

Histamin İntoleransına Güncel Bakış

Yeşim ÖZTEKİN*

Öz

Besin intoleransları, bazı besinlere veya bileşenlerine karşı immünolojik olmayan anormal organizma cevabıdır. Histamin intoleransı, histaminin metabolize edilememesi ve semptom yaratması ile gelişen besin intoleranslarından biridir. Diamin oksidaz (DAO) ve Histamin N metil transferaz (HNMT) enzimleri histamin metabolizmasında görev alan iki enzimdir. Çeşitli faktörlerin etkisiyle enzim üretimi veya aktivasyonlarının azalması ve histaminin parçalanamaması sonucu vücutta birikmesi ile histamin intoleransı patogenezinin geliştiği tahmin edilmektedir. Semptomlar arasında bireye göre değişmekle beraber abdominal distansiyon, karın ağrısı, kaşıntı, egzama, ürtiker, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, rinit yer almaktadır. Özellikle sebebi bilinmeyen semptomlara sahip bireylerde DAO enzim aktivasyonunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Farklı organları etkileyen semptomlarının olması, ayırıcı bir tanı testinin bulunmaması ve aynı histamin kaynağının farklı bireylerde farklı reaksiyonlara sebep olması histamin intoleransı tanısını zorlaştırmaktadır. Günümüzde tanı ve tedavi yaklaşımlarında histamin kısıtlı diyetler en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Aynı semptomlarla seyredebilecek diğer hastalıkların varlığının dışlanması ve histamin kısıtlı diyetle olumlu cevap, histamin intoleransı tanısını desteklemektedir. Tedavi, histamin eliminasyon diyetlerinin belirli bir süre uygulanmasını, histamin kaynaklarına beslenmede yeniden yer verilmesini ve semptomların takibini içerir. Bu derleme çalışmasında mevcut verilerle histaminin diyetel kaynakları, metabolizması, histamin intoleransı ve ilişkili sağlık sorunları ile histamin eliminasyon diyetlerine yer verilmiştir. Besinlerde histaminin belirlenmesi ve histamin intoleransı, oldukça yeni bir kavram olduğundan, histamin intoleransı epidemiyolojisini belirlemek, tanı algoritmalarını ve olası tedavi seçeneklerini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Histamin, besin intoleransları, beslenme tedavisi.

A Current Insight into Histamine Intolerance

Abstract

Food intolerance is an abnormal non-immunological response of the organism to certain foods or their components. Histamine intolerance is one of the food intolerances that develops due to the inability to metabolize histamine, leading to symptoms. Diamine oxidase (DAO) and Histamine-N-methyltransferase (HNMT) enzymes are involved in histamine metabolism. It is estimated that a decrease in enzyme production or activation due to various factors results in the accumulation of histamine, leading to the

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 17.10.2023 & **Kabul / Accepted:** 13.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1377431>

* Arş. Gör., Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

E-posta: yesimoztekin@hacettepe.edu.tr [ORCID](https://orcid.org/0000-0001-6179-8720) <https://orcid.org/0000-0001-6179-8720>

pathogenesis of histamine intolerance. Individual differences exist in symptoms, but abdominal distension and pain, itching, eczema, urticaria, headache, nasal congestion, and rhinitis are common symptoms. Studies show that DAO enzyme activation is decreased, especially in individuals with idiopathic symptoms. The variety of symptoms and lack of differential diagnostic tests make diagnosing histamine intolerance difficult. Additionally, the same dietary histamine source can cause different symptoms in different individuals. In contemporary diagnosis and treatment approaches, histamine-restricted diets are considered the most reliable method. The exclusion of other diseases and positive responses to a histamine-restricted diet support the diagnosis of histamine intolerance. Treatment includes the administration of histamine elimination diets for a specific period, reintroducing histamine sources into the diet, and monitoring symptoms. s. This review includes current data on the dietary sources of histamine, its metabolism, histamine intolerance, and associated health problems. Today, histamine in foods and histamine intolerance are relatively new terms. Therefore, more research is required to determine diagnostic algorithms, treatment options, and the epidemiology of histamine intolerance.

Keywords: Histamine, food intolerance, nutritional therapy.

Giriş

Histamin besinlerde doğal olarak bulunan ya da besinlerin işlenmesiyle oluşan bir biyoaktif amindir. Besinlerde bulunmasının yanı sıra vücutta endojen olarak bazı nöronlar başta olmak üzere, mast hücreleri ve bağırsaklarda enterokromafin hücrelerden de üretilmektedir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, başka hastalıkların varlığı veya kullanılan ilaçlar histamin metabolizmasının bozulmasına ve vücutta histamin birikimine neden olabilir¹. İlk olarak 1932 yılında histamin ve histamin metabolizmasındaki bozukluklar ile patolojik sonuçlar ilişkilendirilmiştir². Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) 2011 yılında besinlerdeki biyojenik aminler ve sağlık risklerine dair yayınladığı raporda ikinci sırada toksik potansiyele sahip biyojenik amin olarak histamin yer almıştır³. Histaminin vücuttan uzaklaştırılmaması sonucu histamin reseptörlerinin aşırı uyarılması ile gastrointestinal sistem, solunum sistemi semptomları, dermatolojik ve nörolojik semptomlar ilişkilendirilmiştir. Bu semptomların yarattığı klinik tablo besin alerjilerine benzese de etiyojisinde immünolojik mekanizma bulunmaması ile alerjik olmayan besin intoleransları sınıfına dahil edilmiş ve histamin intoleransı olarak tanımlanmıştır⁴. Histamin intoleransı kısaca vücuttaki histamin miktarı ve histamin yıkımı arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır^{5,6}. Mevcut derleme çalışmasında histaminin diyetel kaynakları, metabolizması, histamin intoleransı ve histamin eliminasyon diyetlerine dair güncel verileri ortaya koymak amaçlanmaktadır.

Histamin ve Diyetel Histamin Kaynakları

Histamin histidin aminoasidinin L-histidin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu ortaya çıkan yapısında imidazol halkası ve etilamin içeren heterosiklik yapıda biyoaktif amindir^{1,3}. Besinlerinyapısında doğal olarak bulunmakla beraber besinlere uygulanan olgunlaştırma, fermente etme, tütüleme, konserve etme işlemlerinde histamin miktarının arttığı görülmüştür⁷. Özellikle fermentasyon işleminde yer alan *Lactobasillus* (*Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus curvatus*) ve Enterobakteri ailelerine ait bazı bakteri alt türlerinin uygun koşullarda L-histidin dekarboksilaz enzimi aktivitesini arttırarak histamin açığa çıkardığı belirtilmiştir^{5,8}. Sebzelere domates, patlıcan, ıspanak, mantar; meyvelere çilek, armut, avokado, ananas, kuru meyveler; yağlı tohumlardan yer fıstığı, ceviz, badem, fındık, kajunun doğal yapısında histamin bulunduğu belirlenmiştir. Portakal, mandalina gibi turunçgil grubundaki besinler az miktarda histamin içermektedir⁹⁻¹¹. Bireye göre değişmekle beraber bu besinlerin vücutta mast hücrelerinden endojen histamin üretimini de uyarabileceği bazı hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar da belirtilse de insan çalışmalarıyla doğrulanmamıştır^{2,12}. Besinlerin başta fermentasyon, olgunlaştırma, konserve işlemlerinden geçirilmesiyle elde edilen peynir, yoğurt, sucuk, salam, pastırma, ton balığı, turşu, sirke, şalgam, boza, şarap, bira gibi ürünlerde histamin içeriğinin arttığı belirtilmiştir. Alkollü içeceklerin yüksek histamin içeriğinin yanısıra histamini metabolize eden enzimlerini de inhibe edici özelliği ile vücutta histamin birikimini artmasına sebep olmaktadır. Bunlara ek olarak kakao ve çikolata histamin içermektedir¹⁰⁻¹³.

Histamin Metabolizması

Histamin vücutta histamin reseptörlerine bağlanarak etki eder. Histaminin H₁,H₂,H₃,H₄ olmak üzere dört reseptörü bulunur. Bu reseptörler vücutta çeşitli organlara dağılmıştır. Gastrointestinal sistem bu dört reseptör türünü de barındırırken, deride H₁,H₂,H₄, solunum ve sinir sisteminde H₃, dolaşım sisteminde H₁ ve H₂ reseptörleri bulunur⁵. Histamin reseptörlere bağlandıktan sonra organlarda düz kasların kasılmasını, gastrik sekresyonları, vazodilatasyonu, mukus salınımını, kan basıncını etkiler¹¹.

Histaminin yıkılarak vücuttan uzaklaştırılmasında iki ana enzim rol oynar. Bunlar, diamin oksidaz (DAO) ve Histamin N metil transferaz (HNMT) enzimleridir. Histaminaz olarak da bilinen DAO plasma membranına bağlı veziküller içerisinde bulunan enzimdir.

Bu nedenle hücre dışı histamininin deaminasyon ile yıkımından sorumludur¹. Memelilerde DAO ince bağırsakta en fazla bulup duodenum ve jejunum villüslerinde aktivitesi maksimum düzeydedir, bağırsaklar dışında plasenta ve böbreklerde bulunur. HNMT ise histamin metabolizmasını metilasyon reaksiyonu ile gerçekleştirir. Hücre içinde sitoplazmada yer alır ve hücre içi histamin yıkımında rol oynar. Ekspresyonu DAO'ya göre daha çeşitli organlara yayılmıştır. Akciğer bronşları başta olmak üzere böbrek, karaciğer, dalak, kolon hücrelerinde HNMT ekspresyonu görülmüştür. Histaminin DAO ile oksidatif deaminasyonu sonucu imidazol-4-asetaldehit oluşurken, HNMT ile metilasyon reaksiyonu sonucu N-metilimidazol asetat oluşur¹⁴. Farklı lokasyonlarından dolayı DAO ve HNMT substratları olan histamin için yarışmazlar. Besinlerle alınan histamin vücuda intestinal epitel hücrelerinden giriş yapar. Dolayısıyla besinlerle alınan histamin daha çok ince bağırsakta yoğun olarak bulunan DAO ile metabolize edilir. Bu nedenle beslenmeyle alınan ekzojen histaminin metabolizmasında DAO ana enzim görevindedir¹⁵. Besinlerle alınan histaminin parçalanmasında HNMT kısmen rol alsa da ağırlıklı olarak vücutta mast hücreleri, bazofiller, histaminerjik nöronlar ve enterokromafin hücrelerden üretilen endojen histaminin metabolizmasında rol oynar¹⁶.

Histamin İntoleransı

Histamin intoleransı, histaminin metabolize edilememesi sebebiyle histamin içeren besinin tüketimi sonrası plazmada histamin artışı sonucu dokularda histamin reseptörlerinin aşırı uyarılması ve semptom yaratmasıdır. Alerjik olmayan besin intoleransları sınıfında yer alır^{5,12}. Histamin metabolizmasında yer alan enzimlerin yetersizliğinin patogeneze yer alan en önemli faktör olduğu düşünülür. Histaminin yüksek alımı ile semptom görülebilirken, histamin normal hatta düşük düzeylerde alınsa bile enzim yetersizliğine bağlı olarak semptomlar gelişebilir¹⁷. Histaminin intestinal sistemde parçalanmasını ve dolaşıma sızmasını önlemede rol oynayan DAO enzim yetersizliğinin genetik sebepleri olabilirken bazı hastalıkların ve ilaçların da DAO eksikliğine sebep olabileceği belirtilmiştir. Asya ve Afrika toplumlarında, DAO enzimini kodlayan gende görülen rs45558339 ve rs1049793 polimorfizmleri, DAO eksikliği ile ilişkilendirilmiştir^{18,19}. Ayrıca enflamatuar bağırsak hastalıkları veya emilim bozukluklarına sahip kişilerde sekonder DAO eksikliğinin görülebildiği belirtilmiştir²⁰. Başta antibiyotikler olmak üzere bazı ilaçlar DAO aktivasyonunu azaltarak histamin intoleransına sebep olabilir^{21,22}. DAO enzimin sağlıklı işleyişinde bakır kofaktör olarak rol oynamaktadır, bakır eksikliği durumunda veya bakır metabolizmasını olumsuz

etkileyecek yüksek çinko alımı gibi durumlarda da DAO enziminin işleyişi olumsuz etkilenebilmektedir²³. Belirli bir zamanda DAO'nun histamini yıkabilme miktarı ELİSA-immunassay veya radyoimmunassay yöntemiyle ölçülerek DAO enzim aktivitesi belirlenebilmektedir. Plazma DAO aktivitesinin 3U/ml altında olması histamin intoleransı için yüksek risk, 3-10U/ml arasındaki düzey orta risk, 10U/ml üzerinde olması ise düşük risk olarak kabul edilmiştir^{6,15}. Histaminin metabolize edilememesi sonucu semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Bilinen dört histamin reseptörünün farklı doku ve organlara dağılmış olması, semptomları çeşitlendirirken reseptörlerin dört çeşidinin de gastrointestinal sistemde bulunması, gastrointestinal semptomların en yaygın semptomlar olmasına neden olur. Abdominal distansiyon %92 görülme oranı ile en sık görülen semptom iken, hastaların %55-73'ü ise postprandiyal diyare, karın ağrısı ve konstipasyon semptomlarını yaşamaktadır²⁴. Bunlara ek olarak kaşıntı, egzama, ürtiker, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, hapsirik, rinit ve aritmi görülen diğer semptomlardır. Histaminin normal plazmadaki düzeyleri ise 0,3-1,0 ng/ml'dir. Spesifik olarak, plazma histamin konsantrasyonlarında hafif ve orta dereceli artışın 1-5 ng/ml arası gastrointestinal semptomlar oluşturduğu, 7-12 ng / mL düzeylerinin bronkospazma yol açabileceği belirtilmiştir^{15,25,26}.

Mevcut verilerle histamin intoleransı tanısında semptomların değerlendirilmesi ve aynı semptomlara sahip diğer hastalıkların tanı testleri ve tetkikler ile dışlanması ardından histaminden zengin besinlerin tüketimi, DAO enzimini inhibe edici ilaçların kullanımını içeren ayrıntılı anamnez anahtar rol oynar^{5,6,16}. Ayrıca tanıya sahip diğer hastalıkların dışlanması sonrasında histamin intoleransı şüphesi durumunda histamin kaynakları diyetten çıkarılır. Histamin eliminasyon diyeti sonrası histamin içeren besinler yeniden diyetle eklenir ve beraberinde semptomlar yeniden değerlendirilir. Histamin eliminasyonu aşamasında semptomların azalması, ancak histamin kaynaklarının diyetle yeniden eklenmesi ve en az 2 semptomun yeniden görülmesi, histamin intoleransı tanısını doğrular niteliktedir^{6,15,27}. Histamin kaynaklarının kısıtlandığı ve yeniden beslenmeye eklendiği süreçte besin tüketim kayıtları ve besin-semptom günlükleri kullanılabilir. Özellikle besin-semptom günlüklerinin kullanılması intolerans kaynağı besin ile idiyomatik semptomların ilişkisini anlamaya yardımcı olurken eliminasyon diyetlerine uyumu da kolaylaştırmaktadır²⁸.

Çeşitli çalışmalarda histamin intoleransına yönelik anket uygulanması, plazma ve idrar histamin düzeyleri ile histamin metabolizmasında rol oynayan DAO enzim aktivitesi testi kullanılmıştır. Bu testler histamin intoleransını ayırt etmede olumlu sonuçlar verse de

henüz diagnostik testler değildir, tamamlayıcı testler olarak kabul edilmektedir^{5-6,14}. Diğer hastalıkların dışlanması sonrası histamin intoleransı şüphesi olan bireylerde DAO enzim düzeylerinin incelendiği çalışmalar vardır. Manzotti ve arkadaşlarının çalışmasında, daha önce besinallerjileri ve gastrointestinal hastalıklarının varlığı dışlanan ve histamin kısıtlı diyet uygulayarak semptomlarında azalma bildiren 14 hastada ve sağlıklı 34 kişide DAO enzim düzeyleri incelenmiş. On dört hastadan 10'unda serum DAO aktivitesi 10 U/mL'nin altında bulunmuştur. Histamin intoleransı semptomları olan hastalardaki DAO aktivitesinin ortalama değeri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur¹⁷. Güncel bir çalışmada alerji ve gastrointestinal sistem hastalıkları bulunmayan ancak karın ağrısı, şişkinlik, ishal, ürtiker ve baş ağrısı semptomları ile histamin intoleransı şüphesi olan bireylerde DAO konsantrasyonu incelenmiş ve DAO konsantrasyonu düşük bulunmuştur²⁹. Ancak bu çalışmalarda kısıt nokta olarak katılımcı sayısının az olduğu belirtilmiştir. Diaminoksidaz enzim yetersizliğinin görülmesi üzerine çeşitli çalışmalarda DAO enzim desteğinin DAO düzeylerine ve semptomlara olan etkisi araştırılmıştır. Schnedl ve ark. (2019) tarafından yayınlanan çalışmada tekrarlayan fonksiyonel gastrointestinal şikayetleri olan ve düşük DAO değerleri tespit edilen hastalara oral DAO desteği verilmiştir. DAO desteği verilen süreçte semptomlarda anlamlı düzelme görülmüşken, takviye kesildikten sonraki 4 haftada semptomların toplam skoru tekrar artmaya başlamıştır³⁰. Populasyonun farklı alt grupları ile yapılan araştırma sayısı ise azdır. Cinsiyete göre DAO aktivitesinin karşılaştırıldığı çalışmada DAO aktivitesi kadınlarda daha düşük bulunmuştur³¹. Pediyatrik grupta yapılan çalışmalar da tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada diyare, karın ağrısı semptomları gösteren çocukların %88'i DAO eksikliği göstermişken, Avusturya'da 394 çocukla yapılan çalışmada DAO eksiklik oranı %8 bulunmuştur^{32,33}. Histamin intoleransı şüphesi olan kişilere yedi sorudan oluşan evet/hayır cevabına dayalı bir anketin tanıda kullanılabilirliği araştırılmıştır. Anket sonuçlarına ek DAO enzim düzeyleri de incelenmişken istatistiksel analizlerin anketin histamin intoleransına spesifik ve duyarlı olduğunu göstermede yetersiz olduğunu ortaya koymuştur³⁴. Histamin intoleransına yönelik araştırmalar son on yılda artsa da çalışmaların çoğu kesitseldir. Müdahale çalışmalarında ise düşük örneklem büyüklüğü ve kısa müdahale süresinin kısa olması dikkat çekmektedir.

Histamin Eliminasyon Diyeti

Histamin eliminasyon diyetleri hem histamin intoleransı tanısında hem de tedavisinde kullanılmaktadır³⁵. Histamin içeren besinler 3-8 hafta süresince günlük beslenmeden

çıkarılmaktadır^{5,6}. Sebzelerden domates, patlıcan, ıspanak, mantar; meyvelerden turunçgiller, armut, avokado, ananas, kuru meyveler; yağlı tohumlardan yer fıstığı, ceviz, badem, fındık, kaju gibi doğal yapısında histamin içeren ve fermentasyon işlemi uygulanmış her türlü içecek, et, sebze, tahıl, süt ürünü histamin kısıtlı diyet süresince tüketilmemektedir. Ayrıca kakao, çikolata, alkol histamin kısıtlı beslenmede yer almamaktadır¹⁰⁻¹³. Histamin kaynağı yiyecek ve içeceklerin listesi Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Histamin kaynağı besinler ve histamin kısıtlı diyetlerde çıkarılma oranları

<20 *	%20-60 *	>%60 *
Süt	Kabuklu deniz ürünleri	Konserve et ürünleri
Mercimek	Yumurta	Fermente süt ürünleri
Nohut	Patlıcan	Fermente et ürünleri
Soya	Avokado	Fermente sebzeler
Mantar	Muz	Ispanak
	Kivi	Domates
	Ananas	Turunçgiller
	Yağlı tohumlar	Armut
	Kakao/Çikolata	Çilek
		Alkol
* Literatürde histamin kısıtlı diyetlerde bazı besinlerin çıkarılma yüzdesi <i>Comas-Basté ve ark. (2020) alıntılanarak kullanılmıştır</i> ⁵ .		

Düşük histamin diyetlerini takiben semptomların azaldığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Özellikle gastrointestinal semptomları ve dermatolojik semptomları olan hastalarla yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır^{36,37}. Bir çalışmada besin alerjilerine ve gastrointestinal hastalıklara dair tanı testleri negatif olan ancak idiyopatik semptomlar sonucu histamin intoleransı şüphesi olan 45 hastada 4 hafta histamin kısıtlı diyet uygulanmıştır. Diyet sonrasında semptomların şiddetinde, sıklığında ve baş ağrısı için nonsteroid analjezik ilaçların kullanımında anlamlı azalmalar görülmüştür³⁸. Migren, histamin intoleransı ile beraber görülebilmektedir^{5,27,39}. Migren tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarının DAO enzim düzeylerine etkisinin incelendiği in vitro çalışmada, bu ilaçların DAO düzeylerini azaltıcı veya baskılayıcı bir etkisi bulunmamıştır. Bu preklinik çalışma, DAO düzeyleri düşük olan migren hastalarında, DAO ve antimigren ilaçlarının kombine kullanımının potansiyel olumlu etkileri bulunabileceğini işaret etmiştir³⁹. Diyetten elde edilebilecek sonuç histamin kısıtlı diyet

uyum derecesine de bağlıdır. Lackner ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada fonksiyonel gastrointestinal semptomları olan bireylerde DAO düzeyleri ölçülmüş ve 10 U/ml'den düşük bulunan bireylere histamin kısıtlı diyet uygulanmıştır. Katılımcılar, sonraki takip görüşmelerinde diyete uyumuna göre üç gruba ayrılmış ve çalışmanın sonucunda histamin kısıtlı diyet her üç grupta da hem semptomların azalmasında hem de DAO düzeylerinin artmasında anlamlı sonuç vermiştir. Buna ek olarak semptomlarda en iyi remisyon gösterdiği ve DAO'daki artışın en yüksek olduğu grup, histamin kısıtlı diyete sıkı bir şekilde uyan grupta görülmüştür⁴⁰. Başka bir çalışmada histamin intoleransı şüphesi olan diyare, karın ağrısı, konstipasyon,ürtiker, rinit ve baş ağısı semptomlarını gösteren 316 kişide ve 55 sağlıklı kontrolde serum DAO enzim aktivitesi incelenmiştir. DAO aktivitesi hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuşken DAO aktivitesinin histamin intoleransı tanısında kullanılabilir yararlı bir gösterge olabileceğini belirtilmiştir. Histamin eliminasyon diyeti uygulanması ise semptomların azaldığı ve DAO aktivitesinin anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edilmiştir⁴¹. Histamin intoleransı şüphesi olan 146 bireyden düşük DAO düzeylerine sahip olanlarda semptom sıklığı ve şiddeti daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada orta düzey (3-10 U/mL) DAO enzim düzeylerine sahip olanların histamin kısıtlı diyete veya DAO enzim takviyesine en iyi cevabı verdiği ve DAO düzeylerinin tedaviye yanıtı değerlendirmede potansiyel olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir⁴². Arih ve ark.tarafından 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada semptomlara göre 249 histamin intoleransı şüphesi bulunan birey ve 50 sağlıklı bireyin DAO enzim düzeyleri karşılaştırılması sonucunda, yüksek histamin intoleransı şüphesi olan bireylerde DAO düzeyleri daha düşük bulunmuştur⁴³. Besin intoleransı şüphesi bulunan 1051 katılımcılı bir çalışmada DAO enzim düzeyleri incelenmiş ve DAO düzeyleri katılımcıların %44'ünde 10 U/mL değerinin altında bulunurken, sadece %8,8'i histamin zengini besin tüketim sonrası semptom yaşamıştır. Bu çalışmada yazarlar, DAO düzeylerinin histamin intoleransı için biyobelirteç olarak kullanılmasında yetersiz olabileceğini ve daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir⁴⁴. Güncel başka bir çalışma ise histamin kısıtlı diyet sonrası histamin yükleme testinin güvenilir olduğunu belirtmiştir. Ancak aynı çalışmada yüksek DAO düzeylerinin histamin intoleransı tanısını dışlamada kullanılabilirken, düşük DAO düzeylerinin histamin intoleransı tanısı için yetersiz olduğu vurgulanmıştır⁴⁵.

Sonuç ve Öneriler

Histamin intoleransı, alerjik olmayan besin intoleransları sınıfına dahil edilmektedir. Semptomları çeşitlidir ve bu semptomlar histamin intoleransına spesifik değildir.

Literatürde DAO düzeylerinin tanı aşamasında incelenmesi ve enzim desteği kullanımının etkileri öne çıkmaktadır. Ancak henüz otoritelerce kabul edilen ve pratikte uygulanabilecek bir tanı testi bulunmamaktadır. Günümüzde tanıda en güvenilir yöntem olası diğer hastalıkların tanısının dışlanması sonrası histamin intoleransı şüphesi durumunda histamin kısıtlı diyet uygulanması ve histamin içeren besinlerin diyetle eklenerek semptomların takip edilmesidir. Histamin eliminasyon diyetleri aynı zamanda tıbbi beslenme tedavisi olarak uygulanır. Histamin kaynaklarının yeterli ve dengeli beslenmede yer alabilen pek çok besinde bulunması histamin kısıtlı diyetlere uyumu zorlaştırmaktadır. Histamin intoleransı şüphesi olan ancak tanı alamayan bireylerde histaminden zengin besinler semptomların artmasına sebep olabilir. Yanlış pozitif vakalarda ise histamin kaynağı olan ancak sağlığa yararlı etkileri bulunan besinlerin diyetten çıkarılması bireylerde makro ve mikro besin öğeleri eksikliklerine yol açabilir. Histamin intoleransı patogenezinin aydınlatılması, tanı için görüş birliğinin sağlanması, tedavisine yönelik daha net protokollerin geliştirilebilmesi için de fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015;43(5):498–506.
2. Vlieg-Boerstra BJ, van der HS, Oude Elberink JN, Kluijn-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2005;63:244–249.
3. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal*. 2011;9:1–93. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2393
4. Comas-Basté O, Luz Latorre-Moratalla M, Sánchez-Pérez S, Teresa Veciana-Nogués M, del Carmen Vidal-Carou M. Histamine and other biogenic amines in food. From scombroid poisoning to histamine intolerance. *Biogenic Amines*. 2019;1.

5. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine intolerance: The current state of the art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1–26.
6. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo Journal International*. 2017;(26):72–79. doi: 10.1007/s40629-017-0011-5.
7. Gagic M, Jamroz E, Krizkova S, Milosavljevic V, Kopel P, Adam V. Current trends in detection of histamine in food and beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018;67(3):773–783.
8. Doeun D, Davaatseren M, Chung MS. Biogenic amines in foods. *Food Science and Biotechnology*. 2017;26:1463–1474.
9. Ladero V, Calles-Enriquez M, Fernandez M, Alvarez MA, Toxicological effects of dietary biogenic amines. *Current Nutrition in Food Sciences*. 2010;6:145–156.
10. Akbulut G. ed. *Besin Alerjisi, Besin İntoleransı Durumlarında Beslenme ve Test Diyetleri*. Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri;2016.
11. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine intolerance-the more we know the less we know. a review. *Nutrients*. 2021;13(7):2228.
12. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-histamine diets: is the exclusion of foods justified by their histamine content? *Nutrients*. 2021;13(5):1395.
13. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016;44(5):475–483.
14. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017;145:379–385.

15. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(5):1185–1196.
16. Boehm T, Reiter B, Ristl R, et al. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy*. 2019;74(3):583-593.
17. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016;29(1):105–111.
18. Kucher AN. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55:794–814.
19. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Eur. J. The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;66:893–902.
20. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;61(17):2960-2967.
21. McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, et al. Structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry*. 2009;48(41):9810-22.
22. Leitner R, Zoernpfenning E, Missbichler A. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs / active ingredients on the activity of human diamine oxidase in vitro. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:23.
23. Finney J, Moon HJ, Ronnebaum T, Lantz M, Mure M. Human copper-dependent amine oxidases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2014;546:19-32.
24. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intestinal Research*. 2019;17(3):427–433.
25. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflammation Research*. 2008;57(1):73-74.

26. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684.
27. Buczyłko K, Bartnicka A, Kruszewski J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of histamine intolerance. *Polish Journal of Allergology*. 2023;10(3):141-151.
28. Zia JK, Chung CF, Schroeder J, et al. The feasibility, usability, and clinical utility of traditional paper food and symptom journals for patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017;29(2).
29. Teresa P, Carla B, Beltran-Ortiz C, Magdalena D. Histamine intolerance: clinical characterization and determination of serum diamine oxidase (DaO) in a series of cases and controls. *Research Square*. 2020:1–13. doi: 10.21203/rs.3.rs-60226/v1.
30. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Science and Biotechnology*. 2019;28(6):1779–1784.
31. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Agúndez JAG. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clinical Biochemistry*. 2007;40:1339–1341.
32. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2013;105(4):201–207.
33. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, et al. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98:832-833.
34. Mayo-Yáñez M, Díaz-Díaz A, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba C, Figueroa A, Martín-Martín CS. Usefulness of the histamine intolerance assessment questionnaire for diagnosis. *Revue Francaise d'Allergologie*. 2020;61(2):87-91.
35. Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. *Nutrients*. 2021;13(4):1262.

36. Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, et al. Food intolerance: The role of histamine. *Nutrients*. 2021;13(9):3207.
37. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, et al. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019;99(2):127–132.
38. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Histamine-free diet: Treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clinical and Experimental Allergy*. 1993;23(12):982–985.
39. Tobajas Y, Alemany-Fornés M, Samarra I, et al. Diamine oxidase interactions with anti-inflammatory and anti-migraine medicines in the treatment of migraine. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(23).
40. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(1):102–104.
41. Music E, Silar M, Korosec P, Kosnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase (DAO) activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;1(1):2011.
42. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, et al. Basal serum diamine oxidase levels as a biomarker of histamine intolerance: A retrospective cohort study. *Nutrients*. 2022;14(7):1-8.
43. Arih K, Đorđević N, Košnik M, Rijavec M. Evaluation of serum diamine oxidase as a diagnostic test for histamine intolerance. *Nutrients*. 2023;15(19):1-9.
44. van Odijk J, Weisheit A, Arvidsson M, Miron N, Nwaru B, Ekerljung L. The use of DAO as a marker for histamine intolerance: measurements and determinants in a large random population-based survey. *Nutrients*. 2023;15(13).
45. Bent RK, Kugler C, Faihs V, Darsow U, Biedermann T, Brockow K. Placebo-controlled histamine challenge disproves suspicion of histamine intolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(12):3724-3731.e11.