

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TON BALIĞI KONSERVELERİNDE HİSTAMİN VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Su Ürünleri Mühendisi Damla YAYLA

Danışman

Prof. Dr. Nebahat BİLGE

GIDA HİJYENİ ve ÜRETİMİ ANABİLİM DALI

KARS-2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TON BALIĞI KONSERVELERİNDE HİSTAMİN VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI

Su Ürünleri Mühendisi Damla YAYLA

GIDA HİJYENİ ve ÜRETİMİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Nebahat BİLGE

Bu tez Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce 2019 TS-06
proje numarası ile desteklenmiştir.

KARS-2019

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gıda Hijyeni ve Üretimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Damla YAYLA** tarafından hazırlanmış olan “**TON BALIĞI KONSERVELERİNDE HİSTAMİN VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek oy *birliği*..... ile *kabul* edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: *19/12/2019*

Adı Soyadı:

Başkan: Prof. Dr.

Üye: Prof. Dr.

Üye: Prof. Dr.

Mustafa Atasözer

Leyla Vatoşozer

Nebahat Bölge

İmza

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../...
gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Özgür ÇELEBİ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Eğitim düzeyinin yükselmesi ve bilgiye ulaşmanın kolaylaşması ile doğru orantılı olarak, tüketicilerin bilinç ve farkındalık seviyelerinde her geçen gün artış şekillenmektedir. Bu durum, gıda endüstrisini, gelişen teknoloji ile birlikte daha kaliteli, sağlık açısından güvenli ve ürün çeşitliliğini sağlayacak biçimde üretim yapma yönünde teşvik etmekte hatta zorlamaktadır. Bilinçlenen tüketici, doğru ve etkin beslenmenin önemini kavramakta ve bu sayede diyetinde deniz ürünlerine daha fazla yer verir hale gelmektedir.

Besleyici değeri ve sindirilebilirlik oranı yüksek olan balık eti iyi bir protein kaynağı olmasının yanı sıra başta sağlık açısından büyük önem taşıyan Omega-3 ve Omega-6 olmak üzere yüksek düzeyde doymamış yağ asitleri içerir. Fazla balık tüketen toplumlarda kardiyovasküler hastalıklar ve depresyonun daha az oranda görüldüğü bilinmektedir. Bunun yanında Omega-3'ün bağışıklık sisteminin güçlenmesi, retina ve beyin sağlığının korunması gibi konularda da etkili olduğu düşünülmektedir.

Ancak balık eti, sağlık üzerine göstermiş olduğu bu olumlu etkilerin yanı sıra sahip olduğu amino asitlerin mikrobiyolojik olarak dekarboksilasyonu sonucunda ortaya çıkan, toksik nitelikli biyojen aminler yönünden de risk taşımaktadır. Biyojen aminler, balığın tazeliği kadar toksik nitelik taşıyıp taşımadığının gösterilmesi açısından da önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında, oldukça yaygın bir tüketim alanına sahip olan ton balığı konservelerinin, üretim aşamalarında ham madde kalitesine ne kadar dikkat edildiği ve güvenli üretim konusunda ne denli titizlik gösterildiğinin bir işaretçisi olarak, önemli bir biyojen amin olan histamin varlığı yönünden incelenmesi hedeflenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından gerçekleŐtirilmesine kadar geçen her aŐamada yardımlarını esirgemeyen Danışman Hocam Prof. Dr. Nebahat BİLGE'ye, yüksek lisans öğrenimime değerli katkıları sunan Gıda Hijyeni ve Üretimi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Leyla VATANSEVER, Prof. Dr. Ufuk KAMBER ve Doç. Dr. Çiđdem SEZER'e, çalıŐmamızın laboratuvar sürecinde yardımcı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fatih BÜYÜK'e ve hayatımın her alanında olduğu gibi eğitim sürecimde de bana inanıp destekleyen sevgili eŐim Doç. Dr. Sadık YAYLA'ya içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İç Kapak Sayfası	II
TEZ ONAY SAYFASI	III
ÖNSÖZ	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
GRAFİK DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Balık etinin kimyasal yapısı	3
3. BİYOJEN AMİNLER	5

3.1. Biyojen aminlerin sınıflandırılması	6
3.2. Biyojen aminlerin oluşum mekanizması	6
3.3. Biyojen amin oluşumunu etkileyen faktörler	10
3.3.1. pH	11
3.3.2. Sıcaklık	11
3.3.3. Tuz yoğunluğu	11
3.4. Biyojen aminlerin detoksifikasyonu	12
3.5. Biyojen aminlerin toksisitesi	12
4. HİSTAMİN	13
4.1. Histamin ve oluşumunu etkileyen faktörler	14
4.2. Histamin metabolizması	16
4.3. Histamin etki mekanizması	17
4.4. Scombroid balık zehirlenmesi	18
4.5. Toksikite ve toksisiteye etki eden faktörler	18
4.6. Balıklarda histamin için izin verilen limitler	19
4.7. Histamin analiz metotları	20
4.8. Histamin zehirlenmesinin önlenmesine yönelik tavsiyeler	21
5. MATERYAL ve METOT	22
5.1. Materyal	22
5.2. Metot	22
6. BULGULAR	25
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	27
8. KAYNAKLAR	34
9. ÖZGEÇMİŞ	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü)

ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

DHA: Dokozaheksaenoik Asit

EPA: Ekozapentaenoik Asit

MAO: Monoamin Oksidaz

DAO: Diamin Oksidaz

HNMT: Histamin-N-metiltransferaz

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu)

TLC: Thin Layer Chromotography (İnce Tabaka Kromatografisi)

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Biyojen aminlerin oluşumu	7
Şekil 2. Bazı aminoasitlerin dekarboksilasyonu	8
Şekil 3. Biyojen aminlerin dekarboksilaz yoluyla oluşumu	8
Şekil 4. Biyojenik amin oluşumunun metabolik iz yolu	9
Şekil 5. Histidin amino asidinin dekarboksilasyon yoluyla histamine dönüşümü	13
Şekil 6. Histidin amino asidinden histamin oluşumu	15
Şekil 7. Histamin metabolizması	17

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Biyojen aminlerin sınıflandırılması	6
Tablo 2. Çeşitli gıdalardan izole edilen bakteri ve biyojen aminler	10
Tablo 3. Histidin aminoasidinin dekarboksilasyonuna neden olan bakteri türleri	16
Tablo 4. Dilüsyon faktörü ile hesaplanan son histamin konsantrasyonu	26

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Histamin konsantrasyon ve absorbans eğrisi

24

ÖZET

Histamin zehirlenmesi yüksek miktarda histamin içeren gıdaların tüketilmesi sonucu ortaya çıkan gıda kaynaklı bir intoksikasyondur. Histamin, gıdalarda bulunan serbest histidin amino asidinin mikrobiyel kökenli enzimlerce dekarboksilasyonu sonucunda oluşan bir biyojen amindir. Bu çalışmada, Kars piyasasında satışı sunulan 80 farklı ton balığı konservesi, histamin varlığı yönünden incelenmiştir. Analizler RIDASCREEN® Histamine (Enzymatic) ELISA test kiti kullanarak yürütülmüştür. Elde edilen bulgular, yalnızca iki adet örneğin düşük seviyelerde histamin içerdiğine işaret etmiştir (0,201366 ve 0,498377mg/kg). Buna göre incelenen örneklerin kaliteli hammadde kullanılarak, güvenli koşullarda üretildiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ton, Konserve, Histamin, ELISA

INVESTIGATION OF HISTAMINE PRESENCE IN CANNED TUNA FISH

SUMMARY

Histamine intoxication is a food-borne disease caused by the consumption of food that contains high amounts of histamine. Histamine is a biogenic amine formed by decarboxylation of free histidine amino acid in foods by microbial enzymes. In this study 80 different canned tuna fish samples sold in Kars market were analyzed for determination of histamine occurrence. The study was carried out using RIDASCREEN® Histamine (Enzymatic) ELISA test kit. The findings indicated that only two samples were containing low level of histamine (0.201366 and 0.498377 mg / kg). According to the results it was concluded that analyzed canned tuna samples had been produced by using raw material of good quality under safe conditions.

Keywords: Tuna, Canned, Histamine, ELISA

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Üç tarafı denizlerle çevrili dolayısıyla bir yarımada pozisyonunda olan Türkiye, neredeyse 8500 km'lik bir kıyı şeridi ve birçok akarsu kaynağı, doğal veya yapay göl ya da her geçen gün sayısı daha da artan baraj gölleri ile küçümsenmeyecek derecede su ürünleri potansiyeline sahiptir (Karakaş ve Türkoğlu 2005, Yayla 2014). Bunun yanında önceleri tarım arazilerini sulamak amacıyla kullanılan kanal ve göletlerde de balık yetiştiriciliği yapılmaya başlanmış ve son zamanlarda bunların yerini özel yapılmış havuzlar olarak kültür balıkçılığına geçiş gerçekleşmiştir (Karataş 1995).

FAO tarafından dünyada en hızlı büyüyen gıda sektörü olarak belirtilen su ürünleri yetiştiriciliği, dünya besin gereksiniminin önemli bir kısmını karşılayan bir endüstriye dönüşmüş durumdadır (Francis ve ark. 2001, Meriç 2010).

Eğitim düzeyinin yükselmesi ve bilgiye ulaşmanın kolaylaşması ile doğru orantılı olarak, tüketicilerin bilinç ve farkındalık seviyelerinde her geçen gün artış şekillendiği bilinmektedir. Bu durum, gıda endüstrisini, gelişen teknoloji ile birlikte daha kaliteli, sağlık açısından güvenli ve ürün çeşitliliğini sağlayacak biçimde üretim yapma yönünde teşvik etmekte hatta zorlamaktadır. Bilinçlenen tüketici, doğru ve etkin beslenmenin önemini kavramakta ve bu sayede diyetinde sağlıklı ve sindirilebilirliği yüksek bir protein kaynağı olan su ürünlerine daha fazla yer verir hale

gelmektedir (Karakaş ve Türkoğlu 2005, Türk ve Yabanlı 2006, Atamanalp ve ark. 2007, Gökhan 2010, Yayla 2014).

Balık canlı ağırlığının %70-85'i su, %15-20'si protein, %2-10'u yağ, %1-3'ü karbonhidrat ve %0,6-1,5'i mineral maddedir (Karaton 2008, Meriç 2010, Yayla 2014).

Balık etinin lezzet ve kalitesinde, yapısında bulunan yağlar önemli rol oynar. Balıkların yağ miktarları fizyolojik koşullara, beslenme şekline ve türüne, mevsime ve ortam sıcaklığına bağlı olarak değişebilir (Karaton 2008, Yayla 2014). Balık yağları %20-30 oranında doymuş, %70-80 oranında da doymamış yağ asitlerini içerir (Fennema 1996, Meriç 2010) ve bunlar arasında sağlık açısından oldukça değerli kabul edilen çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) omega - 3 ve omega - 6 önemli yer tutar. Özellikle yağlı balık Omega-3 yağ asitlerini yoğun bir şekilde içerdiğinden fazla balık tüketen toplumlarda kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon daha az oranda görülmekte, bağışıklık güçlenmekte, retina ve beyin sağlığı korunmaktadır (Karaton 2008, Meriç 2010, Yayla 2014). Ayrıca A ve D vitaminlerini de ihtiva eden balık yağı vitamin eksikliğinde tedavi edici amaçla kullanım alanı bulmaktadır (Karaton 2008).

1.2. Amaç

Balıklarda mikrobiyolojik aktivite sonucu amino asitlerin dekarboksilasyonu ile ortaya çıkan biyojen aminler küçük moleküllü toksik bileşiklerdir. Alifatik (putresin, kadaverin, spermin, spermidin), aromatik (tiramin, feniletilamin) ve heterosiklik (histamin, triptamin) yapılar içerirler. Bu biyojenik aminlerin tespiti hem gıdanın tazeliği hem de toksisitesi bakımından son derece önemlidir.

Bu çalışmada, ton balığı konservelerinde bir biyojen amin olan histamin varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede konservelerin hammaddeleri ve üretim koşulları hakkında fikir edinileceği, ürünlerin halk sağlığı açısından tehdit oluşturup oluşturmadığının belirlenebileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Balık etinin kimyasal yapısı

Balık eti, sindiriminin kolay olmasının yanı sıra aminoasit, vitamin ve mineral madde içeriğinin zenginliği, beslenme fizyolojisinde oldukça önemli kabul edilen yağlara sahip olması gibi özellikleri nedeniyle "yüksek değerli gıda" olarak nitelendirilmektedir (Varlık ve ark. 2004, Meriç 2010).

Balık kas dokusunda %75-85 gibi bir yoğunlukta bulunan su ya protein ve yağ moleküllerine bağlanmıştır ya da serbest olarak aktif su şeklindedir (Turan 1996, Meriç 2010). Balık etinde %1-2 oranında bulunan inorganik madde beslenme açısından önemli olan fosfor (P), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), kükürt (S), potasyum (K), sodyum (Na), iyot (I) ve klorür (Cl) gibi mineral maddelerden oluşur. Yağda eriyen vitaminlerden vitamin-A ve vitamin-D balıkların hem etlerinde hem de yağlarında bol miktarda bulunur. Benzer şekilde vitamin-B türevlerinden B1, B2 ve B6 da balıklarda çok rastlanır (Gülyavuz ve Ünlüsayın 1999, Karoton 2008, Meriç 2010).

Balıklarda yağlılık oranı tür, yaş, cinsiyet, mevsim ve ortam sıcaklığından önemli düzeyde etkilenir. Yenilebilir dokudaki yağ miktarı %0,5 ile %25 arasında değişir (Turan 1996, Meriç 2010). Balıklarda bulunan önemli esansiyel yağ asitlerinden Dokozahekzaenoik asit (DHA; C 22: 6) ve Ekozapentaenoik asit (EPA; C 20: 5)'in gıda ile alınması sağlıklı beslenme açısından değerli kabul edilmektedir (Mol 2008).

Balık etindeki protein düzeyi balığın cins, yaş, cinsiyet, beslenme şartları veya türü, üreme ve göç mevsimi gibi birçok farklı duruma bağlı olarak %14-20 arasında değişir (Gülyavuz ve Ünlüsayın 1999). Bunlar içerisinde lizin, triptofan, sistin, sistein, fenilalanin, metiyonin, treonin, lösin, izölösin ve valin gibi esansiyel amino asitlerin oranı %95'tir. Bu nedenle balık tüketiminin yeri ayrı bir öneme sahiptir (Mol 2008, Meriç 2010).



3. BİYOJEN AMİNLER

Aminoasitlerin mikrobiyolojik aktivite sonucu dekarboksilasyonu ile ortaya çıkan biyojen aminler küçük moleküllü bileşiklerdir (Yerlikaya ve Gökoğlu 2002, Kimura ve ark. 2004, Özoğul ve ark. 2004, Krizek ve ark. 2011). Biyojen aminler organizmada hormonların, alkaloidlerin, nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezinde azot kaynağıdır. Ayrıca gıdanın aromasını oluşturmasının yanı sıra mide pH'sının ayarlanmasında etkilidir. Vücut ısısının kontrolü, merkezi sinir sisteminin aktivitesi için önemli maddelerdir (Krizek ve ark. 2011, Demirkıran 2013). Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminler DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır ve hücre büyüme ve çoğalması için gereklidir. Ayrıca spermin ve spermidin bağışıklık sistemi ve bağırsakların normal çalışması üzerine olumlu etkiye sahiptir. Diğer taraftan Histamin ve kateşolamin gibi bazı aminler kan basıncı üzerine etkilidir ve B-fenilettilamin ve tiramin kan basıncını artırırken histamin düşürür (Krizek ve ark. 2011, Demirkıran 2013).

Balık ve diğer su ürünleri avlandığı andan itibaren çevre sıcaklığı, hijyen ve geçen süreye bağlı olarak transport ve depolama sırasında mikrobiyolojik, fiziksel ve kimyasal aktiviteler sonucu biyojen aminlerin düzeyi insan sağlığı için toksik olabilecek kadar artar (Kimura ve ark. 2001, Krizek ve ark. 2011, Demirkıran 2013). Balık ve balık ürünlerindeki biyojenik amin formasyonu balıktaki aminoasit içeriği ile doğrudan orantılıdır. Bazı *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Micrococcus* ve *Pseudomonas* türlerinde aminoasit dekarboksilaz bulunduğu bildirilmiştir (Özoğul ve ark. 2004, Kimura ve ark. 2001).

3.1. Biyojen aminlerin sınıflandırılması

Biyojen aminler ya kimyasal yapısına göre alifatik, aromatik ve heterosiklik olarak ya da içerdikleri azot sayısına göre monoaminler, diaminler ve poliaminler şeklinde kategorize edilmektedir (Demirkıran 2013).

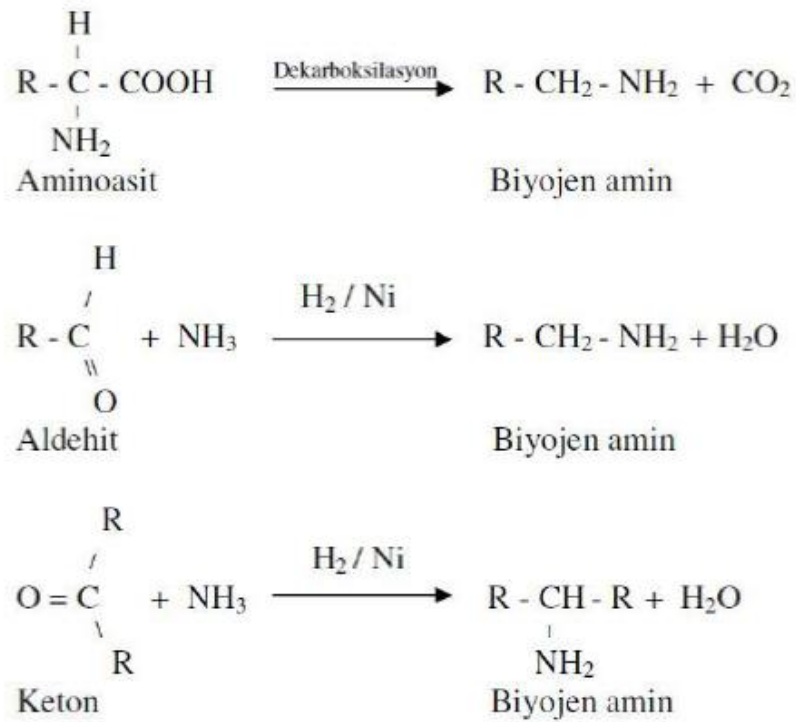
Kimyasal yapısına göre	Alifatik	Aromatik	Heterosiklik
	Putresin Kadaverin Spermin Spermidin	Tiramin β -feniletilamin	Histamin Triptamin
İçerdikleri azot sayısına göre	Monoaminler	Diaminler	Poliaminler
	β -feniletilamin Tiramin	Histamin Putresin Kadaverin	Spermin Spermidin

3.2. Biyojen aminlerin oluşum mekanizması

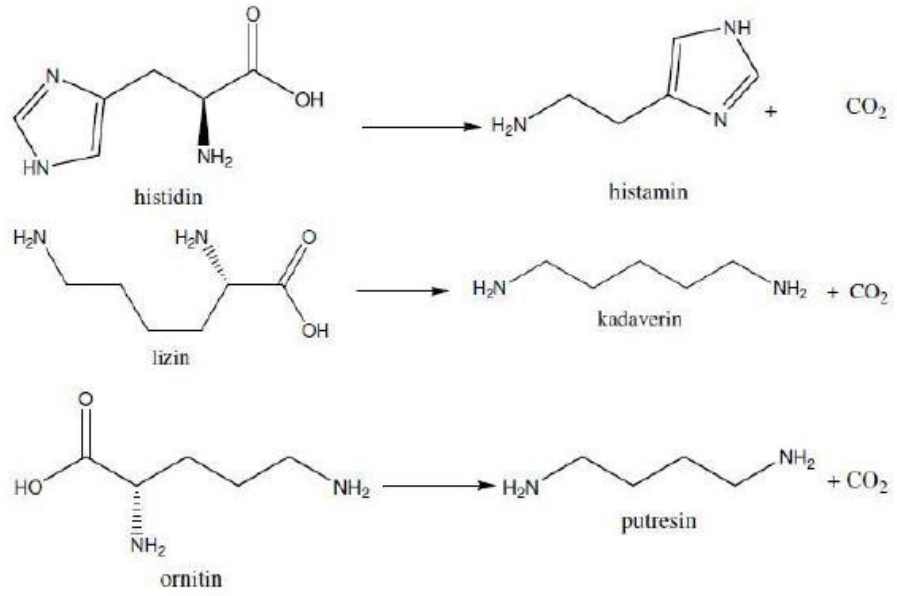
Gıdalarda bulunan amino asitler, yapılarında en az bir amino ve karboksil grubu bulundurlar. Amino (-NH₂) ve karboksil grubu (-COOH), hidrojen grubu (H) ve yan zincir (R) grubu karbon atomuna (α -C, veya C) bağlıdır ve bu yapıdaki amino

asitler “ α -amino asitler” olarak isimlendirilir (Kelly 1999, Krizek ve ark. 2011, Demirkıran 2013).

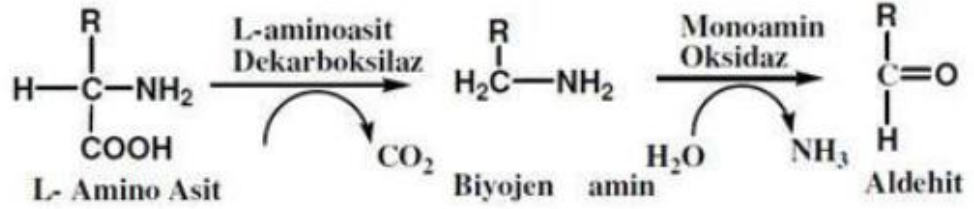
Aminoasitler bakteriyel faaliyet ve proteolitik bir aktivite sonucunda protein yapıdan ayrılarak serbest hale gelebilir. Biyojenik aminler genellikle serbest aminoasitlerin mikrobiyal emzimlerle dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Aminoasit dekarboksilasyonu alfa-karboksil grubun uzaklaşması ile meydana gelir. Histidin, lizin ve orniton amino asitleri bakteriyel faaliyetler sonrasında histamin, kadaverin ve putresine dönüşür. Tiramin, triptamin ve β -feniletılamin gibi biyojenik aminler ise tirozin, triptofan ve fenilalanin aminoasitlerinden oluşur. Balık kasında en çok bulunan aminler histamin, kadaverin ve putresindir (Shalaby 1996, Özoğul ve ark. 2004). Ancak et, balık ve su ürünleri için histamin en fazla bahsi geçen biyojenik amindir (Demirkıran 2013).



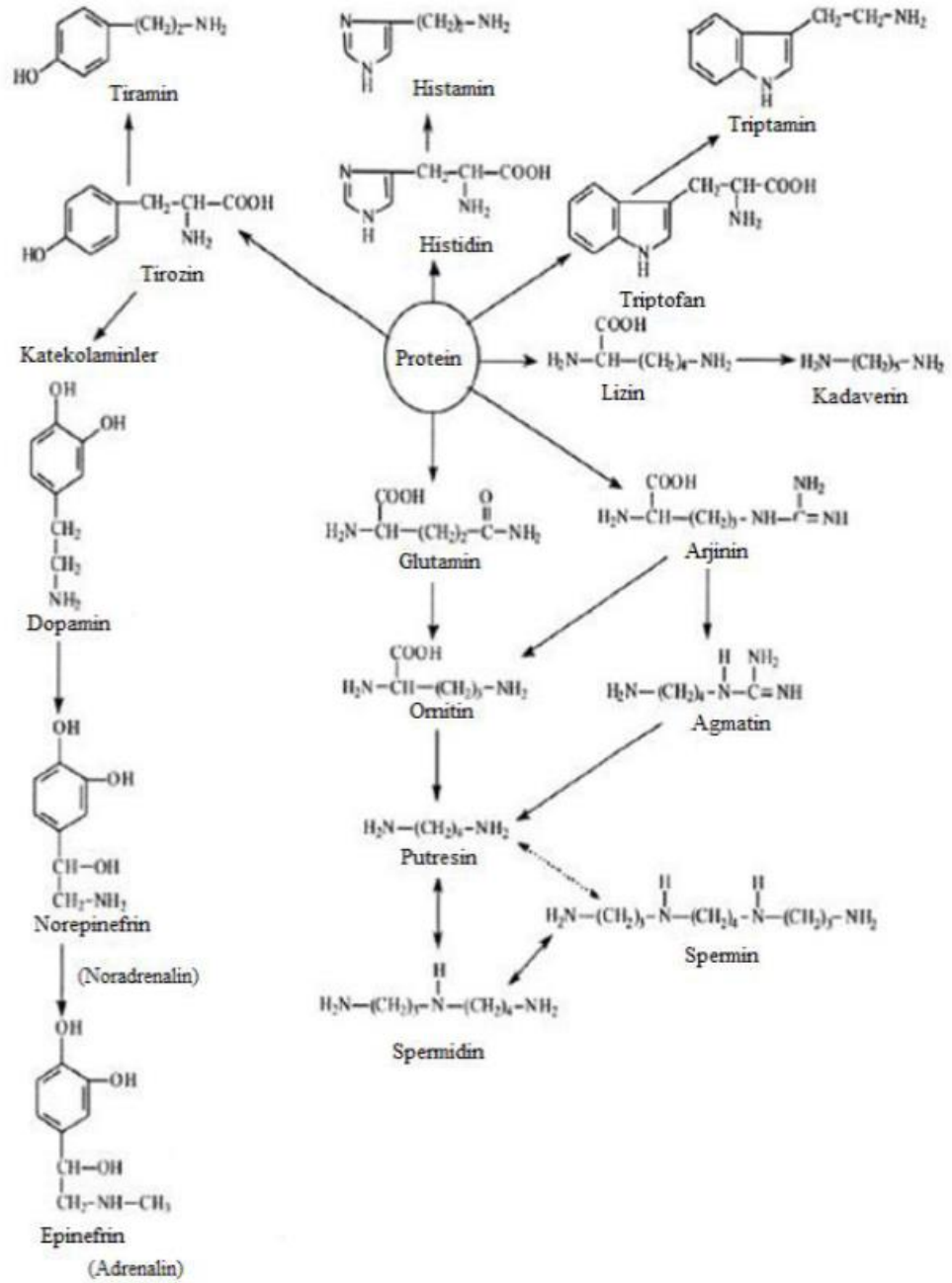
Şekil 1. Biyojen aminlerin oluşumu (Demirkıran 2013)



Şekil 2. Bazı aminoasitlerin dekarboksilasyonu (Demirkıran 2013)



Şekil 3. Biyojen aminlerin dekarboksilaz yoluyla oluşumu (Kelly 1999, Demirkıran 2013)



Şekil 4. Biyojenik amin oluşumunun metabolik iz yolu (Demirkıran 2013)

3.3.Biyोजen amin oluşumunu etkileyen faktörler

Yaygın olarak biyojen amin üreten bakteriler arasında *Enterobacteriaceae* familyasına ait türler, *Clostridium* spp., *Bacillus* spp., *Photobacterium* spp., laktik asit bakterilerinden *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Pediococcus* spp. ve *Carnobacterium* spp. yer alır (Shalaby 1996, Krizek ve ark. 2011).

Scombroid ya da histamin zehirlenmesi olarak bilinen hastalık tablosuna daha *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium perfringes*, *Enterobacter aerogenes* ve *Vibrio alginolyties*'in aracılık ettiği düşünülmektedir (Shalaby 1996, Kim ve ark. 2000, Kimura ve ark. 2001, Demirkıran 2013).

Tablo 2. Balıklardan izole edilen bakteri ve biyojen aminler (Demirkıran 2013)	
İzole edilen bakteriler	Biyोजen aminler
<i>Morganella morgani</i>	Histamin
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Kadeverin
<i>Hafnia alvei</i>	Putresin
<i>Proteus mirabilis</i>	Tiramin
<i>Clostridium perfringes</i>	Agmatin
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Spermin
<i>Vibrio alginolytiens</i>	Spermidin
<i>Bacillus</i> spp.	
<i>Staphylococcus xylosus</i>	

Gıdalarda biyojen aminlerin oluşumunda, mikroorganizmaların dekarboksilaz aktivitesi pH, sıcaklık ve tuz konsantrasyonundan önemli düzeyde etkilenir (Shalaby 1996, Krizek ve ark. 2011, Demirkıran 2013).

3.3.1. pH

Dekarboksilaz aktivitesi, dolayısıyla biyojen amin oluşumunu etkileyen en önemli faktörlerden biri pH'dır. Asidik ortamların, biyojen amin oluşturan bakteriler için koruyucu bariyer veya bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Masson ve ark.1997, Demirkıran 2013). Zira düşük pH'larda amino asit dekarboksilaz aktivitesi daha güçlüdür; pH 4,0-5,5 arasındaki koşullar amin oluşumu için ideal kabul edilir (Shalaby 1996).

3.3.2. Sıcaklık

Bakteri türlerine göre farklılık göstermekle birlikte ortam sıcaklığı biyojen amin düzeylerini önemli ölçüde etkilemektedir (Shalaby 1996, Masson ve ark.1997, Krizek ve ark. 2011). Burada pH ve depolama süreleri ile ortaklaşa bir etki söz konusudur. Örneğin farklı *Proteus* türlerinin pH 5'te, pH 7'ye göre ve 25°C'de, 4°C veya 35°C'ye göre daha aktif olduğu rapor edilmiştir. Farklı ısı derecelerinde 15 gün süre ile depolanan levrek balıklarında histamin oluşumunun 15. günde 4°C'de en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (Bakar ve ark. 2010).

3.3.3. Tuz yoğunluğu

Biyojen amin oluşumu ortam tuz konsantrasyonundan olumsuz yönde etkilenir. Balıklara NaCl ilave edildiğinde dekarboksilaz aktivitesinin azalmasına

bağlı olarak histamin seviyesinde önemli ölçüde azalma gerçekleştiği ortaya konmuştur (Shalaby 1996, Mater ve ark. 2001).

3.4. Biyojen aminlerin detoksifikasyonu

Biyojen aminlerin yıkımlanması ve detoksifikasyonu bağırsaklarda gerçekleşir, ancak bazen yüksek miktarda biyojen amin alınması durumunda alerjik veya idiopatik olarak detoksifikasyon işlemi gerçekleşmez ve biyojen aminler vücutta birikir. Özellikle solunum ve koroner sistem rahatsızlıkları, gastrointestinal hastalıklar, yüksek tansiyon, B12 vitamini eksikliği gibi sorunları olan bireyler risk grubunu oluşturur (Krizek ve ark. 2011).

Depresyon, stres, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar detoksifikasyon enzimlerini inhibe ederek predispozisyon oluşturur. Ayrıca putresin ve kadeverin'in histamini detoksifiye eden enzimleri baskıladığı bilinmektedir dolayısıyla bazı biyojen aminlerin bir arada bulunması da detoksifikasyonu engeller (Çolak ve Aksu 2002).

3.5. Biyojen aminlerin toksisitesi

Biyojen aminlerin insan ve hayvanlarda vücudun lehine olan birçok etkisinin yanı sıra fazla miktarda alındıklarında baş ağrısı, hipo/hipertansiyon, alerjik reaksiyonlar, beyin kanaması ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen toksik etki veya reaksiyon gösterdikleri bilinmektedir (Shalaby 1996, Mater ve ark. 2001).

Biyojen aminlerin neden olduğu gıda kaynaklı intoksikasyonların arasında en sık karşılaşılan histamin zehirlenmesidir. Daha çok palamut, uskumru, sardalya ve ton balığı gibi *Scombridae* familyasına ait balıkların yenmesiyle daha sık görüldüğünden "Scombroid zehirlenmesi" veya "Scombroidosis" olarak isimlendirilmiştir (Gökoğlu ve Varlık 1995).

4. HİSTAMİN

Organik bazlı bir molekül yapısında olan histamin çoğunlukla bünyesinde fazla miktarda serbest histidin amino asidi bulunan ve histidin dekarboksilaz enzimi üreten bakterilerin faaliyetleri sonucunda histidin dekarboksilasyonu ile oluşur (Şekil 5). Toksik düzeyde histamin içeren balık ve balık ürünleri tüketimine bağlı olarak gelişen histamin veya scombroid zehirlenmesi gıda kaynaklı bir intoksikasyon olarak tanımlanır (Güven ve Koç 2003, Auerswald ve ark. 2005, Jaw ve ark. 2012, Knope ve ark. 2014, Klongnganchui ve Muangthai 2016, Zou ve Hou 2017).



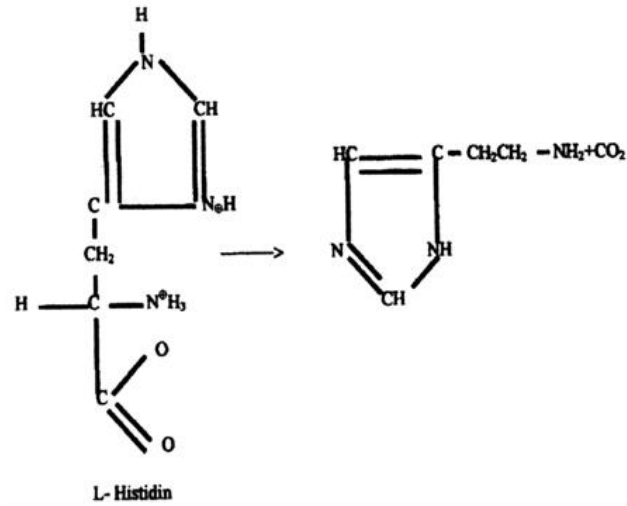
Şekil 5. Histidin amino asidinin dekarboksilasyon yoluyla histamine dönüşümü (Demirkıran 2013)

Bakteriyel kaynaklı olan histidin dekarboksilaz enziminin substratı olan serbest histidin amino asidi uskumru, ton ve kolyos gibi *Scombridae* (Uskumrugiller) familyasına ait balıkların kas dokularında fazla miktarda bulunur (Güven ve Koç 2003, Aksu ve ark. 2004, Auerswald ve ark. 2005, Jaw ve ark. 2012, Klongnganchui ve Muangthai 2016). Bununla birlikte histamin birikmesi sadece *Scombridae* familyasına ait balık türlerinde değil aynı zaman diğer birçok balık türünde de görülebilir (Özoğul ve ark. 2004).

4.1. Histamin ve oluşumunu etkileyen faktörler

Gıdalarda proteinlerin yıkımlanması sonucu amin oluşumu ya azotsuz metabolizma ürünleri, aldehit ve ketonların aminasyonu, spesifik amino asitlerin mikrobiyal dekarboksilasyonu yolu ile ya da azotlu bileşikler veya azotlu parçalanma ürünleri gibi nitrojen bileşiklerin hidrolize ile oluşur. Histamin histidinden histidin dekarboksilaz aktivitesine sahip mikroorganizmalarca enzim katalizör reaksiyonları sonucunda oluşmaktadır (Varlık ve Berker 2001, Aksu ve ark. 2004, Auerswald ve ark. 2005, Visciano ve ark. 2007, Knope ve ark. 2014).

Bakteriyel histidin dekarboksilaz enzimi L-histidin amino asidi üzerinde etkili olup, enzimatik dekarboksilasyon reaksiyonu ile Şekil 6'de görüldüğü gibi histidin amino asidini histamine katalize etmektedir (Varlık ve Berker 2001).



Şekil 6. Histidin amino asidinden histamin oluşumu (Varlık ve Berker 2001).

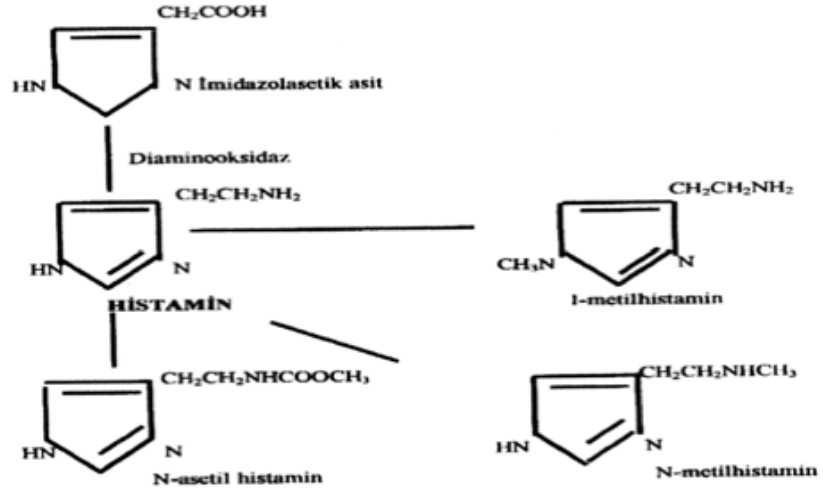
Balık ya da balık ürünlerinin mikrobiyal kalitesi, kontaminasyon düzeyi ve gıdaya ısıl işlem uygulanıp uygulanmadığı, amin oluşumunu etkileyen önemli faktörler arasındadır (Kim ve ark. 2000, Varlık ve Berker 2001, Rodtonga ve ark. 2005, Visciano ve ark. 2007, Duyar ve Ekici 2011, Knope ve ark. 2014). Ayrıca ortamda bulunan dekarboksilaz pozitif mikroorganizma miktarı, dekarboksilatif enzimler için gerekli olan kofaktörlerin varlığı, serbest amino asit olan histidin miktarı, ortamın tuz seviyesi ve pH değeri gibi faktörler amin oluşumunu önemli düzeyde etkiler (Shalaby 1996, Varlık ve Berker 2001, Leszczynska ve ark. 2004, Rodtonga ve ark. 2005, Klongnanchui ve Muangthai 2016). Histamin üretimine neden olan bakteriler çoğunlukla çubuk şeklinde ve Gram (-) olup *Enterobacteriaceae* familyasına aittir ve optimum 20°C ve pH 6-7'de aktivite gösterirler (Güven ve Koç 2003, Zou ve Hou 2017).

Avlandıktan sonra tüketime sunulana kadar geçen süreçte balığın satışa sunulduğu veya bulundurulduğu koşulların hijyenik kalitesi, depolama süresinin uzunluğu ve depolama sıcaklığı gibi unsurların da amin oluşum düzeyi üzerinde önemli derecede etkili olduğu bilinmektedir (Shalaby 1996, Kim ve ark. 2000, Varlık ve Berker 2001, Visciano ve ark. 2007, Knope ve ark. 2014).

Tablo 3. Histidin aminoasidinin dekarboksilasyonuna neden olan bakteri türleri (Mater ve ark. 2001).	
Aminoasit	Bakteri türü
Histidin	<i>Betabacterium buchneri</i> <i>Betabacterium breve</i> <i>Betabacterium fermenti</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus morgani</i> <i>Pseudomonas replixiona</i> <i>Salmonella sp.</i>

4.2. Histamin metabolizması

Gerek gıdalarla alınan gerekse bakteriler tarafından dekarboksilasyonla ortaya çıkan histamin, sindirim sisteminde bulunan monoaminoksidaz (MAO) ve diaminoksidaz (DAO) ile karaciğerde aktivitesini gösteren histamin-N-metiltransferaz (HNMT) tarafından metabolize olur (Şekil 7). Histamin halkası HNMT tarafından katalizlenen metilasyon reaksiyonu ile N-metilhistamine, daha sonra da MAO tarafından okside edilerek metil imidazolasetik aside dönüştürülür. DAO da, histamini, imidazol asetaldehid, amonyak ve H₂O₂ oluşturmak üzere okside eder (Varlık ve Berker 2001).



Şekil 7. Histamin metabolizması (Varlık ve Berker 2001)

4.3. Histamin etki mekanizması

Hücre membranı üzerine antihistaminik duyarlılıkları birbirinden farklı olan H1 ve H2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler diğer doku ve organlara göre kardiyovasküler sistemde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Merkezi sinir sistemi üzerine nörotransmitter etkiye sahip olan histaminin toksik etkisi H1 ve H2 reseptörleri ile etkileşerek ortaya çıkar. Dolayısıyla histamin zehirlenmesi durumunda kalp ve damar sisteminde gözlenen semptomlar kardiyovasküler sisteme ilişkindir. Ekstravasküler düz kaslarda daralma ya da genişleme ile hipotansiyona veya damarlarda dilatasyon sonucunda damar permeabilitesi artırarak doku içerisine plazmanın sızmasına, kızarıklığa ve baş ağrısına sebep olur. Ayrıca sensorik ve motor nöronlarını H1 reseptörlerinin aracılığı ile stimüle ederek uterus, solunum sistemi ve bağırsak kanalı düz kaslarında kontraksiyonlara neden olabilir. Solunum sisteminde

astım ve bronşit gibi bazı patofizyolojik durumlara, bunun yanında sindirim sisteminde abdominal kramp, ishal ve kusmaya neden olur. H2 reseptörleri ise, mide asidi miktarı ve pH gibi önemli fonksiyonların düzenleyicisi olduğundan gastrik asit sekresyonunu stimüle ederek peptik ülsera neden olabilir (Varlık ve Berker 2001, Knope ve ark. 2014).

4.4. Scombroid balık zehirlenmesi (Histamin zehirlenmesi, İntoksikasyon)

Biyolojik olarak aktif bir amin olan histamin vücut içerisinde farklı bir çok reaksiyona girebilir. H1 ve H2 hücre membranı reseptörlerine bağlanıp duyu ve motorik sinirleri etkileyerek kalp damar sistemi, çeşitli salgı bezleri, solunum sistemi, sindirim sistemi ve uterusu da içine alan çok geniş bir semptom çeşitliliğine neden olabilir (Özoğul ve ark. 2004). Deri üzerinde kızarıklık, ödem ve kaşıntı olabileceği gibi sindirim sistemine ilişkin olarak ishal, mide bulantısı ve kusmanın yanı sıra genel durumda gerginlik, kulak çınlaması ve baş ağrısı şekillenebilir (Özoğul ve ark. 2004, Tsai ve ark. 2004, Knope ve ark. 2014).

Histamin veya balık zehirlenmesi durumunda ilk belirtiler toksik miktarın emiliminden birkaç dakika veya birkaç saat sonra görülmeye başlar ve bu durum birkaç saatten birkaç güne kadar değişen sürelerde devam edebilir. Histamin her zaman tehlikeli olmayıp bazen küçük miktarları bazı kişilerde rahatlıkla tolere edilebilmektedir (Özoğul ve ark. 2004, Knope ve ark. 2014).

4.5. Toksikite ve toksisiteye etki eden faktörler

Sağlıklı bir insanda oral yolla alınan aminler MAO ve DAO gibi bağırsak sistemi enzimleri savunma mekanizmaları tarafından indirgenerek metabolize olmadan emilimi engellenerek toksik etki yaratmalarının önüne geçilmektedir. Bu indirgenme metabolizması bozulmadığı takdirde detoksifiye olabilecek miktarlarda

amin içeren gıdaların tüketimi çoğu zaman zehirlenmeye neden olmaz. Oral yolla 1 mmol (18,41 mg/100 g) histamin alımının gıda zehirlenmesi ya da sistolik kan basıncında önemli derecede artışa neden olmadığı belirtilirken damar içi verilen 0,07 mmol histaminin damar genişlemesi ve kalp ritminde artış yapması ise, özellikle sindirim kanalındaki metabolizan enzimlerin, oral yolla alınan amini dekompoze etmedeki önemini açıklamaktadır (Varlık ve Berker 2001, Knope ve ark. 2014).

Alerji, astım, ülser, kişisel dispoziyona bağlı olarak kanın MAO ve DAO gibi dezaminazlarında eksiklik ya da yetersizlikler, yıkımlamayı sağlayan doğal enzim aktivitesi mekanizmalarının herhangi bir inhibitör madde ile engellenmesi gibi durumlar söz konusu olduğunda aminlerin az miktarlarının bile parçalanması gerçekleşemez ve bu aminler kan dolaşımına geçerek toksik veya zararlı hale gelebilir (Varlık ve Berker 2001, Knope ve ark. 2014). Ayrıca antidepresan (nialmid, fenelzin, izopropilhidrazid, isoniazid), tansiyon düşürücü (pargilin), antibakteriyel (rurazolidon), antihistaminik ve aminoguanidin gibi bazı farmakolojik ajanların ve kadaverin, karnosin triptamin, putresin, kadaverin, feniletilamin, spermin ve spermidin gibi gıda kökenli biyojenik aminlerin de MAO, DAO ve HNMT gibi detoksifikasyon enzimlerini inhibe ettiğini ve bu nedenle aminlerin parçalanmasını engelleyerek kan dolaşımına ulaşmalarına neden olduğu bilinmektedir (Varlık ve Berker 2001).

4.6. Balıklarda histamin için izin verilen limitler

Gıda ve gıda ürünlerinde histamin ve diğer biyojenik aminlerin varlığıyla ilişkili kalite kriterleri toksikolojik açıdan elbette önemlidir. Ancak aminlerin toksikolojik seviyesini belirlemek, bireysel karakteristiklerden ve diğer aminlerin varlığından dolayı çok zordur. Amin-oksidadaz inhibe edici ilaçlar, alkol ve mide-bağırsak hastalıkları gibi diğer risk faktörleri histamin ve diğer aminlerin eşik noktasını belirlemede önemlidir (Özoğul ve ark. 2004).

İngiltere’de 1976’dan 1986’ya kadar scombroid balık zehirlenmesiyle ilgili 250 şüpheli vakanın olduğu bir araştırmaya dayanarak histamin için bir limit doz belirlenmiştir. Her 100 g balık için bu limit sınırlar, <5mg’dan düşük ise balığın tüketimi güvenli, 5-20 mg arasında ise balık muhtemelen toksik, 20-100 mg arasında ise balık büyük olasılıkla toksik, 100 mg’dan daha fazla ise balık toksik ve tüketimi tehlikeli olarak belirlenmiştir. Avrupa Birliği ise 100 g balık etindeki histamin yasal limitini 10 mg olarak belirtirken, FDA (Food Drug Administration) bu limiti 5 mg olarak belirlemiştir (Özoğul ve ark. 2004). 29 Aralık 2011 tarihli Türk Gıda Kodeksine göre de taze soğutulmuş balıklar ve dondurulmuş balıklarda kabul edilebilir en yüksek değer 100 ppm (mg/kg) iken bu değer konserve balık ürünleri için 200 ppm (mg/kg)’dir (Turan ve Fidancı 2016).

Genel olarak balıklarda histamin için toksik miktar 100 mg/100 g olarak kabul edilir ve ortalama 70 kg’lık bir insanda histaminin üst sınırı 5-6 mg’dır. Bu durumda 8-40 mg hafif zehirlenme, 70-1000 mg orta, 1500-4000 mg ağır zehirlenmeye neden olur ve histamin miktarına karşı vücut direnci bireyden bireye farklılık gösterir (Mater ve ark. 2001).

4.7. Histamin analiz metotları

Gıdalarda fazla histaminin bulunuşunu organoleptik (duyusal analizler) olarak belirlemek her zaman mümkün değildir. Çünkü herhangi bir besin maddesinin dış görünüşü, kokusu ve rengi değişmeden de yüksek miktarda histamin içerebilir (Mater ve ark. 2001). Bu durumda histamin analiz metotları büyük önem taşımaktadır. Bu yöntemler genel olarak ince tabaka kromatografisi (TLC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), kolorimetrik metot ve florometrik metot olmak üzere dört şekilde kategorize edilir (Mater ve ark. 2001, Demirkıran 2003, Leszczynska ve ark. 2004). Ayrıca son zamanlarda ELISA test kiti kullanılarak da histamin düzeyi belirlenmektedir (Turan ve Fidancı 2016).

4.8. Histamin zehirlenmesinin önlenmesine yönelik tavsiyeler

Balıkta histamin oluşumu ortam sıcaklığından etkilenir ancak oluşan histamin ısı uygulamalarına karşı dayanıklıdır, dokuda bir kez oluştuğundan sonra yok etmek oldukça zordur. Dolayısıyla balık avlandıktan hemen sonra veya henüz işlenmeden önce birtakım önlemlerin alınması gereklidir. Balıkların iç organları alındıktan sonra yıkanıp dondurulması en iyi muhafaza yöntemlerinden biri olarak kabul edilir. Avlamadan işleme ve/veya tüketime kadar geçen evrelerde soğuk zinciri korumak son derece önemlidir. İşlenmiş balıkların piyasaya sürülmeden önce histamin miktarlarının tespit edilmesine yönelik analizler uygulanmalıdır (Duyar ve Ekici 2011, Mater ve ark. 2001).

Sportif ve ticari amaç ile balık avlayan tüketicilerin zehirlenme riskine karşı balıkçıların eğitilmeleri ve teknelerinde soğutma sistemi bulundurmaları önerilir (Mater ve ark. 2001). Ayrıca balık üretiminin her aşamasında yer alan personel eğitilmeli, olası tehlikeler konusunda bilgilendirilmelidir. Tüketici de bu zincirin bir parçası olarak, balık ve ürünlerini tüketme ve saklama koşulları hakkında bilinçlendirilmelidir (Özbay-Doğu ve Sarıçoban 2015).

5. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce 2019-TS-06 proje numarası ile desteklenmiştir.

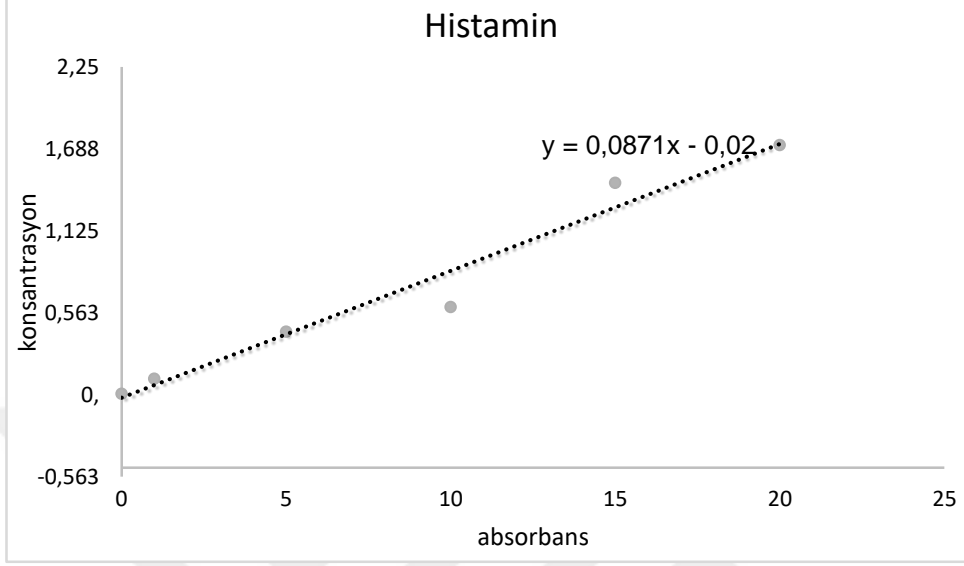
5.1. Materyal

Bu çalışmada, farklı markalar ve üretim tarihleri dikkate alınarak Kars piyasasında satışa sunulan 80 adet ton balığı konservesi toplanmış ve histamin varlığı yönünden incelenmiştir. Analiz için RIDASCREEN® Histamine (Enzymatic) ELISA test kiti kullanılmıştır.

5.2. Metot

Örneklerin Hazırlanması ve Ekstraksiyon: Örnekler plastik petri kaplarına 5 g olacak şekilde tartılmıştır. Homojenize edilmelerinin ardından 50 ml'lik plastik kapaklı falkon tüplerine aktarılmış ve üzerlerine 20 ml distile su eklenmiştir. Örnek tüpleri, kaynayan su banyosunda 20 d boyunca inkübe edilmiş ve inkübasyonun 10. dakikasında üç kez çalkalanmıştır. Süre sonunda tüpler buzlu su banyosunda en az 2 d tutularak oda sıcaklığına soğutulmuştur. Her bir tüpten 2'şer ml alınarak santrifüj tüplerine (ependorf) aktarılmıştır. Üstte yağ tabakası birikmesi durumunda yağsız temiz ekstrat pipetle alınarak yeni bir ependorf tüpün aktarılmış ve analize kadar 2-8 °C'de 7 güne kadar muhafaza edilmiştir.

Testin Uygulanışı: Öncelikle kit içerisinde gelen tüm ayıraçlar oda sıcaklığına getirilmiştir. Kuyucuk çubukları, çerçeveye yerleştirilmiş ve standartlar ile örneklerle ait kuyucuk numaraları kalıp olarak hazırlanan belgeye kayıt edilmiştir. Çok kanallı pipet ile her bir kuyucuğa 150 µl buffer eklenmiş ve manuel olarak hafifçe 3 sn boyunca çalkalanmıştır. Standartlar ve örnekler kalıpta belirlenen sıralama ile 100'er µl eklenmiş ve yine manuel olarak 3 sn çalkalanmıştır. İnkübasyon için 3 d beklenip 450 nm'de ilk ölçüm yapılmıştır. Ardından her bir kuyucuğa 10'ar µl blue dyed enzim solüsyonu eklenmiş ve manuel olarak hafifçe 3 sn boyunca çalkalanmıştır. İnkübasyon için 10 d beklenmiş ve 450 nm'de ölçüm yapılmıştır. Daha sonra hesaplamalar RIDASCREEN® Histamine (Enzymatic) ELISA test kiti kullanma kılavuzunda belirtildiği gibi $y = 0,0871x - 0,02$ formülüne göre Excel programında yapılmıştır. Histamin konsantrasyon ve absorbasyon eğrisi Grafik 1'de sunulmuştur.



Grafik 1. Histamin konsantrasyon ve absorbans eğrisi

6. BULGULAR

Çalışmada analiz edilen 80 farklı ton balığı konservesine ait histamin sonuçları değerlendirildi ve buna göre yalnızca iki örnekte 0,201366 ve 0,498377 mg/kg düzeylerinde histamin bulunduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Örneklere ait dilüsyon faktörü ile hesaplanan histamin konsantrasyonları (mg/kg)															
No	Değer	No	Değer	No	Değer	No	Değer	No	Değer	No	Değer	No	Değer	No	Değer
1	-0,09173	11	-0,09521	21	-0,09347	31	-0,09565	41	-0,09652	51	-0,09652	61	-0,09782	71	-0,10305
2	-0,08302	12	-0,09826	22	-0,09782	32	-0,10566	42	-0,09913	52	-0,09042	62	-0,09347	72	-0,09347
3	-0,09652	13	-0,10131	23	-0,09173	33	-0,09173	43	-0,08955	53	-0,09042	63	-0,09521	73	-0,09869
4	-0,17229	14	-0,08868	24	-0,08519	34	-0,09565	44	-0,08868	54	-0,09695	64	-0,03163	74	-0,09216
5	-0,09608	15	-0,0865	25	-0,09129	35	-0,08955	45	-0,09129	55	-0,08302	65	0,201366	75	-0,53245
6	-0,08955	16	-0,08345	26	-0,08694	36	-0,08214	46	-0,0926	56	-0,08737	66	0,498377	76	-0,08737
7	-0,09521	17	-0,09303	27	-0,08868	37	-0,08781	47	-0,08781	57	-0,0939	67	-0,07779	77	-0,0865
8	-0,08519	18	-0,0939	28	-0,08476	38	-0,08258	48	-0,25809	58	-0,00027	68	-0,08694	78	-0,08824
9	-0,0669	19	-0,09739	29	-0,09652	39	-0,09739	49	-0,0926	59	-0,07866	69	-0,09739	79	-0,09913
10	-0,09173	20	-0,09826	30	-0,09434	40	-0,08998	50	-0,08476	60	-0,09085	70	-0,07823	80	-0,08868

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Enzimatik dekarboksilasyon reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan histamin, sağlıklı bir insan tarafından oral yolla alındığında, sindirim sistemi detoksifikasyon enzimleri etkisiyle, kan dolaşımına ulaşarak toksik etki göstermeleri önlenir. Ancak bazı nedenlere bağlı olarak bu işlem vücut tarafından gerçekleştirilemeyebilir. Metabolize olabilecek miktarlardan daha fazla miktarda aminin gıdalarla alınması toksik etki yaratır. Meydana gelen intoksikasyonların etken yönünden detaylı incelenmeyişi, konu üzerine araştırma ve istatistiksel çalışmaların yetersiz oluşu, hem zehirlenmenin etki ve boyutlarını anlamayı zorlaştırmakta hem de sorunun hala yaygın olarak devam etmesine neden olmaktadır. Bakteriyel enzimatik reaksiyonlar yoluyla histamine dönüşme potansiyeline sahip olan histidin aminoasidini kas dokularında yüksek oranda bulundurmaları nedeniyle, daha çok uskumrugiller bu olayla ilişkilendirilmektedir (Güven ve Koç 2003).

Bu tez çalışmasında da yapısında yüksek düzeyde histidin bulunduran ton balığı konserveleri histamin varlığı yönünden incelenmiştir. Bu sayede konservelerin üretiminde kullanılan materyalin tazelik düzeyi ve avlanmayı takiben taşıma, muhafaza ve işleme aşamalarında soğuk zincir ve hijyenik tedbirlerin ne derece uygulandığına dair bilgi edinmek amaçlanmıştır. Histamin bir kez oluştuğundan sonra ısı uygulamaları ile yıkımlanmasının zor olduğu bilindiğinden, taze balıktan ziyade konservelerin analize alınması tercih edilmiştir. Elde edilen bulgular test edilen 80 örnekten yalnızca iki tanesinin histamin içerdiğini, ancak bunun da ülkemiz yasal limitlerinin altında kaldığını göstermiştir. Bu durum incelenen markalar ve dönem itibariyle ürünlerin histamin zehirlenmesi açısından tehlike oluşturmadığı ve genel olarak üretim koşullarının sağlıklı olduğuna işaret etmesiyle sevindirici bulunmuştur.

Ülkemiz ve dünyadan başka araştırmacılar da çeşitli su ürünlerindeki histamin oluşumu ve varlığına ışık tutmak adına çalışmalar yapmışlar ve oldukça geniş bir yelpazede sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışmaların ağırlıkla deniz ürünleri tüketiminin çok yaygın ve ürün çeşitliliğinin çok fazla olduğu Asya ülkelerinde yürütüldüğü dikkati çekmektedir.

Tsai ve ark. (2005), 2001'de Tayvan'da meydana gelen ve üç kişinin etkilendiği gıda zehirlenmesinin ardından, hastaların tükettikleri uskumru konservelerini analiz etmişler ve yüksek düzeyde histamin saptamışlardır. Bunun üzerine vakalar histamin zehirlenmesi olarak kayıtlara geçmiştir. Araştırmacılar bu olayın üzerine 6 farklı markaya ait 48 adet konserve balığı daha incelemişler ve bir ton ve bir de hamsi konservesinin FDA yasal limitlerini geçen seviyelerde histamin içerdiğini belirlemişlerdir.

Tsai ve ark. (2006), Güneydoğu Asya ülkelerinden ithal edilen ve Tayvan marketlerinde satılan fermente balıklarda başlattıkları araştırmada %92,6 örneğin içerdiği histaminin FDA limitlerini aştığını belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu sonuçları halk sağığı açısından bir tehlike olarak değerlendirmişler, skombroid zehirlenmeye yol açabileceği endişesi ile söz konusu fermente ürünleri riskli bulduklarını ifade etmişlerdir.

Tsai ve ark. (2007), Tayvan'da meydana gelen, birinde 59 diğesinde 43 kişinin hastalandığı, balık tüketimine bağılı iki gıda zehirlenmesi vakasının ardından inceleme başlatmışlar ve örneklerde, tehlike limiti olan 50 mg/100g'ı aşarak, 150 mg/100g'ın üzerinde histamin saptamışlardır. Hastalarda izlenen belirtiler ve balıklarda belirlenen biyojen aminlerden yola çıkarak, her iki vakada da durum histamin zehirlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Chen ve ark. (2008), Tayvan'da 7 kişiyi etkileyen ve ton balıklı mantı tüketimine bağılı olarak şekillenen zehirlenme vakasının ardından hem bu olaya karışan mantılarda hem de çevre satış yerlerinden alınan örneklerde inceleme yapmışlar ve izin verilen limitlerin çok üzerinde histamin varlığını ortaya koymuşlardır.

Chang ve ark. (2008), Tayvan'da, 43 kişinin etkilendiği, kılıçbalığı tüketimine bağlı toplu zehirlenme vakasında, olguya karışan balıklardan örnek olarak analiz etmişler ve izin verilen limitlerin çok üzerinde histamin varlığı ile karşılaşmışlardır.

Kung ve ark. (2009) Tayvan'da satışa sunulan ton balıklı sandviçlerden 43 adet toplayarak histamin ve histamin üreten bakteriler açısından analize almışlar ve sadece bir tanesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından belirlenen 5 mg/100g limitinin üzerinde histamin saptamışlardır, geri kalan örneklerin ise 3 mg/100'ın altında söz konusu biyojenik amini içerdiğini belirtmişlerdir.

Chen ve ark. (2010), Tayvan'da 347 kişiyi içine alan gıda zehirlenmesi olayında, kaynak rolündeki kurutulmuş balık örneklerini analiz ederek yüksek miktarda histamin saptamışlardır.

Huang ve ark. (2010), Tayvan Pengu Adaları'ndan topladıkları 46 adet kurutulmuş balık örneğinden %30,4'ünde FDA'nın skombroid balıklar için belirlemiş olduğu limit olan 5 mg/100g'ın üzerinde histamin varlığına rastlamışlardır.

Lin ve ark. (2012), Tayvan'da satışa sunulan tuzlanmış balıklardan örnek olarak test etmişler ve bunlardan %10,5'inin FDA limitlerinin üzerinde histamin bulundurduğunu belirlemişler ve bu durumu histamin oluşumuna yol açan halotolerant bakteri üremesine bağlamışlardır.

Lin ve ark. (2014), Tayvan'da satışa sunulan kurutulmuş balıklardan aldıkları örneklerin %23,4'ünde FDA limitlerinin üzerinde histamin bulunduğunu ve ürünlerin zehirlenme potansiyeli taşıması yönünden tehlikeli olduğunu rapor etmişlerdir.

Kung ve ark. (2009), Tayvan'da 30 adet kurutulmuş uçan balık örneğinde histamin ve histamin oluşumuna yol açan bakteri varlığını incelemişler, bunlardan 8'inin (%26,6) U.S. FDA tarafından skombroid balık ve/veya ürünleri için belirlenen 5mg/100g limitinin üstünde 4'ünün ise tehlike aksiyon düzeyi (tüketici sağlığı için tehlike oluşturan miktar) olan 50mg/100g'ın üzerinde histamin içerdiğini saptamışlardır. Yazarlar aynı zamanda histamin zehirlenmesinin belirtilerinin çok tipik özelliklere sahip olmadığını, çoğunlukla alerjik reaksiyonlar ile karıştırıldığını, bunun yanında sürveyans kayıtları bulunan ülkelerde dahi bildirilmesi zorunlu bir

hastalık olmadığını, tüm bu nedenlerle histamin zehirlenmesi vakalarının yeterince rapor edilmediğini belirtmişler, dolayısıyla bu hastalığa dair rastlanma sıklığının bilinenden daha yüksek olabileceğini ifade etmişlerdir.

Zhai ve ark. (2012), Güney Çin'de yaptıkları çalışmada 13 balık ve 49 balık ürününü biyojenik aminlerin varlığı yönünden incelemişler ve histamin tespit etseler de miktarların yasal limitleri aşmadığını ifade etmişlerdir. Ancak özellikle ürünlerde diğer biyojenik aminlerin oldukça yüksek seviyelere çıkmış olduğunu belirtmişlerdir.

Park ve ark. (2010), Kore'de satışa sunulan 300 balık ve 80 balık ürününü biyojenik amin varlığı yönünden test etmişler, balıkların %48,7'sinde, AB tarafından kabul edilen 100 mg/kg limitinden daha az düzeyde histamin saptamışlardır. Konserve balıklarda belirledikleri histamin seviyeleri de 5mg/kg'ın altında kalmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak örneklerin güvenli sınırlar içinde yer aldığını belirtmişlerdir.

Tao ve ark. (2011), Fiji, Almanya, Hollanda, Norveç, Tayland, Kamboçya, Filipinler, Japonya ve Çin orijinli 159 adet balık ve balık ürünü örneğini analize almışlar ve 35'inde (%21) histamin saptamışlar ve örneklerin %9'unda histamin miktarının 50 ppm yasal limitini aşmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Kuda ve ark. (2007), Japonya'da yaptıkları araştırmalarında, 10 adet balık nukazuke (tuzlanmış ve pirinç kepeği ile fermente edilmiş balık) örneğini incelemişler ve 2'sinin yüksek düzeyde histamin içerdiğini saptamışlardır.

Emborg ve ark. (2005), Hint Okyanusu'nda avlandıktan sonra Endonezya'da satışa sunulup sekiz kişinin tipik histamin zehirlenmesi belirtileri ile hastaneye başvurmasına yol açtığı düşünülen ve aynı hasattan Danimarka'ya ulaştırılan vakum paketlenip dondurulmuş ton balığı örneklerini incelemişler ve yüksek düzeyde histamin varlığına işaret etmişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda deneysel çalışma yaparak, vakum paketlenen balıkta soğukta muhafaza edilen ton balığının bu açıdan riskli olduğunu, bunun yerine modifiye atmosfer paketlenen balığın tercih edilmesi gerektiğini, MAP uygulansa bile raf ömrünün 2°C'de 14 gün ile sınırlanmasının uygun olacağını ifade etmişlerdir.

Yesudhason ve ark. (2013), Umman Sultanlığı'nda yürüttükleri çalışmalarında, taze, donmuş, konserve edilmiş ve donmuş olmak üzere 1133 adet balık örneğini incelemişler ve bunlardan %3,7'sinin FDA, %0,79'unun ise Avrupa Birliği limitlerinin üzerinde histamin içerdiğini gözlemişlerdir. Araştırmacılar elde ettikleri bulgular doğrultusunda genel bir değerlendirme ile deniz ürünlerinin avlanmayı takip eden aşamalarda kaliteli ürün üretimini destekler nitelikte uygulamalara yer verildiği, halk sağlığı açısından önemli bir tehlike bulunmadığı sonucuna varmışlardır.

Auerswald ve ark. (2005), Afrika'da meydana gelen skombroid deniz ürünü zehirlenme vakalarının ardından taze ve işlem görmüş su ürünlerinden örnek toplayarak analiz etmişler ve %6'sının yasal limit olan 50 ppm'in üzerinde histamin içerdiğini belirlemişlerdir.

Muscarella ve ark. (2013) Puglia (İtalya)'dan topladıkları 311 adet taze balık ve balık ürünü örneğini incelemişler, %5'i A.B. yasal limitlerinin üzerinde olmak üzere %58'inde 2,5mg/kg'dan fazla düzeyde histamin varlığını ortaya koymuşlardır. Kontaminasyonun özellikle kötü koşullarda satışa sunulan balıklarda dikkati çektiğini belirten araştırmacılar, konserve ton ve uskumruların hiçbirinde histamine rastlanmadığını, bu durumun iyi ve kaliteli üretime işaret ettiğini, dolayısıyla bu ürünlerin histamin yönünden halk sağlığını tehdit eden bir risk barındırmadığını ifade etmişlerdir.

Silva ve ark. (2011), Brezilya'da taze ve konserve edilerek satışa sunulan ton balıklarının analiz etmişler ve her iki grupta da yaklaşık %46 oranında histamin varlığına rastlamışlar, ancak miktarların yasaların izin verdiği limitleri geçmediğini, buradan hareketle kaliteli bir üretim ve doğru satış koşullarının yerine getirildiği izlenimini edindiklerini bildirmişlerdir.

Çoğunluğu Asya olmak üzere dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen araştırma verileri, özellikle uygun olmayan sıcaklıklarda uzun süreler bekletilen balıklar ve bunlardan hazırlanan ürünlerde histamin oluştuğunu ve bazı durumlarda bu miktarın yasal limitlerin üzerine çıkması ile insanlarda toksikasyon şekillendirdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Avlanma sonrası muhafaza koşulları ve uygulanan

işlemlerin hem balığın mikroflorasına hem de bağlantılı olarak histamin oluşumuna etkisi deneysel çalışmalarla da ispatlanmıştır.

Lin ve ark. (2012), ton balığı konservelerine *Raoultella ornithinolytica* inokule edilip çeşitli sıcaklıklarda muhafaza ederek histamin oluşumunu izlemişler ve konserve ton balığının bu anlamda iyi bir substrat olduğu, böyle kontaminasyon şekillendiğinde, histamin düzeyinin hızla tehlikeli seviyelere ulaşabileceği sonucuna varmışlardır.

Hu ve ark. (2012), 74 adet balık örneğinin muhafaza boyunca mikroflora ve biyojen amin (BA) düzeylerini takip etmişler ve dondurmanın BA oluşumunu etkin bir şekilde önlediğini ancak 4 ve 25°C'deki muhafazalarda BA'nın hızlı bir artışa geçtiğini, bu artışın mezofilik ve psikrofilik bakteri sayısındaki artış ile korelasyon halinde olduğunu ortaya koymuşlardır.

Ülkemizde de bu çerçevede çalışmalar yürütülmüş ve deniz ürünlerinin histamin yönünden tehlike yaratma potansiyeli değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Aksu ve ark. (2004), İstanbul'da yaptıkları çalışmada uskumru balıklarını analize almışlar ve örneklerin %32'sinde 20 ppm'den daha düşük, %42'sinde 20-50 ppm, %18'inde 51-100 ppm, %6'sında 101-200 ppm değerleri arasında histamin tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yalnızca bir örneğin Türk Gıda Kodeksi tarafından belirlenen maksimum limit olan 200 ppm'den daha yüksek (335,6 ppm) düzeyde histamin bulunduğunu, bu nedenle genel olarak incelenen örneklerdeki histamin düzeylerinin halk sağlığı açısından bir tehlike oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Duyar ve Ekici (2011), Van'daki marketlerde satışa sunulan konserve balıklardan örnek olarak biyojenik amin varlığı yönünden analiz etmişler ve hiçbir örnekteki histamin düzeyinin 50 mg/100 mg sınırını geçmediğini bildirmişlerdir.

Köse ve ark. (2011), balık ve balık ürünlerindeki histamin düzeyini belirlenmek için kullanılan çeşitli kalitatif ve kantitatif tekniklerin etkinliğini Avrupa Birliği tarafından kabul görmüş olan HPLC tekniği ile kıyaslamışlar ve en iyi ve güvenilir sonuçların Histamin Food EIA ticari test kitinin verdiğini rapor etmişlerdir.

Karsandı ve Bilgin (2016), Isparta'da yürüttükleri çalışmada inceledikleri sardalya konservelerinde ortalama 8 mg/100g seviyesinde histamin varlığını ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar saptadıkları biyojenik aminin düzeyini yorumlarken İngiltere'de belirlenen limitler açısından muhtemel toksik (5-20 mg/100 g), USFDA sınırlarında toksik (5 mg /100 g), Avrupa Birliği'nin limitleri yönünden ise güvenli (10 mg /100 g) şeklinde değerlendirme yapmışlardır.

Deniz ürünleri biyolojik, kimyasal ve fiziksel pek çok tehlikeye ev sahipliği yapabilir, bunlar içerisinde en sık karşılaşılanları biyojenik aminler, biyotoksinler, patojen bakteriler ve viruslar ile metallerdir. Histamin en önemli biyojenik aminler içerisinde değerlendirilir. Muhafaza şartları, pH, su aktivitesi, tuz konsantrasyonu, katkı maddeleri vb. pek çok parametre balığın mikroflora kompozisyonunu ve buna bağlı olarak oluşacak histamin düzeyini önemli ölçüde etkiler. Histaminin toksik olduğu seviyeleri söylemek oldukça zordur, çünkü kişiden kişiye değişen bireysel faktörler, ortaya çıkacak etkiler konusunda belirleyicidir. Ancak yukarıda sunulan bilgilerin de işaret ettiği üzere, bu biyojenik amin gerek taze gerekse işlem görmüş balıklarda, uygun olmayan koşullarda üretim söz konusu olduğunda, hemen herkes için tehlike yaratabilecek miktarlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle tüm üretim zincirinde iyi hijyen uygulamalarının gerçekleştirilmesi, işleme, dağıtım ve muhafaza sırasında sıcaklığa dikkat edilmesi gerekir. Her ne kadar bakteriyel üreme histamin oluşumunda etkili de olsa tamamen düzgün görünüş ve kokuya sahip, taze gibi görünen bir balıkta dahi toksik düzeylerde histamin bulunabileceği, bunun duyuşal olarak tüketici tarafından fark edilemeyeceği unutulmamalıdır. Bu tez çalışması sırasında elde edilen bulgular, ürünlerin halk sağlığı için bir tehdit oluşturmadığına işaret etmiş de olsa, düzenli taramaların yapılması, bu konuda daha çok çalışma yürütülmesi, istatistiksel kayıtların daha iyi tutulması, üreticinin hijyen uygulamaları konusunda bilgilendirilmesi, hem ülkemizdeki gerçek ve güncel durumun ortaya konması hem de potansiyel tehlikelerin önüne geçilmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

Aksu H, Çolak H, Vural A, Ergün Ö: Uskumru balıklarının (*Scomber scomber*) histamin düzeyleri üzerine bir araştırma. Gıda ve yem teknolojisi, 6: 21-25, 2004.

Atamanalp M, Kocaman EM, Dağdemir V: Farklı tip havuzların yavru alabalık yetiştiriciliğinde karlılık üzerine etkisinin ekonomik analizi. OMÜ Zir Fak Dergisi, 22 (1): 1-4, 2007.

Auerswald L, Morren C, Lopata AL: Histamine levels in seventeen species of fresh and processed South African seafood. Food Chemistry, 98: 231-239, 2005.

Bakar J, Yassoralipour A, Bakar FA, Rahman RA: Biogenic amine changes in barramundi (*Lates calcefer*) slices stored at 0°C and 4°C. Food Chemistry, 119: 467-470, 2010.

Chang SC, Kung HF, Chen HC, Lin CS, Tsai YH: Determination of histamine and bacterial isolation in swordfish fillets (*Xiphias gladius*) implicated in a food borne poisoning. Food Control, 19, 16-21, 2008.

Chen HC, Huang YR, Hsu HH, Lin CS, Chen WC, Lin CM, Tsai YH: Determination of histamine and biogenic amines in fish cubes (*Tetrapturus angustirostris*) implicated in a food-borne poisoning. Food Control, 21, 13-18, 2010.

Chen HC, Kung HF, Chen WC, Lin WF, Hwang DF, Lee YC, Tsai YH: Determination of histamine and histamine-forming bacteria in tuna dumpling implicated in a food-borne poisoning. Food Chemistry, 106, 612-618, 2008.

Çolak H, Aksu H: Gıdalarda biyojen aminlerin varlığı ve oluşumunu etkileyen faktörler. YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi, 13 (1-2): 35-40, 2002.

Demirkıran D: Balık ve balık ürünlerinde histamin düzeylerinin tespiti için O-Fitaldialdehit ve benzoil klorür türevlendirilmesi kullanılan yüksek performans sıvı kromatografisi metodlarının karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2013.

Duyar HA, Ekici K: Balık konservelerinde histamin ve pH düzeylerinin belirlenmesi üzerine bir çalışma. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 22 (2): 71-74, 2011.

Emborg J, Laursen BG, Dalgaard P: Significant histamine formation in tuna (*Thunnus albacares*) at 28 °C effect of vacuum- and modified atmosphere-packaging on psychrotolerant bacteria. International Journal of Food Microbiology, 101, 263- 279, 2005.

Fennema OR: Food Chemistry, (Ed. Fennema, OR), 254 - 257, University of Wisconsin, New York. 1996.

Francis G, Makkar HPS, Becker K: Antinutritional factors present in plant - derived alternate fish feed ingredients and their effects in fish. Aquaculture, 199; 197-227, 2001.

Gökhan EE: Elazığ ili alabalık yetiştiriciliğinde üretim ve pazarlamanın sürdürülebilirliği. Vet Hekim Der Derg, 81(2): 3-8, 2010.

Gökoğlu N, Varlık C: Sardalya konservelerinin histamin biyojen amin yönünden incelenmesi. Gıda. 5: 273-279. 1995.

Gülyavuz H, Ünlüsayın M: Su Ürünleri işleme teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi yayınları, s. 366, Isparta. 1999.

Güven S, Koç S: Ton konservelerinde histamin. Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi, 4: 43-48, 2003.

Hu Y, Huang Z, Li J, Yang H: Concentrations of biogenic amines in fish, squid and octopus and their changes during storage. Food Chemistry, 135, 2604-2611, 2012.

Huang YR, Liu KJ, Hsieh HS, Hsieh CH, Hwang DF, Tsai YH: Histamine level and histamine-forming bacteria in dried fish products sold in Penghu Island of Taiwan. Food Control, 21, 1234-1239, 2010.

Jaw YM, Chen YY, Lee YC, Lee PH, Jiang CM, Tsai YH: Histamine content and isolation of histamine-forming bacteria in fish meal and fish soluble concentrate. Fish Sci, 78: 155-162, 2012.

Karakaş HH, Türkoğlu H: Su ürünlerinin Dünyada ve Türkiye'deki durumu. Harran Üniv Ziraat Fak Derg, 9 (3): 21-28, 2005.

Karataş M: Almus baraj gölünde yaşayan tatlı su kefali (*Leiciscus cephalus*) ve bıyıklı balığın (*Barbus plebejus*) üreme özellikleri ile et verimlerinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Erzurum, 1995.

Karaton N: Tatlı su kefali (*Squalius cephalus*)'nin et verimi ve kimyasal bileşimi. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2008.

Karsandı A, Bilgin Ş: Satışa sunulan bazı su ürünlerinin biyojen amin düzeylerinin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 12 (2), 119-127, 2016.

Kelly JW: Comprehensive natural products chemistry. Elsevier, 429, Oxford, 1999.

Kim SH, Ben-Gigirey B, Barros-Velazquez J, Price RJ, An H: Histamine and biogenic amine production by morganella morganii isolated from temperature-abused albacore. Journal of Food Protection, 63 (2): 244-251, 2000.

Kimura B, Konagaya Y, Fujii T: Histamine formation by Tetragenococcus muriaticus, a halophilic lactic acid bacterium isolated from fish sauce. International Journal of Food Microbiology, 70: 71-77, 2001.

Klongnganchui K, Muangthai P: Simultaneous analysis of taurine and histamine in fishes samples. International Journal of Advances in Science Engineering and Technology, (3): 148-150, 2016.

Knobe KE, Sloan-Gardner TS, Stafford RJ: Histamine fishpoisoning in Australia, 2001 to 2013. CDI, 28 (4): 285-293, 2014.

Köse S, Kaklıkkaya N, Koral S, Tufan B, Buruk KC, Aydın F: Commercial test kits and the determination of histamine in traditional (ethnic) fish products-evaluation against an EU accepted HPLC method. Food Chemistry, 125, 1490-1497, 2011.

Krizek M, Vacha F, Vejsada P, Pelikanova T: Formation of biogenic amines in fillets and minced flesh of three freshwater fish species stored at 3 °C and 15 °C. Acta Vet Brno, 80: 365-372, 2011.

Kuda T, Mihara T, Yano T: Detection of histamine and histamine-related bacteria in Wsh-nukazuke, a salted and fermented Wsh with rice-bran, by simple colorimetric microplate assay. Food Control, 18, 677-681, 2007.

Kung HF, Wang TY, Huang YR, Lin CS, Wua WS, Lin CM, Tsai YH: Isolation and identification of histamine-forming bacteria in tuna sandwiches. Food Control, 20, 1013-1017, 2009.

Leszczynska J, Wiedlocha M, Pytasz U: The histamine content in some samples of food products. Czech J Food Sci, 22 (3): 81-86: 2004.

Lin CM, Kung HF, Huang YL, Huang CY, Su YC, Tsai YH: Histamine production by *Raoultella ornithinolytica* in canned tuna meat at various storage temperatures. Food Control, 25, 723-727, 2012.

Lin CS, Liu FL, Lee YC, Hwang CC, Tsai YH: Histamine contents of salted seafood products in Taiwan and isolation of halotolerant histamine-forming bacteria. Food Chemistry, 131, 574-579, 2012.

Lin CS, Tsai HC, Lin CM, Huang CY, Kung HF, Tsai YH: Histamine content and histamine-forming bacteria in mahi-mahi (*Coryphaena hippurus*) fillets and dried products. Food Control, 42, 165-171, 2014.

Masson F, Lebert A, Talon R, Montel MC: Effects of physico-chemical factors influencing tyramine production by *Carnobacterium divergens*. J App Microbiol, 83: 36-42, 1997.

Mater S, Bayhan B, Atabey Ş: Scombroid Balık Zehirlenmesi. EÜ Su Ürünleri Dergisi, 18 (1-2): 293-299, 2001.

Meriç İ: Balık unu yerine değişen oranlarda ayçiçeği tohumu küspesi ile beslenen sazan balıklarında (*Cyprinus carpio L. 1758*) dondurarak depolamanın et bileşimi ve yağ asitleri profiline etkileri. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2010.

Mol S: Balık yağı tüketimi ve insan sağlığı üzerine etkileri. Journal of Fisheries Sciences, 2 (4); 601-607, 2008.

Muscarella M, Magro SL, Campaniello M, Armentano A, Stacchini P: Survey of histamine levels in fresh fish and fish products collected in Puglia (Italy) by ELISA and HPLC with fluorimetric detection. Food Control, 31, 211-217, 2013.

Özby-Doğu S, Sarıçoban C: Balık ve balık ürünlerinde biyojen aminler ve önemi. KSÜ Doğa Bil Derg, 18(3), 19-28, 2015.

Özoğul F, Küley E, Özoğul Y: Balık ve balık ürünlerinde oluşan biyojenik aminler. EÜ Su Ürünleri Dergisi, 21 (3,4): 375-381, 2004.

Park JS, Lee CH, Kwon EY, Lee HJ, Kim JY, Kim SH: Monitoring the contents of biogenic amines in fish and fish products consumed in Korea. Food Control, 21, 1219-1226, 2010.

Rodtonga S, Nawongb S, Yongsawatdigulb J: Histamine accumulation and histamine-forming bacteria in Indian anchovy (*Stolephorus indicus*). Food Microbiology, 22: 475-482, 2005.

Shalaby AR: Significance of biogenic amines to food safety and human health. Food Resaerch Internatinal, 29 (7): 675-690, 1996.

Silva TM, Sabaini PS, Evangelista WP, Gloria MBA: Occurrence of histamine in Brazilian fresh and canned tuna. Food Control, 22, 323-327, 2011.

Tao Z, Sato M, Zhang H, Yamaguchi T, Nakano T: A survey of histamine content in seafood sold in markets of nine countries. *Food Control*, 22, 430-432, 2011.

Tsai YH, Hsieh HS, Chen HC, Cheng SH, Chai TJ, Hwang DF: Histamine level and species identification of billfish meats implicated in two food-borne poisonings. *Food Chemistry*, 104, 1366-1371, 2007.

Tsai YH, Kung HF, Lee TM, Chen HC, Chou SS, Wei CI, Hwang DF: Determination of histamine in canned mackerel implicated in a food borne poisoning. *Food Control*, 16, 579-585, 2005.

Tsai YH, Kung HF, Lee TM, Lin GT, Hwang DF: Histamine-related hygienic qualities and bacteria found in popular commercial scombroid fish fillets in Taiwan. *Journal of Food Protection*, 67 (2): 407-412, 2004.

Tsai YH, Lin CY, Chien LT, Lee TM, Wei CI, Hwang DF: Histamine contents of fermented fish products in Taiwan and isolation of histamine-forming bacteria. *Food Chemistry*, 98, 64-70, 2006.

Turan D, Fidancı UR: Balık ve balık ürünlerinde histamin düzeylerinin tespiti için o-fitaldialdehit ve benzoil klorür türevlendirmesi kullanılan yüksek performans sıvı kromatografisi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 63, 93-101, 2016.

Turan H: Farklı tuzlama yöntemlerinin değişik balıklarda kalite ve saklama süresine etkileri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Sinop*, 1996.

Türk N, Yabancı M: Balık, balıkçılık ürünleri ve insan sağlığı. I. Türkiye Zoonotik Hastalıkları Sempozyumu, 14-15 Kasım 2006, 151-161, Ankara. 2006.

Varlık C, Erkan N, Özden Ö, Mol S, Baygar T: Su ürünleri işleme teknolojisi. *İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4465, Su Ürünleri Fakültesi No:7 s. 491, İstanbul*. 2004.

Varlık H, Berker A: Gıda intoksikasyonlarında histamin ve tiriaminin önemi. *J Fac Vet Med*. 20: 97-102, 2001.

Visciano P, Campana G, Annunziata L, Vergara A, Ianieri A: Effect of storage temperature on histamine formation in sardina pilchardus and engraulis encrasicolus after catch. *Journal of Food Biochemistry*, 31: 577-588, 2007.

Yayla D: Çıldır gölündeki sazan (*Cyprinus carpio Linnaeus, 1758*), karabalık-siraz (*Capoeta capoeta Güldenstadt, 1773*) ve tatlısu kefali (*Squalius turcicus De Filippi, 1865*) türlerinin bazı fenotipik özellikleri. *Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kars*, 2014.

Yerlikaya P, Gökoğlu N: Gıdalarda biyojen aminler ve önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 6 (12): 24-30, 2002.

Yesudhasan P, Al-Zidjali M, Al-Zidjali A, Al-Busaidi M, Al-Waili A, Al-Mazrooei N, Al-Habsi S: Histamine levels in commercially important fresh and processed fish of Oman with reference to international standards. *Food Chemistry*, 140, 777-783, 2013.

Zhai H, Yang X, Li L, Xia G, Cen J, Huang H, Hao S: Biogenic amines in commercial fish and fish products sold in southern China. *Food Control*, 25 303-308, 2012.

Zou Y, Hou Y: Histamine production by *Enterobacter aerogenes* in chub mackerel (*Scomber japonicus*) at various storage temperatures. *Food Sci Technol Campinas*, 37 (1): 76-79, 2017.

7. ÖZGEÇMİŞ

Ankara, 1984 doğumlu olan Damla YAYLA, ilk ve orta öğrenimini Ankara’da tamamladıktan sonra 2003 yılında Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesini kazandı ve 2007 yılında buradan mezun oldu. Daha sonra 2014 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Zootekni Anabilim Dalında yüksek lisans yaptı. Evli olan YAYLA iki kız çocuğu annesidir. Yabancı dili İngilizcedir.