

## Gıda Intoksikasyonlarında Histamin ve Tiraminin Önemi

Hülya VARLIK\*

Aşkın BERKER\*\*

Geliş Tarihi: .....?????

**Özet:** Histamin ve tiramin, biyolojik aktiviteye sahip vasoaktif etkidi, düşük molekül ağırlıklı organik bazlardır. Bu aminler meyve, sebze de doğal olarak; balık ve balık ürünleri, peynir, sucuk, şarap ve birada ise üretim sırasında proteolitik süreçle ilgili bir problem olarak, spesifik amino asitlerin (histidin ve tirozin) mikrobiyal dekarboksilasyon sonucunda oluşmaktadır. Histamin ve tiramin zehirlenmesi, bu aminleri yüksek seviyelerde içeren gıdaların tüketimiyle şekillenen kimyasal intoksikasyonlardır. Genellikle bireysel olarak yüksek miktarlarda alınmadıkça, normal katabolizması inhibe edilmedikçe ya da genetiksel olarak bir yetersizlik bulunmadıkça bireylerde her hangi bir zararlı etki yapmamaktadırlar. Histamin ve tiramin detoksifikasyonunu inhibe eden bazı putreaktif aminler ile farmakolojik ajanlar zehirlenmeyi arttırıcı yönde etki eden önemli faktörlerdir. Bu nedenle, toksisite sınır değerleri arasında farklılıklar bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyojenikamin, histamin, tiramin, intoksikasyon.

### The Importance of Histamine and Tyramine in Food Intoxications

**Summary:** Histamine and tyramine are low molecular weight of organic bases which have strong vasoactive effect and biological activity. In spite of these amines begins considered as endogenous fruits and vegetables; primarily as a consequence of microbial decarboxylation of specific amino acids (histidine and tyrosine), is a problem related to proteolytic processes, takes place during the production of fish and fish products, cheese, sausage, wine and beer.

Histamin and tyramine poisoning are chemical intoxications resulting from the ingestion of foods that contain high levels of these amines. They generally does not represent any hazard to individuals unless large amounts are ingested or the normal routes of catabolism are inhibited or individuals are genetically deficient. Certain putrefactive amines and pharmacological agents, which inhibit detoxification, are the contributing factors in histamine and tyramine poisonings. Therefore, differences are found in toxicity limit levels.

**Key Words:** Biogenic amine, histamine, tyramine, intoxication.

### Giriş

Proteince zengin fermente gıdalarda mikrobiyolojik değişimler sırasında gelişen olaylardan en önemlisi proteoliz; proteinleri eksopeptidazlar vasıtasıyla önce yüksek molekül ağırlıklı peptidlere, endopeptidazlar vasıtasıyla da serbest amino asitlere kadar indirgemektedir. Oluşan serbest amino asitlerin önemli bir kısmı daha fazla dekompoze olmasa da, bazı amino asitler sonradan gelişen yıkımlanma

reaksiyonlarına girerek amin yapısında vasoaktif toksik maddelerin oluşumuna sebep olurlar<sup>2,9,14,20</sup>.

Biyojenik aminlerden histamin ve tiramin, biyolojik aktiviteli, düşük molekül ağırlıklı organik bazlar olup insan ve hayvan fizyolojisinde bazı önemli fonksiyonlara aracılık eden kimyasal etkisi güçlü aminlerdir<sup>9,14,20,22</sup>. Bunlardan diamin grubuna dahil olan histamin, sokucu insektlerin tükrük bezi sekreti, arı zehiri, ısırgan otu ve çavdar mahmuzu gibi bitkisel ve hayvansal dokularda; monoamin grubuna dahil

\* Dr.: Gıda Merkez Araştırma Enstitüsü, Bursa-Türkiye.

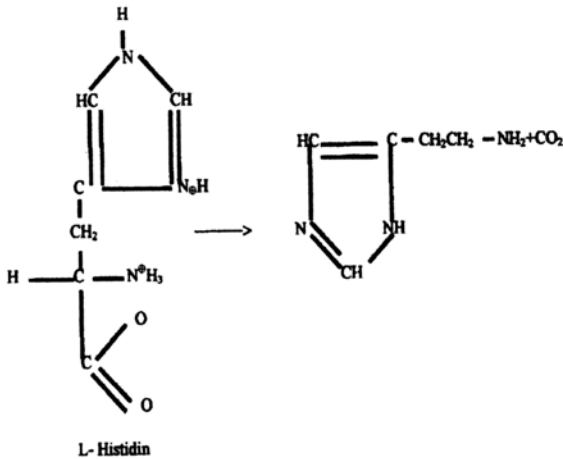
\*\* Prof. Dr.: U.Ü. Vet. Fak. Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD., Bursa-Türkiye.

olan tiramin ise gıda maddelerinin pek çoğunda, özellikle de fermente gıdalarda doğal olarak tirozin derivatı şeklinde bulunmaktadır<sup>2,27,29</sup>. Balık ve balık ürünleri, fermente et ürünleri (örn.,sucuk), kokuşmuş etler, jambon, tavuk, peynir, lahana turşusu, muz, miso ve soya sosu, şarap ve bira gibi bir çok besinin normal bileşiminde histamin ve tiramin aminlerinin bulunduğu ya da fermente gıdaların üretimi sırasında proteolitik süreçle ilgili bir problem olarak spesifik amino asitlerin mikro-biyal dekarboksilasyonu sonucu oluştuğu bildirilmektedir<sup>20,27,30</sup>.

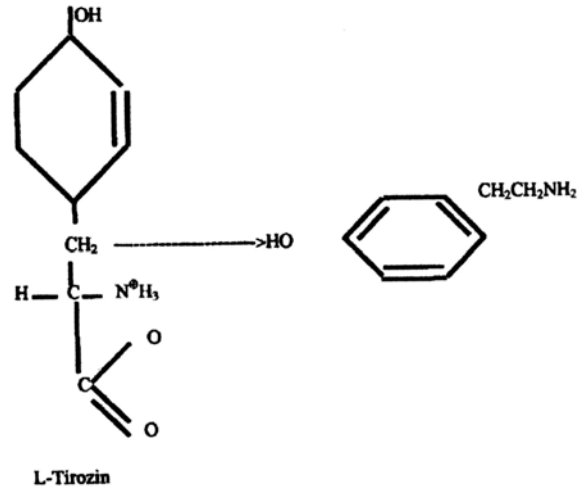
### Histamin ve Oluşum Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Fermente gıdalarda, proteinlerin yıkılmasına bağlı olarak amin oluşumu; azotsuz metabolizma ürünleri, aldehit ve ketonların aminosunu; spesifik amino asitlerin mikrobiyal dekarboksilasyon yolu ile sekonder dönüşümü ya da azotlu bileşiklerin ve azotlu parçalanma ürünleri gibi nitrojen içeren komponentlerin hidrolizi şekilde meydana gelmektedir<sup>14,27,29,30</sup>.

Histamin, histidinden histidin dekarboksilaz aktivitesine sahip mikroorganizmalarca, kofaktör pridoksal fosfatın yardımı ile; tiramin ise, tirozin dekarboksilaz aktivitesine sahip dekarboksilatif mikroorganizmalarca enzim-katalizör reaksiyonları ile katalize edilerek oluşturulmaktadır<sup>6,9,27</sup>. Bakteriyel histidin dekarboksilaz enzimi L-histidin amino asidi üzerinde etkili olup, enzimatik dekarboksilasyon reaksiyonu ile Şekil 1'de görüldüğü gibi histidin amino asidini histamine; tirozin dekarboksilaz enzim aktivitesi ise Şekil 2'de gösterildiği gibi tirozin amino asidini tiramine katalize etmektedir<sup>2,9,14</sup>.



Şekil 1:



Histidin Amino Asidinden Histamin Teşekkülü

Şekil 2:

Tirozin Amino Asidinden Tiramin Teşekkülü

Gıdanın mikrobiyal kalitesi ve kontaminasyon düzeyi ile gıdaya pastörizasyon işleminin uygulanıp uygulanmaması; hatalı pastörizasyon veya pastörizasyon sonrası rekontaminasyonlar amin oluşumunu etkileyen önemli faktörlerdir<sup>2,27,29,30</sup>.

Amin oluşumunda, ortamda bulunan dekarboksilaz pozitif mikroorganizma miktarı, dekarboksilatif enzimler için gerekli olan kofaktörlerin varlığı, serbest amino asit (histidin ve tirozin) miktarı ile ortamın tuz miktarının düşüklüğü ve pH değerinin yüksekliği gibi faktörlerin amin oluşum miktarı üzerinde belirleyici etkide bulunduğu bildirilmektedir<sup>15,19,21</sup>.

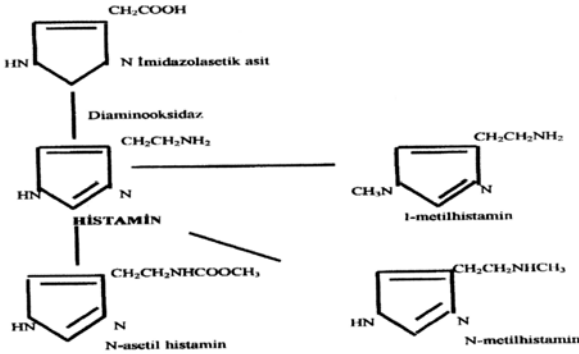
İmalat koşullarının hijyenik kalitesi ve imalat sırasında bazı kontaminasyonların önlenemeyişinden kaynaklanan sorunlar, doğal gelişmesi beklenen fermantasyonun kontrol altına alınmaması depolama ve olgunlaşma şartlarının yetersiz ve elverişsiz olması, olgunlaşma süresinin uzunluğu ve depolama sıcaklığı gibi unsurların da, amin oluşum düzeyi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır<sup>2,27,29,30</sup>.

### Histamin ve Tiraminin Metabolizmaları

Gıdalarla alınan ya da barsak bakterilerince oluşturulan histamin, sindirim sisteminde bulunan monoaminoksidaz (MAO) ve diaminoksidaz (DAO) ile karaciğerde aktivitesini gösteren histamin-N-metiltransferaz (HNMT) tarafından metabolize edilmektedir. Tiramin ise genellikle,

karaciğer, böbrek ve barsaklarda bulunan tiramini indirgeyici özelliğe sahip, tip A ve tip B MAO'lar sayesinde metabolize edilmektedir<sup>8,22,32</sup>.

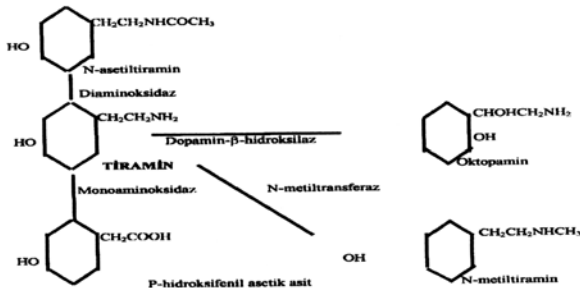
Histamin halkası Şekil 3'de gösterildiği gibi, HNMT tarafından katalizlenen metilasyon reaksiyonu ile N-metilhistamine, daha sonra da MAO tarafından okside edilerek metil imidazolasetik aside dönüştürülmektedir. DAO da, histamini, imidazol asetaldehid, amonyak ve H2O2 oluşturmak üzere okside etmektedir<sup>2,30</sup>.



Şekil 3:  
Histamin Metabolizması

Tiramin ise, oksidatif deaminasyon yoluyla, zararsız fenolik aside (4-hidroksifenilasetik asit); N-metiltransferaz tarafından, N-metiltiramin ve N-metilamine; dopamin-hidroksilaz tarafından da oktopamine okside edilerek indirgenir (Şekil 4)<sup>2,30</sup>.

Şekil 4:



Tiramin Metabolizması

## Histamin ve Tiraminin Farmakolojik Etki Mekanizmaları

Merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter olan histamin, toksisitesini, selüler membran üzerindeki antihistaminik duyarlılıkları birbirinden farklı H1 ve H2 reseptörleri ile etkileşerek ortaya çıkartmaktadır. Bu nedenle, histamin zehirlenmesinde gözlenen semptomlar, H1 ve H2 reseptörlerini fazlaca bulunduran

kardiyo-vasküler sisteme bağlı olarak şekillenmektedir. Kalbi stimüle ederek, ekstrasvasküler düz kaslarda daralma ya da genişleme ile hipotansiyona neden olmaktadır. Periferel kan damarları, kapılar ve arterlerde ki dilatasyon sonucunda da, kapılar alanda damar permeabilitesi artırarak, doku içerisine plazmanın sızmasına, kızarıklığa ve baş ağrısına sebep olmaktadır<sup>3,11,13,24</sup>.

Histaminin, sensorik ve motor nöronlarını, HI reseptörlerinin aracılığı ile stimüle etmesi, uterus, solunum sistemi ve barsak kanalı düz kaslarında kontraksiyonlara neden olur. Solunum sisteminde, astım ve bronşit gibi bazı patofizyolojik durumlara; sindirim sisteminde ise abdominal kramp, ishal ve kusmaya neden olmaktadır<sup>1,6,21</sup>. Parietal hücreler üzerinde lokalize olan H2 reseptörleri ise, mide asidi miktarı ve pH gibi önemli fonksiyonların düzenleyicisi olduğundan gastrik asit sekresyonunu stimüle ederek peptik ülsera sebebiyet verebilmektedir<sup>1,3,24,25,33</sup>.

Tiramin ise sempatik sinir uçlarına etki edip, indirekt olarak adrenalini ve noradrenalinin salınmasını sağlayan önemli bir metabolittir. Vücudun pek çok fonksiyonu sempatik sinir sistemiyle kontrol edildiğinden, tiraminin alımıyla birlikte, bu sistemle ilgili, bazı fizyolojik reaksiyonların meydana geldiği belirtilmektedir. Kan damarlarını daraltarak, Monoaminoksidar kan basıncını arttırıp, tansiyon yükselmesine; dolaşım kollapsı ve periferel vasokonstraksiyona; kardi-yak gücün ve kalp ritminin artmasına; göz bebeği, pupiler ve palpebral dokuda genişlemeye; tükürük, gözyaşı salgısı ve solunum sayısında artışa neden olmaktadır. Ayrıca, kan şekeri düzeyinde artış yaptığı da belirtilmektedir<sup>2,10,17,30</sup>.

Tiraminin intravenöz enjeksiyonu, sempatik sinir sisteminden noradrenalinin salınmasını indirekt olarak etkilemektedir. Bu sistemde bir nörotransmitter olan noradrenalin, nöronların veziküllerinde depolanmış halde bulunmakta ve post-sinaptik membran üzerindeki reseptörler uyarılınca sinaptik kanala bırakılmaktadır. MAO inhibitörü ilaçların, sempatik nöronların mitokondriyelerinde bulunan MAO'ları inhibe ettiği ve bu hücrelerde bulunan noradrenalinin büyük miktarlarını serbest hale geçirdiği bildirilmektedir. MAO inhibitörü alan hastalarda, tiramin metabolizmasının, oksidasyon aşaması inhibe edildiğinden, tiraminin toksisitesinin arttığı ve toksik etkilere daha fazla maruz kalındığı belirtilmektedir<sup>8,16,23,26,32</sup>.

## Intoksikasyon

Histamin zehirlenmesinde, inkübasyon süresi gıdanın alımıyla semptomların çıkışı arasındaki birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişmektedir. Semptomlar spontan olarak kaybolabildiği gibi bazen bir veya bir kaç gün devam edebilmektedir. Genellikle, boyunda ve yüzde kırmızı lekeler, kaşıntı, ürtiker, ödem ve lokalize yangı, yüksek ateş, ağız çevresinde sancı ve yanma hissi, mide bulantısı, kusma, ishal ve abdominal kramplar gözlenmektedir.

Çarpıntı, titreme, heyecanlanma, dilin şişmesi, baş ağrısı ve baş dönmesi, hızlı ve zayıf nabız ile kan basıncının azalması gibi semptomlara da sebebiyet verebilmektedir. Ağır şoklarda bronkospazm, respiratorik sıkıntı ve intra serebral hemoraji ile de karşılaşmaktadır<sup>2,6,11,12,33</sup>.

Tiramin miktarı yüksek gıda tüketimine bağlı olarak ise; hipertansif kriz, kalp çarpıntısı, baş ağrısı, hipertansiyon ve diyetik migren gözlemlendiği bildirilmektedir. Bazı vakalarda, akciğer ödemine, solunum ve kalp yetmezliğine, nöral bozukluklara ve intrakranial hemorajilere rastlandığı, bazı durumlarda ise ölüm vakaları ile karşılaşıldığı da bildirilmektedir<sup>10,23,27,30</sup>.

MAO inhibitörü ilaçlar ile tedavi gören hastalarda, MAO enzim aktivitesi engellenmiş olduğundan, şiddetli bir baş ağrısıyla seyreden ve hipertansif kriz olarak değerlendirilen "peynir reaksiyonu" gözlenmektedir. Bu hastalarda düşük miktarda tiramin içeren gıdaların uzun süre tüketiminin de aynı derecede toksik etkiler meydana getirdiği bildirilmektedir<sup>4,17,23</sup>.

## Toksisite ve Toksisiteye Etki Eden Faktörler

Oral yolla alınan aminlerin metabolize olmadan emilimini önleyen savunma mekanizmaları (MAO ve DAO gibi barsak sistemi enzimleri) tarafından indirgenerek, kan dolaşımına ulaşmaları engellenip toksik etki yaratmaları imkansız hale getirilmektedir<sup>10,11,30</sup>.

Sağlıklı bir insanda, indirgenme metabolizması bozulmadığı takdirde, detoksifike olabilecek miktarlarda amin içeren gıdaların tüketimi çoğu zaman zehirlenme meydana getirmemektedir. Oral yolla 1 mmol (18.41 mg/100 g) histamin ya da 3 mmol tiramin alımının, gıda zehirlenmesi ya da sistolik kan

basıncında önemli derecede artışa neden olmadığı belirtilmektedir. Damar içi verilen 0.07 mmol histaminin damar genişlemesi ve kalp ritminde artış yapması ise, özellikle sindirim kanalında ki metabolizan enzimlerin, oral yolla alınan amini dekompoze etmedeki önemini açıklamaktadır<sup>10,11</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 50 mg histamin /100 g ton balığı düzeyini, sağlıklı bir insanda tehlike oluşturan limit olarak belirlemiştir. Tiramin için ise, 100-800 mg/kg düzeyinin resmi olarak belirlenen bir limit olmamakla birlikte tehlikeli olabileceği bildirilmektedir. Toksik dozunun yüksek olması, tiramin indirgeyici enzimlerin sindirim sisteminde çok aktif olmaları ve MAO inhibitörü kullanmayan bireylerde zararlı etki yapmamış olmasından kaynaklanmaktadır. MAO inhibitörü ilaçlarla tedavi gören hastalarda ise 6-80 mg tiraminin toksik etkiler yapabileceği belirtmektedirler<sup>5,8,16,26,32</sup>.

Toksik olarak düşünülen, gıdadaki minimum histamin ve tiramin düzeyleri, gıda maddelerinde bulunan, potansiyel etkiyi artırıcı faktörlerin toksisite de ki rollerine bağlı olduğundan, literatürlerde ki toksisite sınır değerleri farklılıklar göstermektedir. Aminlerin indirgenme metabolizmasının bozulduğu durumlarda düşük miktarlarda histamin (1 mmol) ve tiramin (6 mg) içeren gıdaların zehirlenmelere neden olması toksikolojik aktivitenin potansiyel gücü ile gıdalar arasında ilişki bulunduğunu düşündürmektedir<sup>8,16,26,32</sup>.

Aminlerin az miktarlarının bile parçalanmasının engellenip kan dolaşımına ulaşarak toksik ve zararlı etki göstermesine neden olan bu faktörler; gıdalarda detoksifikasyon olabilecek miktardan fazla histamin ve tiramin bulunuşu, alerjisi olan, astım ya da ülser hastalığı bulunan hassas bireylerde de olduğu gibi, kişisel dispoziyona bağlı olarak kanın dezaminazlarında (MAO ve DAO gibi) eksiklik ya da yetersizlikler olması<sup>3,10,11,18,24</sup>, yıkılamayı sağlayan doğal enzim aktivitesi mekanizmalarının, herhangi bir inhibitör madde ile engellenmesi olarak bildirilmiştir<sup>8,10,11,32</sup>.

MAO, DAO ve HNMT gibi detoksifikasyon enzimleri inhibe ederek aminlerin parçalanmasını engelleyip, kan dolaşımına ulaşmalarına ve zararlı etkilerini göstermelerine neden olan inhibitör maddeler arasında; antidepressif etkili nialmid, fenelzin, izopropilhidrazid, isoniazid, tansiyon düşürücü

pargilin, antibakteriyel ruzo-lidon, antihistaminik, antimalarya, aminoguanidin" quinakrin gibi farmakolojik ajanlar<sup>2,28,30</sup>, putrefikasyon ürünleri kadaverin, karnosin ve anserinler<sup>16,31</sup>, triptamin, putresin, kadaverin, feniletilamin, spermin ve spermidin gibi gıda kökenli biyojenik aminler bulunmaktadır<sup>4,26</sup>.

## Sonuç

Fermente gıdalarda, enzimatik dekarboksilasyon reaksiyonu sonucunda meydana gelen histaminin ve tiraminin, oral yolla alınmada, sindirim sistemi detoksifikasyon enzimleri tarafından kan dolaşımına ulaşarak toksik etki göstermelerü önlenebilmektedir. Bununla beraber, potansiyel etkiyi artırıcı, putreaktif aminler ile birlikte bazı farmakolojik ajanların varlığında, gıda maddelerinin metabolize olabilecek miktarlardan daha fazla düzeylerde amin içermesi toksik etki yaratmalarına neden olmaktadır.

Histamin ve tiraminin, kişisel dispoziyona bağlı olarak detoksifikasyon sistemi enzim aktivitesini engelleyiciler olarak bilinen gıda kökenli potansiyel etkiyi artırıcılar ile bazı farmakolojik ajanların varlığında toksik etkilerinin arttığı belirtilmekte; bu nedenle, gıda maddeleri için aminin toksik düzeyinin tespit edilebilmesi amacıyla bazı gıda maddelerinde potansiyel etkiyi artırıcı olarak bilinen faktörler ile, toksisiteyi etkileyen diğer etmenlerin varlığı ve bunların toksisitede ki rollerinin tespitine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Gıdaların imalatında, ham maddeden mamul maddeye gelene kadar ISO 9000 ile Kritik Kontrol Noktalarında Tehlike Analizleri (HACCP) sisteminin uygulanmasının, amin oluşum düzeyini en az seviyeye indirmeye, daha sağlıklı ve kaliteli bir ürün elde etmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Potansiyel tehlike arz eden gıdalarda, amin oluşumunu ham maddeden tüketime ulaşmaya kadar önleyebilmek için etkili metodların bulunmasına ihtiyaç vardır. Histamin ve tiramin oluşumunun kontrolü konusundaki çalışmaların ve intoksikasyonlarının incelenmesi hususunda yapılan araştırmaların yetersiz olması nedeniyle amin zehirlenmeleri halen bir problemdir.

## Kaynaklar

1. ASAGOE, K., MURAKAMI, M., KITA, T.: Histamine chloramines have a persistent stimulating effect on histamine H2 receptors and gastric acid secretion. *European J. Pharmacology*, 275, 179-184,(1995).
2. BARDÖCZ, S.: Polyamines in food and their consequences for food quality and human health. *Trends in Food Sci. and Technology*, 6, 341-346, (1995).
3. BARKE, K.E., HOUGH, L.B.: Opiates, mast cells and histamine. *Life Sci.*, 53, 1391-1399, (1993).
4. DIMARTINI, A.: Isoniazid, tricyclics and the "Cheese Reaction". *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 10:3,197-198, (1995).
5. FDA. FDA&EPA Guidance levels. Appendix 5. In *Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guide*. 2n ed., p. 245-248. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Seafood, Washington, DC, (1998).
6. FDA.: Scambrotoxin (Histamine) formation. Ch. 7. In *Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guide*. 2<sup>nd</sup> ed., p. 73-90. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Seafood, Washington, DC, (1998).
7. FLEİSCHER, A.B.: Histamine H1 antagonists. *The N. England J. Medicine*, 331, 1019-1020, (1994).
8. GARDNER, D.M., SHULMAN, K.I., WALKER, S.E., TAILOR, S.A.: The making of a user-friendly MAOI diet. *J. Clin. Psychiatry*, 57:3, 99-104, (1996).
9. HALASZ, A., BARATH, L.S., HOLZAPFEL, W.: Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends in Food Sci. and Technology*, 5, 42-49, (1994).
10. JONEJA; J.M. Tyramine sensitivity. *Food Allergy and Intolerance*. Hall Publications, Vancouver, B.C., 219-223, (1995).
11. JONEJA; J.M.: Histamine sensitivity. *Food Allergy and Intolerance*. Hall Publications, Vancouver, B.C. 233-237, (1995).
12. LEHANE, L., OLLEY, J.: Histamine fish poisoning revisited. *Int. J. Food Microbiology*, 58, 1-37, (2000).
13. LEURS, R., SMIT, M.J., TIMMERMAN, H.: Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 66, 413-463, (1995).
14. LEUSCHNER, R.G., HEIDEL, M., HAMMES, W.P.: Histamine and tyramine degradation by food

- fermenting microorganisms. *J. Food Microbiology*, 39, 1-10, (1998).
15. LEUSCHNER, R.G., HAMMES, W.P.: Formation of biogenic amine in mayonnaise, herring and tuna fish salad by lactobacilli. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 50:3, 159-164, (1999).
  16. LIVINGSTON, M.G., LIVINGSTON, H.M.: Monoamine oxidase inhibitors. *Drug. Saf.*, 14:4, 219-227, (1996).
  17. LUECK, K.: The dietary migraine: how food can cause headaches. *Nutrition Bytes.*, 3: 1, 145-151, (1997).
  18. LUMMUS, Z.L., ALAM, R., BERNSTEIN, J.A., BERNSTEIN, D.I.: Characterization of histamine releasing factors dicyanate-induced occupational asthma. *Toxicology*, 111: 7, 191-206, (1996).
  19. MAIJALA, R.: Histamine and tyramine production by a lactobacillus strain subjected to external pH decrease. *J. Food Protection*, 57:3, 259-262, (1994).
  20. MASSON, F., TALON, R., MONTEL, M.C.: Histamine and tyramine production by bacteria from meat products. *Int. J. Food Microbiology*, 32, 199-207, (1996).
  21. MASSON, F., LEBERT, A., TALON, R., MONTEL, M.C.: Effects of physico-chemical factors influencing tyramine production by caronobacterium divergens. *J. Applied Microbiology*, 83, 36-42, (1997).
  22. MERICKEL, A., EDWARDS, R.H.: Transport of histamine by vesicular monoamine transporter-2. *Neuropharmacology*, 34, 1543-1547, (1995).
  23. MERIKANGAS, K.R., STEVENS, D.E., MERIKANGAS, J.R., KATZ, C.B.S., GLOVER, V., COOPER, T., SANDLER, M.: Tyramine Conjugation Deficit in Migraine, Tension-Type Headache, and Depression. *Biological Psychiatry*, 38, 730-736, (1995).
  24. MOHARANA, A.K., SHARMA, K.K., BHATTACHARYA.: Possible role of histamine receptors in the central regulation of immune responses. *Indian J. Pharmacol.*, 44: 2, 153-160, (2000).
  25. NIERI, P., LAZZERI, N., MARTINOTTI, E., BRESCHI, M.C.: Histaminic bronchospasm potentiated by adenosine: Investigation of the mechanisms. *European J. Pharmacology*, 331, 205-212, (1997).
  26. NOWAKOWSKA, E., CHODERA, A.: Inhibitory monoamine oxidases of the new generation. *Pol. Merkuris Lek.*, 3:13, 1-4, (1997).
  27. NOUT, M.J.R.: Fermented foods and food safety. *Food Research Int.*, 27: 3, 291-298, (1994).
  28. PRIVOU, C., KNOCHE, A., HASENOHRL, R.U., HUSTON, J.P.: The H1- and H2-histamine blockers chlorpheniramine and ranitidine applied to the nucleus basalis magnocellularis region modulate anxiety and reinforcement related processes. *Neuropharmacology*, 37, 1019-1032, (1998).
  29. SANTOS, M.H.S.: Biogenic amines: Their importance in foods. *Int. J. of Food Microbiology*, 29, 213-231, (1996).
  30. SHALABY, A.R.: Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research Int.*, 29, 675-690, (1996).
  31. SIMONS, F.E.R., SIMONS, K.J.: The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *The N. England J. Med.*, 330, 1663-1670, (1994).
  32. TIPTON, K.F.: Monoamine oxidase inhibitors and pressor response to dietary amines. *Vopr. Med. Khim.*, 43:6, 494-503, (1997).
  33. TUR, E., AVIRAM, G., MEIDAN, M., ZELTSER, D., BRENNER, S.: Duodenal ulcer patients exhibit a greater skin response to histamine. *J. The European Academy of Dermatology and Venereology*, 10, 22-27, (1998).