentasi melalui strain bakteri pendegradasi tiramin seperti strain dari *Lactobacillus sakei* dan *Staphylococcus epidermidis*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, F., Boschmann, M., Schaller, K., Franke, G., Gorzelniak, K., Janke, J., Klaus, S., Luft, F.C., Heer, M., Jordan, J. 2006. Tyramine in The Assessment of Regional Adrenergic Function. *Biochemical Pharmacology* 72: 1724–1729.
- Alvarez, M. A., Moreno-Arribas, 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: 146–155.
- Andersen, G., Marcinek, P., Sulzinger, N., Schieberle, P., Krautwurst, D. 2019. Food Sources and Biomolecular Targets of Tiramin. *Nutrition Reviews* 77(2): 107–115.
- Babusyte, A., Kothhoff, M., Fiedler, J., Krautwurst, D. 2013. Biogenic Amines Activate Blood Leukocytes Via Trace Amine-Associated Receptors TAAR1 and TAAR2. *Journal of Leukocyte Biology* 93(3): 387–394.
- Berry, M. D. 2004. Mammalian Central Nervous System Trace Amines. *Pharmacologic Amphetamines, Physiologic Neuromodulators. Journal of Neurochemistry* 90(2): 257–271.
- Boffi, A., Favero, G., Federico, R., Macone, A., Antiochia, R., Tortolini, C., Sanzo, G., Mazzei, F. 2015. Amine Oxidase-Based Biosensors for Spermine and Spermidine Determination. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407(4): 1131–1137.
- Brown, C., Taniguchi, G., Yip, K. 1989. The Monoamine Oxidase Inhibitor-Tiramin Interaction. *Journal of Clinical Pharmacology* 29(6): 529–532.
- Bugda, G. K., González, D. P., Olliffe, N., Oller, H., Hoffing, R., Puzan, M., El-Aidy, S., Miller, G. M. 2020. Actions of Trace Amines in the Brain-Gut-Microbiome Axis via Trace Amine-Associated Receptor-1 (TAAR1). *Cellular and Molecular Neurobiology* 40(2): 191–201.
- Broadley, K. J. 2010. The Vascular Effects of Trace Amines and Amphetamines. *Pharmacology & Therapeutics* 125(3): 363–375.
- Callejón, S., Sendra, R., Ferrer, S., Pardo, I. 2017. Recombinant Laccase from *Pediococcus acidilactici* CECT 5930 with Ability to Degrade Tiramin. *PLoS One* 12(10): e0186019.
- Carpéné, C., Galitzky, J., Belles, C., Zakaroff-Girard, A. 2018. Mechanisms of The Antilipolytic Response of Human Adipocytes to Tiramin, A Trace Amine Present in Food. *Journal of Physiology and Biochemistry* 74(4): 623–633.
- Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). 2022. Tiramin. Retrieved from <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:15760>.
- Collins, J. D., Noerrung, B., Budka, H., Andreoletti, O., Buncic, S., Griffin, J., Hald, T., Havelaar, A., Hope, J., Klein, G. 2011. Scientific Opinion on Risk Based Control of Biogenic Amine Formation in Fermented Foods. *EFSA Journal* 9: 2393.
- Comas-Basté, O., Latorre-Moratalla, M. L., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Vidal-Carou, M. C. 2019. Histamine and Other Biogenic Amines in Food from Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance,” in *Biogenic Amines*. ed. C. Proestos (London: IntechOpen).
- Comas-Basté, O., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M., Vidal-Carou, M. C. 2020. Histamine Intolerance: The Current State of The Art. *Biomolecules* 10: 1–26.
- Compagnone, D., Isoldi, G., Moscone, D., Palleschi, G. 2001. Amperometric Detection of Biogenic Amines in Cheese using Immobilized Diamine Oxidase. *Analytical Letters* 34(6): 841–854.
- Costa, D. J. E., Martínez, A. M., Ribeiro, W. F., Bichinho, K. M., Di Nezio, M. S., Pistonesi, M. F., Araujo, M. C. U. 2016. Determination of Tryptamine in Foods using Square Wave Adsorptive Stripping Voltammetry. *Talanta* 154: 134–140.
- Costa, M. R., Glória, M. B. A. 2023. Migraine and Diet. In *Benjamin Caballero, Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)*.
- D'Andrea, G., Terrazzino, S., Fortin, D., Farruggio, A., Rinaldi, L., Leon, A. 2003. HPLC Electrochemical Detection of Trace Amines in Human Plasma and Platelets and Expression of mRNA Transcripts of Ttrace Amine Receptors in Circulating Leukocytes. *Neuroscience Letters* 346(1-2): 89–92.
- D'Andrea, G., Nordera, G. P., Perini, F., Allais, G., Granella, F. 2007. Biochemistry of Neuromodulation in Primary Headaches: Focus on Anomalies of Tyrosine Metabolism. *Journal of the Neurological Sciences Suppl* 2: S94–6.
- Dapkevicius M. L. E., Nout M. R., Rombouts F. M., Houben J. H., Wymenga W. 2000. Biogenic Amine Formation and Degradation by Potential Fish Silage Starter Microorganisms. *International Journal of Food Microbiology* 57: 107–114.
- Dodd, S., Carvalho, A. F., Puri, B. K., Maes, M., Bortolasci, C. C., Morris, G., Berk, M. 2021. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A New Drug Target for Psychiatry?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 120:537–541.
- Domínguez, R., Munekata, P. E., Agregan, R., Lorenzo, J. M. 2016. Effect of Commercial Starter cultures on Free Amino Acid, Biogenic Amine and Free Fatty Acid Contents in Dry-Cured Foal Sausage. *LWT - Food Science and Technology*. 71: 47–53.
- Dong, C., Shi, S., Zhong, Q., Wan, W., Li, F., Xia, X. 2021. Progress in The Inhibitory Effect and Mechanism of Starter Cultures on the Formation of Tiramin in Fermented Meat Products (Review). *Food Science*. 42(19): 317–324.
- Dong, C., Shi, S., Pan, N., Du, X., Li, H., Xia, X., 2022. Inhibitory Mechanism of Tyramine-Degrading Strains on Reducing Tyramine Accumulation in Harbin Dry Sausage during Fermentation. *Food Control* 137: 108952.
- EFSA Panel on Biological Hazards. 2011. Scientific Opinion on Risk Based Control of Biogenic Amine Formation in

- Fermented Foods. *EFSA Journal* 9: 2393.
- Erim, F. B. 2013. Recent Analytical Approaches to The Analysis of Biogenic Amines in Food Samples. *Trends in Analytical Chemistry* 52: 239–247.
- Ma, X., Guo, X., Kang, L. 2017. Octopamine and Tyramine Signaling in Locusts: Relevance to Olfactory Decision-Making. In Farooqui, T. & Farooqui, A. 1st Ed. *Trace Amines and Neurological Disorders : Potential Mechanisms and Risk Factors*. Page 221-233. Academic Press.
- Finberg, J. P. M., Gillman, K. 2011. Selective Inhibitors of Monoamine Oxidase Type B and The “Cheese Effect.” In M. B. H. Y. and P. Douce (Ed.), *International Review of Neurobiology* 100: 169–190. Academic Press.
- FAO. 2014. Assessment and Management of Seafood Safety and Quality: Current Practices and Emerging Issues. *FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper*, p. 574.
- Gainetdinov, R.R. , Hoener, M. C., Berry, M. D. 2018. Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacological Reviews* 70(3): 549-620.
- Garcia-Villar, N., Hernandez-Cassou, S. Saurina, J. 2009. Determination of Biogenic Amines in Wines by Pre-Column Derivatization and High-Performance Liquid Chromatography Coupled to Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1216: 6387–6393.
- Gardini, F., Özogul, Y., Suzzi, G., Tabanelli, G., Özogul, F. 2016. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A review. *Frontiers in Microbiology* 7: 1218.
- Gezginc, Y., Akyol, I., Kuley, E., Ozogul, F. 2013. Biogenic Amines Formation in *Streptococcus thermophilus* Isolated from Home-Made Natural Yogurt. *Food Chemistry* 138: 655–662.
- Ghose, K., Coppen, A., Carrol, D. 1977. Intravenous Tyramine Response in Migraine Before and During Treatment with Indoramin. *British Medical Journal* 1(6070): 1191-3.
- Gillman, P. K. 2018. A Reassessment of The Safety Profile of Monoamine Oxidase Inhibitors: Elucidating Tired Old Tyramine Myths. *Journal of Neural Transmission* (Vienna) 125(11): 1707-1717.
- Gong, X., Qi, N. L., Wang, X. X., Lin, L. J., Li, J. H. 2014. Ultraperformance Convergence Chromatography (UPC2) Method for The Analysis of Biogenic Amines in Fermented Foods. *Food Chemistry* 162: 172–175.
- González-Jiménez, M., Arenas-Valgañón, J., García-Santos, M. del P., Calle, E., Casado, J. 2017. Mutagenic Products are Promoted in The Nitrosation of Tiramin. *Food Chemistry* 216: 60–65.
- Gonçalves da Silva, A., Franco, D. L., Santos, L. D. 2021. A Simple, Fast, and Direct Electrochemical Determination of Tyramine in Brazilian Wines using Low-Cost Electrodes. *Food Control* 130: 108369.
- Guarcello, R., De Angelis, M., Settanni, L., Formiglio, S., Gaglio, R., Minervini, F., Moschetti, G., Gobbetti, M. 2016. Selection of Amine-Oxidizing Dairy Lactic Acid Bacteria and Identification of The Enzyme and Gene Involved in The Decrease of Biogenic Amines. *Applied and Environmental Microbiology* 82: 6870–6880.
- Jacob, G., Costa, F., Vincent, S., Robertson, D., Biaggioni, I. 2003. Neurovascular Dissociation with Paradoxical Forearm Vasodilation during Systemic Tyramine Administration. *Circulation* 107(19): 2475–2479.
- Jia, S., Kang, Y. P., Park, J. H., Lee, J., Kwon, S. W. 2012. Determination of Biogenic Amines in Bokbunja (*Rubus coreanus* Miq.) Wines using A Novel Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled with Quadrupole-Time of Flight Mass Spectrometry. *Food Chemistry* 132: 1185–1190.
- Laranjo, M., Potes, M. E., Elias, M. 2019. Role of Starter Cultures on The Safety of Fermented Meat Products. *Frontiers in Microbiology* 10: 853.
- Latorre-Moratalla, M. L., Comas-Basté, O., Bover-Cid, S., Vidal-Carou, M. C. 2017. Tiramin and Histamine Risk Assessment Related to Consumption of Dry Fermented Sausages by The Spanish Population. *Food and Chemical Toxicology* 99: 78–85.
- Lee, J., Jin, Y. H., Pawluk, A. M., Mah, J. H. 2021. Reduction in Biogenic Amine Content in Baechu (Napa Cabbage) Kimchi by Biogenic Amine-Degrading Lactic Acid Bacteria. *Microorganisms* 9(12):2570.
- Li, L., Wen, X., Wen, Z., Chen, S., Wang, L., Wei, X. 2018. Evaluation of The Biogenic Amines Formation and Degradation Abilities of *Lactobacillus curvatus* from Chinese Bacon. *Frontiers in Microbiology* 9: 1015.
- Linares, D. M., del Rio, B., Ladero, V. 2013. The Putrescine Biosynthesis Pathway in *Lactococcus lactis* is Transcriptionally Regulated by Carbon Catabolic Repression, Mediated by CcpA. *International Journal of Food Microbiology* 165: 43–50.
- Lindemann, L., Hoener, M. C. 2005. A Renaissance in Trace Amines Inspired by A Novel GPCR Family. *Trends in Pharmacological Sciences* 26(5): 274-281.
- Mah, J. H., Park, Y. K., Jin, Y. H., Lee, J. H., Hwang H. J. 2019. Bacterial Production and Control of Biogenic Amines in Asian Fermented Soybean Foods. *Foods* 8: 85.
- Mayr, C. M., Schieberle, P. 2012. Development of Stable Isotope Dilution Assays for The Simultaneous Quantitation of Biogenic Amines and Polyamines in Foods by LC-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 3026–3032.
- McCabe, B. J. 1986. Dietary Tyramine and Other Pressor Amines in MAOI Regimens: A Review. *Journal of the American Dietetic Association* 86(8): 1059-64.
- Mercader, J., Wanecq, E., Chen, J., Carpené, C. 2011. Isopropyl-norsynephrine is A Stronger Lipolytic Agent in Human Adipocytes than Synephrine and Other Amines Present in *Citrus aurantium*. *Journal of Physiology and Biochemistry* 67: 443–452.
- 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* 5: R139–R150.
- Ngo, A. S., Ho, R. Y., Olson, K. R. 2010. Phenelzine-Induced Myocardial Injury: A Case Report. *Journal of Medical Toxicology* 6: 431-434.
- Onal, A., Tekkeli, S. E. K., Onal, C. 2013. A Review of The Liquid Chromatographic Methods for The Determination of Biogenic Amines in Foods. *Food Chemistry* 138: 509–515.
- Ordóñez, J. L., Troncoso, A. M., García-Parrilla, M. C., Callejon, R. M. 2016. Recent Trends in The Determination of Biogenic Amines in Fermented Beverages: A Review. *Analytica Chimica Acta* 939: 10–25.
- Park, Y. K., Lee, J. H., Mah, J. H. 2019. Occurrence and Reduction of Biogenic Amines in Kimchi and Korean Fermented Seafood Products. *Foods* 8: 547.
- Paulsen, P., Grossgut, R., Bauer, F., Gabernig, E. 2012. Estimates of Maximum Tolerable Levels of Tyramine Content in Foods in Austria. *Journal of Food and Nutrition Research* 51: 52–59.
- Pei, Y., Asif-Malik, A., Canales, J. J. 2016. Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications. *Frontiers in Neuroscience* 10: 148.
- Raiteri, M., Del-Carmine, R., Bertollini, A., Levi, G. 1977 Effect of Sympathomimetic Amines on The Synaptosomal Transport of Noradrenaline, Dopamine and 5-Hydroxytryptamine. *European Journal of Pharmacology* 41(2): 133-143.

- Redruello, B., Ladero, V., Del Rio, B., Fernandez, M., Martin, M. C. Alvarez, M. A. 2017. A UHPLC Method for The Simultaneous Analysis of Biogenic Amines, Amino Acids and Ammonium Ions in Beer. *Food Chemistry* 217: 117–124.
- Ruiz-Capillas, C., Herrero, A. M. 2019. Impact of Biogenic Amines on Food Quality and Safety. *Foods* 8(2): 1-16.
- Saelao, S., Maneerat, S., Thongruek, K., Watthanasakphuban, N., Wiriayagulopas, S., Chobert, J. M., Haertlé, T. 2018. Reduction of Tyramine Accumulation in Thai Fermented Shrimp (Kung-Som) by Nisin Z-producing *Lactococcus lactis* KTH0-1S as Starter Culture. *Food Control* 90: 249–258.
- Salter, M., Kenney, A. 2018. Myocardial Injury from Tranlycypromine-Induced Hypertensive Crisis Secondary to Excessive Tiramin Intake. *Cardiovascular Toxicology* 18(6): 583-586.
- Sathyanarayana, R. T. S., Yeragani, V. K. 2009. Hypertensive Crisis and Cheese. *Indian Journal of Psychiatry* 51(1):65-66.
- Shalaby, A. R. 1996. Significance of Biogenic Amines to Food Safety and Human Health. *Food Research International*. 29: 675–690.
- Silla-Santos, M. H. 1996. Biogenic Amines: Their Importance in Foods. *International Journal of Food Microbiology* 29(2-3): 213–231.
- Smith, S. B., Maixner, D. W., Fillingim, R. B., Slade, G., Gracely, R. H., Ambrose, K., Zaykin, D. V., Hyde, C., John, S., Tan, K., Maixner, W., Diatchenko, L. 2012. Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 64(2): 584-593.
- Sun, Q., Chen, Q., Li, F., Zheng, D., Kong, B. 2016. Biogenic Amine Inhibition and Quality Protection of Harbin Dry Sausages by Inoculation with *Staphylococcus xylosus* and *Lactobacillus plantarum*. *Food Control* 68: 358–366.
- Stockley's Drug Interactions. 2011. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Retrieved from www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/x18-1097.htm.
- Taban, B. M., Dogan-Halkman, H. B., Halkman, A. K. 2014. Biology of the *Enterococcus* spp. In Carl A. Batt and Mary Lou Tortorello (2nd Ed.), *Encyclopedia of Food Microbiology* (pp. 652-657). Academic Press.
- Tangwatcharin, P., Nithisantawakhup, J., Sorapukdee, S. 2019. Selection of Indigenous Starter Culture for Safety and Its Effect on Reduction of Biogenic Amine Content in Moo som. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 32(10): 1580-1590.
- Tapingkae, W., Tanasupawat, S., Parkin, K. L., Benjakul, S., Visessanguan, W. 2010. Degradation of Histamine by Extremely Halophilic Archaea Isolated from High Salt-Fermented Fishery Products. *Enzyme and Microbial Technology* 46: 92–99.
- Telsnig, D., Kalcher, K., Leitner, A., Ortner, A. 2013. Design of an Amperometric Biosensor for the Determination of Biogenic Amines Using Screen Printed Carbon Working Electrodes. *Electroanalysis*. 25: 47–50.
- Telsnig, D., Terzic, A., Krenn, T., Kassarnig, V., Kalcher, K., Ortner, A. 2012. Development of A Voltammetric Amine Oxidase-Modified Biosensor for The Determination of Biogenic Amines in Food. *International Journal of Electrochemical Science* 7(8): 6893–6903.
- Tittarelli, F., Perpetuini, G., Di-Gianvito, P., Tofalo, R. 2018. Biogenic Amines Producing and Degrading Bacteria: A Snapshot from Raw Ewes' Cheese. *LWT* 101:1-9.
- Tenbrink, B., Damirik, C., Joosten, H. M. L. J. Huis in't Veld, H. J. 1990. Occurrence and Formation of Biologically Active Amines in Foods. *International Journal of Food Microbiology* 11: 73–84.
- Tosukhowong, A., Visessanguan, W., Pumpuang, L., Tepkasikul, P., Panya A., Valyasevi R. 2011. Biogenic Amine Formation in Nham, A Thai Fermented Sausage, and The Reduction by Commercial Starter Culture, *Lactobacillus plantarum* BCC 9546. *Food Chemistry*. 129: 846–853.
- Toy, N., Özogul, F., Özogul, Y. 2015. The Influence of The Cell Free Solution of Lactic Acid Bacteria on Tyramine Production by Food Borne-Pathogens in Tyrosine Decarboxylase Broth. *Food Chemistry* 173: 45–53.
- Trupin, S. 2017. A Perspective on The Editorial by Ken Gillman: "'Much Ado About Nothing': Monoamine Oxidase Inhibitors, Drug Interactions, and Dietary Tyramine". *CNS Spectrums* 22(5): 390.
- Varounis, C., Katsi, V., Nihoyannopoulos, P., Lekakis, J., Tousoulis, D. 2016. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 3: 51.
- Wang, Y., Sun, Y., Zhang, X., Zhang, Z., Song, J., Gui, M., Li, P. 2015. Bacteriocin-Producing Probiotics Enhance The Safety and Functionality of Sturgeon Sausage. *Food Control*. 50: 729–735.
- Wang, H., Liu, J., Chen, Q., Kong, B., Sun, F. 2021. Biochemical Properties of Extracellular Protease from *Staphylococcus epidermidis* Isolated from Harbin Dry Sausages and Its Hydrolysis of Meat Protein. *Food Bioscience*. 42: 101130.
- Wust, N., Rauscher-Gabernig, E., Steinwider, J., Bauer, F., Paulsen, P. 2017. Risk Assessment of Dietary Exposure to Tryptamine for The Austrian Population. *Food Additives & Contaminants: Part A* 34: 404-420.
- Xing, X., Liu, S., Yu, J., Lian, W., Huang, J. 2012. Electrochemical Sensor Based on Molecularly Imprinted Film at Polypyrrole-Sulfonated Graphene/Hyaluronic Acid Multiwalled Carbon Nanotubes Modified Electrode for Determination of Tryptamine. *Biosensors and Bioelectronics*. 31(1): 277–283.
- Yilmaz, U. T., Inan, D. 2015. Quantification of Histamine in Various Fish Samples using Square Wave Stripping Voltammetric Method. *Journal of Food Science & Technology* 52(10): 6671–6678.
- Zhang, H., Yin, C., Xu, L., Prinyawiwatkul, W., Xu, Z. 2019. An Improved Determination Method for Tyramine in Foods using Ultra-High Performance Liquid Chromatography with Benzylamine as Internal Standard. *International Journal of Food Science & Technology*. 54(6): 1-7.