

**REVIEW ARTIKEL : ENZIM L-HISTIDIN DEKARBOKSILASE DAN MEKANISME PENGHAMBATAN**

**ARTICLE REVIEW : THE ENZYME L-HISTIDINE DECARBOXYLASE AND INHIBITION MECHANISM**

*Desty Akirthasary*

*Departement of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences*

*Universitas Negeri Surabaya*

*Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761*

\*Corresponding author, e-mail : [akirthasarydesty@gmail.com](mailto:akirthasarydesty@gmail.com)

**Abstrak.** Enzim L-Histidin dekarboksilase merupakan suatu enzim yang digunakan untuk mengkatalis histidin dalam membentuk histamin. Enzim L-Histidin dekarboksilase dapat dimanfaatkan sebagai antialergi, antihistamin serta menjadi komponen dalam memahami mekanisme histamin. Enzim L-histidin dekarboksilase dapat diperoleh dari asam amino yang ada didalam daging, keju dan ikan. Namun sumber utama yaitu ikan busuk disebabkan aktivitas mikroba diatas 4°C dengan waktu cukup lama, kemudian enzim L-Histidin dekarboksilase yang ada dalam ikan akan disintesis menghasilkan histamin. Enzim L-Histidin dekarboksilase terdapat dalam bakteri mesofilik yang tumbuh pada suhu 30°C-37°C. Bakteri tersebut antara lain *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Vibrio alginolyticus*, dan *Proteus sp* yang dapat memberikan pengaruh negatif terhadap kesehatan antara lain diare akibat keracunan, sakit kepala, hipotensi, pruritus dan tubuh akan terlihat memerah. Sehingga diperlukan adanya penghambatan aktivitas enzim L-Histidin dekarboksilase. Penghambatan dapat dilakukan untuk mengontrol terbentuknya histamin dengan cara penambahan senyawa yang akan merusak dinding sel suatu bakteri yang mengakibatkan terhentinya fungsi kerja enzim tersebut. Senyawa penghambat yang dapat digunakan dapat berupa senyawa kimiawi seperti asam benzoat atau dapat juga menggunakan senyawa alami yang memiliki kandungan flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin yang akan mencegah pertumbuhan bakteri. Senyawa penghambat tersebut banyak ditemukan pada Teh Hijau, asam jawa, bawang merah atau tanaman rempah lainnya.

**Kata Kunci :** Enzim L-Histidin dekarboksilase, Histidin, Histamin,

**Abstract.** The enzyme L-Histidine decarboxylase is an enzyme used to catalyze histidine to form histamine. The enzyme L-Histidine decarboxylase can be used as anti allergy, antihistamine and a component in understanding the mechanism of histamine. The enzyme L-histidine decarboxylase can be obtained from amino acids present in meat, cheese and fish. However, the main source is rotten fish due to microbial activity above 4°C for a long time, then the L-Histidine decarboxylase enzyme in fish will be synthesized to produce histamine. L-Histidine decarboxylase enzyme is present in mesophilic bacteria that grow at temperatures of 30°C-37°C. These bacteria include *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Vibrio alginolyticus*, and *Proteus sp* which can have negative effects on health, including diarrhea due to poisoning, headaches, hypotension, pruritus and the body looks red. So that it is necessary to inhibit the activity of the enzyme L-Histidine decarboxylase. Inhibition can be done to control the formation of histamine by adding compounds that will damage the cell wall of a bacteria which results in the cessation of the enzyme function. Inhibition compounds that can be used can be chemical compounds such as benzoic acid or you can also use natural compounds that contain flavonoids, saponins, terpenoids, and tannins that will prevent bacterial growth. These inhibiting compounds are found in green tea, tamarind, onions or other spices.

**Keyword :** Decarboxylated L-Histidine Enzymes, Histidin, Histamine.

## PENDAHULUAN

Histidin merupakan asam amino standart di dalam protein yang memiliki pKa sekitar 6 [1]. Asam amino histidin terdapat pada ikan yang merupakan komponen utama dari *buffer* non karbonat yang akan melindungi ikan dari perubahan pH [2]. Histidin juga merupakan sumber terbentuknya histamin yang dikatalis oleh enzim dekarboksilase eksogenus yang dihasilkan oleh mikroba pada ikan [3].

Histamin merupakan suatu amin yang relative sederhana, heterosiklik primer aktif pada fase *post mortem* daging ikan dalam family Scombroid maupun non-Scombroid yang memiliki kandungan Histidin bebas [4]. Perombakan Histidin ini dapat memberikan pengaruh negatif terhadap kesehatan yaitu keracunan yang menyebabkan diare, sakit kepala, hipotensi, pruritus (penyakit gatal yang meliputi seluruh tubuh atau sebagian tubuh) dan tubuh akan memerah [5]. Keadaan tersebut dapat terjadi pada saat seseorang mengkonsumsi makanan yang mengandung Histamin dan akan diperparah apabila seseorang mengalami alergi. Dalam mengatasi hal tersebut dapat dilakukan dengan melakukan penghambatan pada pembentukan histamine atau pada enzim histidine dekarboksilase. Penghambatan enzim Histidin dekarboksilase dilakukan untuk mengontrol terbentuknya Histamine. Apabila telah terbentuk Histamine, maka akan sulit untuk dihilangkan baik pada suhu yang tinggi maupun suhu rendah [6]. Secara umum proses penghambatan dapat dilakukan dengan menambahkan suatu inhibitor.

Beberapa penelitian terkait penghambatan enzim tersebut telah banyak dilakukan oleh peneliti seperti dalam penelitian tentang penghambatan enzim L-histidin dekarboksilase menggunakan asam benzoat yang diproduksi dari isolate A4 (*enterobacter sp*) dengan asam benzoat pada konsentrasi 10, 15, 20, 25, dan 30 mM mampu menghambat aktivitas enzim L-histidin dekarboksilase dengan penghambatan tertinggi mencapai 15 mM aktivitas sebesar 0,17 U [7]. Selain asam benzoat, dapat juga digunakan bahan alami seperti teh hijau untuk menghambat enzim histidin dekarboksilase, atau dengan menambahkan senyawa yang

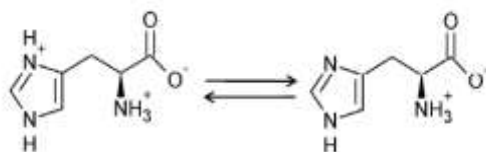
mengandung kuersetin [9]. Penelitian Nita et al (2016) menunjukkan bahwa ikan tongkol yang direndam dengan teh hijau pada konsentrasi 2 dan 4 % selama 30 menit memiliki hasil nilai kadar histamin yang rendah akibat penambahan konsentrasi teh hijau sebagai penghambat alami [49].

Kuersetin tersebar luas didalam tanaman yang memiliki sifat antibakteri terhadap bakteri penghasil histidin dekarboksilase dan Histamine. Beberapa jenis tanaman yang mengandung kuersetin diketahui dapat menghambat bakteri penghasil Histamine diantaranya adalah tanaman bawang merah yang digunakan sebagai penghambat Histamine pada tuna loin. Pada perlakuan lama penyimpanan 12 sampai 36 jam dengan penambahan bawang merah konsentrasi 1,5 – 2,5 % , Perbedaan konsentrasi serta lama penyimpanan tersebut menunjukkan perbedaan yang berpengaruh secara nyata, dimana konsentrasi 2,5% pada penyimpanan 12 jam menunjukkan penghambatan pembentukan histamin yang efektif [8]. Ada beberapa contoh senyawa kuersetin yang ada dalam tumbuhan juga digunakan dalam proses penghambatan pembentukan histamin antara lain asam jawa yang diduga dapat menghambat kandungan Histamine pada ikan komu dengan lama perendaman 10-50 menit dengan konsentrasi asam jawa 5-20 %. Perendaman yang lama dalam asam jawa menunjukkan larutan asam jawa bekerja sangat efektif [10], kemudian untuk daun kelor yang diekstrak menggunakan larutan etanol juga memiliki potensi dalam penghambatan Histamine pada ikan lemuru dengan variasi konsentrasi ekstrak daun kelor (7%, 8%, 9%) yang diberikan dalam perendaman ikan lemuru dengan variasi lama perendaman yaitu 0 - 90 menit terjadi penurunan kadar Histamine setelah perendaman 30 menit [11]. Selain penghambatan dari bahan alam, enzim histidine dekarboksilase juga dapat dihambat secara kimiawi yaitu dengan menambahkan senyawa benzoat serta beberapa turunan asam benzoat seperti 4-chlorobenzoic acid dan p-chlorobenzoic acid (NSC 8444) atau 4-aminobenzoic acid atau p-aminobenzoic acid (NSC 7627) [5].

## 1. Histidin

Histidin merupakan bagian dari asam amino heterosiklik, glikogenik yang memiliki sifat basa, termasuk asam amino esensial dan polar. Histidin merupakan senyawa yang terbentuk sebagai perangsang nafsu makan pada ikan [12].

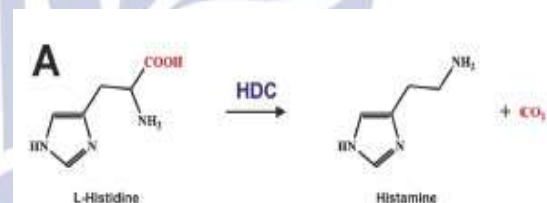
Histidin dapat ditemukan dalam daging dan ikan merah. Kandungan histidin dalam ikan sangat beragam tergantung dari spesies ikan. Disebutkan bahwa yang tergabung dalam kelompok spesies otot gelap mempunyai kandungan histidine yang tinggi. Histidin memiliki efek fisiologis yang tergolong dalam spesies tubuh pada manusia, sehingga pada spesies tersebut histidin terbagi dalam berbagai struktur antara lain yaitu L-Histidin bebas, N (*alpha*)-acetylhistidine (NAH), protein yang memiliki kandungan histidin serta peptide yang memiliki kandungan histidin [13]. Dalam dua puluh asam amino, gugus samping imidazole yang ada dalam histidin memiliki jumlah pKa sekitar 6 yang berarti bahwa jika terjadi perubahan sedikit saja pada pH sel maka akan mengubah muatannya, kemudian juga memungkinkan akan terjadi pergantian dalam terprotonasi dengan keadaan tidak terprotonasi seperti pada kondisi fisiologis sesuai Gambar 1 [1].



Gambar 1. Struktur L-Histidin [1].

Kelompok imidazol tidak terprotonasi antara lain yaitu nukleofilik yang dapat bertindak sebagai basa umum (contoh : triad katalitik, di mana N dasar akan mengabstraksi proton dari Ser (Serin), Thr (Treonin) atau residu Cys (Sistein)), sedangkan untuk terprotonasi adalah asam umum. Kemudian untuk kelompok imidazole yang tidak terprotonasi memiliki peran sebagai nukleofil dalam mentransfer fosforil dan terjadi koordinasi ion logam dalam metaloprotein [14] [15].

Histidine dapat dimetilasi dengan baik yaitu 1-metil atau 3-metil histidin atau dapat dikonversi menjadi asam imidazole-piruvat dengan transaminase yang dapat menghasilkan asam imidazole-laktat dengan cara reduksi. Histidin dapat dikondensasikan dengan  $\beta$ -alanine yang akan membentuk carnosine dan anserine yang terlibat dalam perlindungan terhadap stress oksidatif yang mengacu pada kondisi yang tidak seimbang antara produksi spesies aktif dan keberadaan antioksidan. Kemudian histidin juga dapat dikondensasi dengan dekarboksilase yang membentuk histamin atau dapat mengalami degradasi irreversible. Untuk deaminasi non-oksidatif yang irreversible akan membentuk asam transurocanic dan amino oleh histidin ammonia-lyase yang disebut histidase sebagai enzim sitoplasma [16]. Dalam melakukan ini perlu penghilangan gugus  $\alpha$ -amino L-histidin [17] yang merupakan langkah utama dilakukan dalam degradasi histidin dalam mamalia dan bakteri [12]. Histidin dapat membentuk Histamin dengan bantuan oleh enzim histidin dekarboksilasi seperti pada Gambar 2 [18].



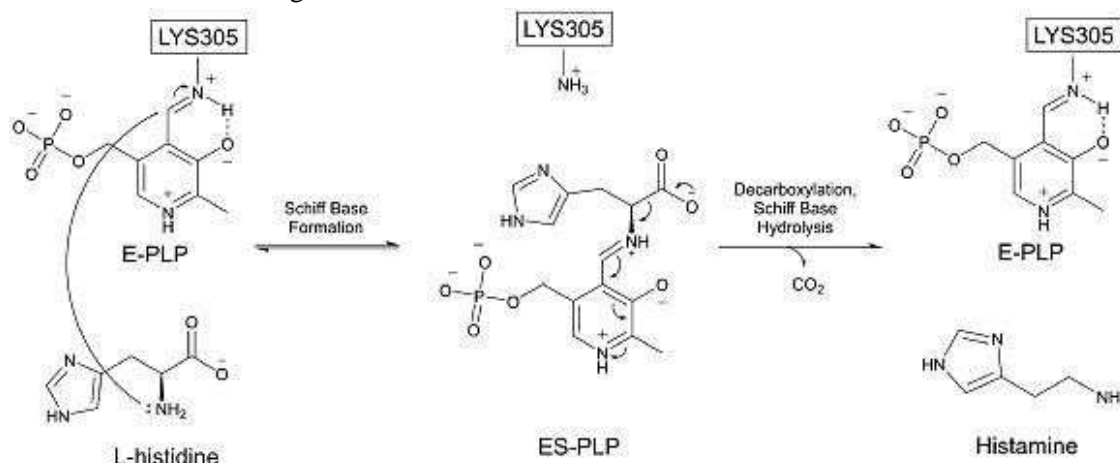
Gambar 2. Pembentukan Histamine dari L-Histidin dengan reaksi katalis enzim histidin dekarboksilase (HDC) [18]

## 2. Enzim L-Histidin Dekarboksilase (HDC)

Enzim L-histidin dekarboksilasi merupakan enzim yang memiliki peran untuk mengatalisis dekarboksilasi Histidin menjadi Histamine. Enzim ini di dapat dalam suatu bakteri penghasil Histamine, yang merupakan anggota jalur sintesis Histamine yang dapat menghasilkan Histamine dalam reaksi satu langkah. Menurut Shahid, Mohammad [34] enzim L-Histidin dekarboksilasi merupakan sumber utama Histamine pada mamalia dan eukariota. Dalam melakukan mekanisme membentuk histamin, enzim ini menggunakan kofaktor pyridoxal 5'fosfat (PLP) [35]. Dalam penggunaan kofaktor PLP akan terikat dalam

basis Schiff ke lisin 305 [36], Histidin akan memulai reaksi dengan memindahkan Lisin 305 dengan aldimin, kemudian gugus karboksil akan meninggalkan substrat, akan membentuk karbon dioksida dengan membutuhkan energy aktivasi 17,6 kkal/ mol. Setelah dekarboksilasi berlangsung, zat diantara PLP akan dilindungi oleh tirosin 334

dari sub unit kedua. (Zat diantara lain adalah fitur umum dari semua dekarboksilase yang bergantung pada PLP) Terbentuk protonasi pemborosan katadimediati oleh molekul air yang berlangsung sangat cepat. Kemudian, PLP membentuk kembali basis Schiff di lysine 305 kemudian Histamine di lepaskan. Gambar 3 [36].



Gambar 3. Mekanisme dekarboksilasi histidin oleh HDC menggunakan co-factor PLP [36]

Enzim Histidin dekarboksilase dapat dihasilkan dari beberapa sumber yaitu asam amino yang ada dalam daging, keju, maupun ikan. Sumber enzim Histidin dekarboksilase lebih banyak terdapat pada ikan khususnya pada ikan yang busuk. Ikan busuk tersebut terdapat bakteri yang akan menghasilkan enzim histidin dekarboksilase. Menurut penelitian mengenai bakteri penghasil Histamine termasuk bakteri mesofilik yaitu bakteri yang tumbuh optimum pada suhu 30-37° C [29] Di antara jenis bakteri tersebut antara lain *Morganella morgani*, *Klebsiella pneumonia*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Vibrio alginolyticus*, dan *Proteus sp* [17].

Enzim Histidin dekarboksilase memiliki manfaat antara lain enzim digunakan dalam mempelajari efek anti alergi dari berbagai senyawa isolate ataupun ekstrak dari tanaman

### 3. Histamine

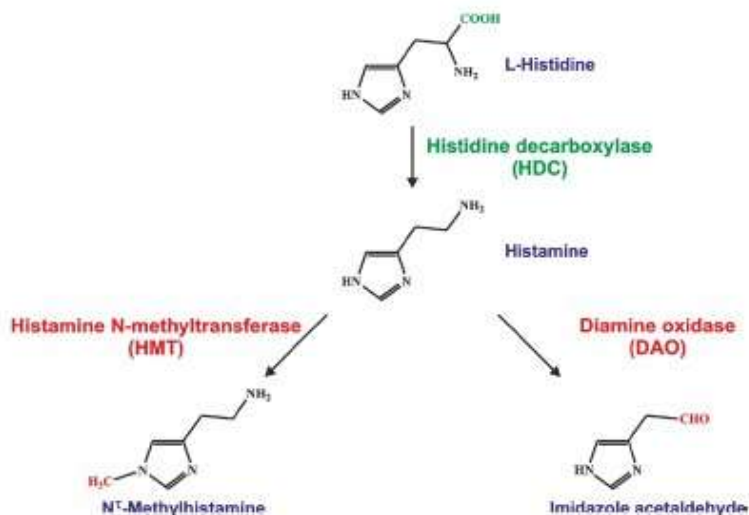
Histamine merupakan mediator yang penting terjadi dalam proses biologis dalam peradangan, sekresi asam lambung, neuromodulasi dan regulasi pada fungsi kekebalan tubuh [18]. Histamin ditemukan

herbal. Di mana kemampuan penghambatan enzim histidin dekarboksilase dalam memproduksi Histamine menjadi salah satu indicator dalam penentuan sifat anti alergi. Salah satu contoh yaitu Pinocembrin yang ditemukan dai propolis mampu menghambat produksi enzim histidin dekarboksilase yang baik kemudian akan dapat digunakan dalam pengembangan obat anti alergi alami [38]. HDC juga memiliki manfaat dalam mempelajari efek antihistamin dari berbagai senyawa isolate atau dalam ekstrak dari tanaman herbal sehingga dapat digunakan dalam pembuatan obat antihistamin. HDC menjadi komponen utama dalam memahami mekanisme pembentukan Histamine pada produk perikanan, keju, anggur serta produk fermentasi lainnya serta dapat digunakan untuk menghindari keracunan makanan akibat Histamine [39], [40].

pertama kali oleh Sir Henry Dale pada tahun 1910 [19] bahwa Histamine dapat memicu triple-response antara lain *eritema* (kulit kemerahan), *urtika* (gatal-gatal/biduran), dan sebagai mediator reaksi *anafilaksis* serta memberi efek rasa gatal [19] [20]. Histamin

terdapat di vesikel intraseluler yang dikemas di dalam sel, apabila histamin tersebut dilepas akan mendapatkan rangsangan sehingga akan menimbulkan efek yang membahayakan. Kemudian histamin dihasilkan oleh sel, antara lain sel mast, basophil, platelets, neuron, histaminergik, dan sel enterokromafin. Sistem

kerja histamin berikatan dengan reseptornya. Ada 4 sub tipe reseptor Histamine antara lain H1R, H2R, H3R, H4R yang ada di dalam jaringan target. Kemudian akan menyebabkan kontraksi sel otot polos jika Histamin dan reseptornya saling berikatan [21] [22].



Gambar 4. Pembentukan Histamin dan inaktif histamin[18].

Histamine dibentuk oleh dekarboksilase L-Histidin, dikatalisis oleh histidin dekarboksilasi (HDC), dan dapat dinonaktifkan dengan metilasi cincin imidazole, dikatalis oleh Histamine N-metil transferase (HMT) atau deaminasi oksidatif dari gugus asam amino primer, dan diamina oksidasi (DAO) Gambar 4[18]. Kemudian inaktif histamin terjadi dalam mamalia dan produk inaktivasi Histamin primer yang tidak aktif di reseptor Histamin, akan dimetabolisme lebih lanjut untuk mendapatkan transportasi dan sekresi. Metabolism histamin terbentuk diawal periode Schayer (1956) yang dipelajari sangat luas di dalam tubuh, histamin dibentuk dari 1-histidin oleh enzim histidin dekarboksilase dan inhibitor spesifiknya adalah enzim seperti  $\alpha$ -fluoromethyl histamin. Histamin memiliki dua jalur katabolisme yaitu diamina oksidase dan histamin metil transferase [18].

Pembentukan Histamin dapat dikatalisis oleh enzim L-Histidin dekarboksilase Pada ikan yang membusuk disebabkan aktivitas mikroba didalam ikan terdapat enzim yang dapat menghasilkan senyawa biogenik amin yang dapat dibentuk dalam proses dekarboksilase asam amino bebas. Senyawa

biogenik amin disebut dengan Histamine [23]. Senyawa Histamine terbentuk dikarenakan adanya suatu perombakan histidin menjadi Histamine oleh enzim histidin dekarboksilase [11].

Proses pembentukan Histamine dimulai dari ikan yang mati dan juga pada ikan yang dibekukan dalam suhu diatas 4°C dengan waktu yang lama [24], kemudian enzim Histidin dekarboksilase yang ada dalam ikan akan disintesis dan menghasilkan Histamine [25]. Selain itu, pada Gambar 2. Pembentukan Histamine berdasarkan reaksi katalis yang dilakukan oleh enzim histidin dekarboksilase menyatakan bahwa Histamine terbentuk akibat sintesis oleh dekarboksilase asam amino L-Histidin secara enzimatik didalam bakteri gram positif yang menggunakan katalis reaksi enzim yang mengandung pyruvoyl [26] , [27] sedangkan pada bakteri Gram negative dan Metazoa termasuk manusia, reaksi katalis enzim histidin dekarboksilase (HDC) dibantu oleh kofaktor pyridoxal 5-fosfat (PLP) [18]. Asam amino yang ada didalam histidin akan masuk didalam tubuh dari makanan yang mengandung protein. Kemudian dikatalisis menggunakan enzim histidin dekarboksilase menjadi Histamine [28]. Pembentukan

Histamine dalam ikan dapat dipengaruhi oleh aktivitas enzim L-Histidin dekarboksilase [31]. Mekanisme pembentukan Histamine di dalam ikan berupa autolysis serta aktivitas mikroba, namun banyak penelitian yang menyatakan Histamine akan terbentuk berdasarkan aktivitas mikroba [30].

Jenis ikan yang memiliki kandungan histidin tinggi yaitu makarel, tuna, sarden dan spesies lain yang menyebabkan keracunan [31] dan hanya ikan yang mengandung histidin bebas diatas 100mg/100 g yang mampu menghasilkan histamin [31]. Bagian ikan yang dapat membentuk Histamine lebih banyak terdapat dalam bagian punggung ikan, yang telah dilakukan penelitian di aplikasikan menggunakan ikan tuna mata besar kemudian dianalisis menggunakan metode spektrofotometri selama penyimpanan 9 hari pada suhu *chilling* < 4°C yang dilakukan kadar histamin daging bagian perut (59,73 ppm), punggung (131,10 ppm) dan ekor (96,04 ppm) mengalami perbedaan [32].

Adapun faktor-faktor yang dapat mempengaruhi dalam proses pembentukan Histamine antara lain waktu, suhu, jenis bahan baku, dan banyaknya suatu bakteri penghasil Histamine di dalam ikan [32]. Menurut Du *et al* [34] dalam [32] menyatakan bahwa dengan suhu 4°C dengan lama penyimpanan 9 hari sudah dapat membentuk Histamine sebanyak 68,8 ppm dalam log ALT ( perhitungan jumlah koloni )mendekati 7,5 CFU/g dan log BPH 5,2 CFU/g. jadi, dalam penyimpanan suhu yang rendah tidak dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang memiliki aktivitas histidin dekarboksilase.

#### 4. inhibisi enzim Histidin dekarboksilase.

Histamine dapat menimbulkan keracunan tubuh manusia jika mengkonsumsi dalam jumlah yang lebih. Keracunan ini akan

menimbulkan gejala seperti terasa pusing, perut akan mual-mual, badan akan gatal-gatal, tenggorokan akan terasa kehausan, dan denyut jantung akan terpacu cepat [10]. Maka perlu adanya penghambatan aktivitas enzim histidin dekarboksilase. Penghambatan dapat dilakukan dengan menambahkan suatu yang mengandung senyawa yang akan merusak dinding sel suatu bakteri yang akan mengakibatkan terhentinya fungsi kerja enzim katalisator [41].

Menurut penelitian tentang mekanisme penghambatan yang dilakukan menggunakan inhibitor alami berupa ekstrak belimbing wuluh yang memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin yang akan mencegah pertumbuhan bakteri [30]. Adanya senyawa tersebut, maka perombakan protein dan lemak oleh bakteri dapat dikendalikan sehingga mengakibatkan pembusukan pada ikan yang akan meningkatkan nilai kadar Histamine terhambat. Salah satunya adalah senyawa tannin yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Bacillus stearothermophilus* melalui mekanisme perubahan permeabilitas membrane sitoplasma. Selain itu, menurut penelitian tentang tannin mampu menghambat pertumbuhan *E. coli* dan *S. aureus*. Sehingga tannin mampu menghambat peningkatan Histamine. Karena Histamine yang terbentuk dari hasil perombakan enzim dekarboksilase dihasilkan bakteri [43].

Telah dilakukan beberapa penelitian dalam melakukan penghambatan suatu enzim histidin dekarboksilase dari bakteri penghasil Histamine yang diperoleh dari tanaman rempah-rempah maupun tanaman yang mempunyai kandungan senyawa kuersetin tinggi dan disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Daftar penghambatan enzim Histidin dekarboksilase penghasil Histamine

Konsentrasi [%]	Jenis penghambat	Aplikasi penghambatan	Waktu (menit)	Kadar Histamine yang dihambat [mg/100g]	Referensi
75	Sari Umbi Bawang Merah	Ikan Kembung	2160	96, 16	[44]
2,5	NaCl	Ikan Komu	-	24, 88	[45]

	NaCl ( direbus)			21,11	
1,5	Senyawa Quersetin	Daging Ikan Tongkol	720	$3,635 \pm 0,580$	[9]
2,5	Sari bawang merah	Ikan Loin Madidihang	720	$3,0767 \pm 0,04978$	[8]
10				2,33	
15	Daun Kelor	Ikan Lemuru	90	1,33	[11]
20	Asam Jawa	Ikan Komu	50	8,0396	[10]
10	Belimbing wuluh	Ikan Cakalang	2880	33,02 – 48,58	[30]
1	Ektrak etil asetat Daun Jatropha	Ikan Tuna Frigate	300	11,07	[7]
25	Asam cuka	Ikan Komu	10	18,6336	[46]
4	Teh Hijau	Ikan Tongkol	2880	21,3	[49]
6,8	Ekstrak Filipendula ulumaria	Daging tengiri	-	Dapat menghambat dengan baik	[48]

Berdasarkan Tabel 1 tersebut dapat diketahui bahwa penghambatan enzim histidin dekarboksilase penghasil Histamine dapat dilakukan dengan menggunakan jenis inhibitor alami maupun inhibitor dari bahan kimia dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Terdapat penghambatan yang digunakan sebagai kontrol yaitu pada senyawa kuersetin yang menghasilkan hasil yang jauh lebih rendah ( $3,635 \pm 0,580$  mg/ 100g) dengan konsentrasi 1,5 % tidak masuk dalam resiko keracunan. Mekanisme kuersetin dalam penghambatan terbentuk dikarenakan kuersetin memiliki kandungan sebagai antiinflamatori, antikanker, antibakteri terhadap bakteri penghasil enzim histidin dekarboksilase yang memiliki peran dapat memperlambat pertumbuhan bakteri penghasil histamin, antivirus, antigonadotropik dan antihepatotoksik. Selain itu, kuersetin sebagai antioksidan kuat dengan kemampuannya dapat mengikat radikal bebas dalam jumlah yang besar dan mengikat ion metal transisi [49]; [50].

Dengan adanya sifat yang dimiliki oleh senyawa kuersetin tersebut mampu menghambat enzim histidin dekarboksilase dalam aplikasi ikan tongkol. Seperti yang telah dilakukan penelitian tentang penghambatan enzim histidin dengan pengaplikasian ikan tongkol segar. Bahwa dalam ikan terdapat kandungan asam amino histidin sebagai

komponen utama dari *buffer non* karbonat yang akan melindungi ikan dari perubahan pH [51] kemudian dalam ikan segar memiliki kandungan histidin yang tinggi mengalami penurunan jika dilakukan penyimpanan dengan waktu yang lama. Penyimpanan tersebut menyebabkan penurunan asam amino histidin yang disebabkan oleh kerusakan enzimatis akibat aktivitas enzim histidin dekarboksilasi [52] dan akan terjadi kerusakan terbesar dalam proses mikrobiologisnya dan reaksi hasil oksidasi lipida dengan histidin. Selain itu, penyimpanan daging ikan dengan penambahan senyawa kuersetin mengalami penurunan kadar histamin dikarenakan sifat antioksidatif senyawa kuersetin memiliki peran dalam terhambatnya reaksi hasil oksidasi lemak dengan histidin [54] dan kerusakan oksidatif terhadap histidin. Inhibitor kuersetin tersebut digunakan sebagai acuan penghambatan untuk inhibitor lain yang memiliki kandungan kuersetin. Untuk inhibitor lain, yang memiliki kandungan senyawa kuersetin memiliki kadar histamin yang terbentuk masih dibawah dalam resiko keracunan. Seperti contoh dalam tabel bawang merah menunjukkan hasil ( $3,0767 \pm 0,04978$  ppm) dengan konsentrasi 2,5 % lebih rendah dari inhibitor kuersetin. Daun kelor juga menunjukkan kadar yang rendah (1,33 mg/100g) dengan konsentrasi yang digunakan

15 %. Konsentrasi jauh lebih tinggi dari kuersetin dan bawang merah, sehingga dapat menghambat enzim histidin dekarboksilase

penghasil Histamine dengan cepat menghasilkan kadar yang rendah.

## KESIMPULAN

Enzim L-Histidin dekarboksilase dapat digunakan untuk mengkatalis proses dekarboksilasi histidin pada pembentukan histamin. Sumber terbanyak dari enzim tersebut ditemukan dalam ikan yang mulai membusuk. enzim L-Histidin dekarboksilasi ini dapat digunakan untuk mempelajari efek anti alergi, efek antihistamin, serta menjadi komponen utama dalam memahami

mekanisme histamin dalam produk ikan. Pembentukan histamin yang menyebabkan alergi dapat dilakukan dengan cara melakukan inhibisi pada Enzim L-Histidin dekarboksilase. Inhibisi dapat dilakukan dengan penambahan suatu senyawa yang memiliki kandungan kuersetin yang dapat ditemukan pada beberapa sumber sehingga dapat mencegah pembentukan histamin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ingle, R. A. (2011), Histidine Biosynthesis:1–10. doi:10.1199/tab.0141.
- Abe H. (2000). Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochemistry (Moscow)* 65(7): 757-765.
- Ndaw A, Zinedine A, Bouseta A. (2007). Assessment of histamine formation during fermentation of sardine (*Sardina pilchardus*) with lactic acid bacteria. *World Journal of Dairy and Food Science* 2(2): 42-48.
- Nahla, T.K. dan H.E.S.M. Farag. (2005), Histamine and Histamine producing bacteria in some local and imported fish and their public health significance. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences* 1(4): 329-336.
- Heruwati, E. S.(2008), Penghambatan enzim L-Histidine decarboxylase dari bakteri pembentuk Histamine menggunakan Asam Benzoat. (3): 97–106.
- Wendakoon, c.n. and m. Sakaguchi. (1995), *Inhibition of amino acid decarboxylase activity of enterobacter aerogenes by active components in spices*. *Journal of food protection*. 58 (3): 280-283.
- Setha, B., Laga, A., Mahendradatta, M. & Science, N. (2014), Inhibition of Histamine formation on the frigate tuna (*Auxis thazard thazard*, L) using leaf extract of *Jatropha curcas* Beni. (2): 350–356.
- Mardiah, Wayan kantun, jawiana saokani. (2017), Pengaruh perendaman sari bawang merah (*Allium cepa*) untuk menghambat pembentukan Histamine pada tuna loin madidihang (*Thunnus albacares*) Mardiah 1) , Wayan Kantun 2) dan Jawiana Saokani 2) (1): 8.
- Prasetiawan, N. R., Agustini, T. W. & Farid, W. (2013), Penghambatan pembentukan Histamine pada daging ikan tongkol (*Euthynnus affinis*) oleh quercetin selama penyimpanan Histamine Inhibition on Mackerel (*Euthynnus affinis*) Flesh by using Quercetine during Storage. *Fak. Perikan. dan Ilmu Kelautan, Univ. Diponegoro* (16): 150–158.
- Hattu, N., Latupeirissa, J., Fransina, E. G., Seumahu, C. & Latupeirissa, A.(2015), Effect of tamarind (*Tamarindus indica* L) extract to Histamine content in bullet tuna (*Auxis rochei*). (2)
- Valent, F. A., Oka, I. M., Parwata, A. & Rita, W. S. (2017), Potensi Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Penurunan Kadar Histamine Pada Ikan Lemuru (*Sardinella longiceps*). (1): 57–62.
- Rahayu, M. dan Yulianto, T (2014),



- Profil asam amino yang terdistribusi ke dalam kolom air laut pada ikan kembung ( *Rastrelliger kanagurta*) sebagai umpan (skala laboratorium). **3** :238–247.
13. Moro, J., Tome, D., Schmidely, P., Demersay, T. & Azzout-Marniche, D. (2020), Histidine: A Systematic Review on Metabolism and. **12** : 1–20
  14. Fraústo da Silva, J.J.R., and Williams, R.J.P. (2001), *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*. Oxford University Press, Oxford.
  15. Harding, M.M. (2004), The architecture of metal coordination groups in proteins. *Acta Cryst. D60*: 849-859.
  16. Taylor, R.G.; Levy, H.L.; McInnes, R.R.(1991), Histidase and histidinemia. Clinical and molecular considerations. *Mol. Biol. Med.* 8:101–116.
  17. Mehler, A.H.; Tabor, H. Deamination of histidine to form urocanic acid in liver. *J. Biol.*
  18. Schwelberger, H. G., Ahrens, F. & Fogel, W. A.(2018), Histamine Metabolism. 63–102 .
  19. Dale HD, Laidlaw PD. (1910), *The physiological action of iminazolethylamine*. *J Physiol (Lond)* 41: 318–44.
  20. Steinhoff M, Griffiths C, Church M, Lugar TA.(2004), *Histamine*. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science,;9 :50 – 2.
  21. Raithel M, Ulrich P, Hochberger J, Hahn EG.(1998), *Measurement of gut diamine oxidase activity. Diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation?*. *Ann N Y Acad Sci*;859: 262– 6.
  22. Kusche J, Bieganski T, Hesterberg R, et al.(1980), *The influence of carcinoma Histamine and Histamine Intolerance* [Cited 18 September 2020]. Available from: <http://www.ajcn.org> at *National University of Singapore growth on diamine oxidase activity in human gastrointestinal tract. Agents Actions*;10: 110 –3.
  23. Fatuni, Y. S., Suwandi, R. & Jaecob, A. M.(2014), Histamine dari pindang badeng tongkol Identification on Histamine Content and Histamine-Forming Bacteria of Boiled Badeng Slender Tuna. **17**.
  24. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO).(2012), Joint FAO/WHO Meeting on the Public Health Risks of Histamine and Other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. Rome, Italy: FAO Headquarters : 1– 111.
  25. Sabry, M. A., Mansour, H. A. A., Ashour, R. M. & Hamza, E. (2019), Histamine-Producing Bacteria and Histamine Induction. **16**.
  26. Snell, E.E., Guirard, B.M. (1986). Pyridoxal-dependent histidine decarboxylase from *Morganella AM-15*. *Methods Enzymol*, 122 : 139-143.
  27. Gallagher, M., & Burwell, R. D. (1989). Relationship of age-related decline across several behavioral domains. *Neurobiology of Aging*, 10 : 691-708.
  28. Anonim. (2020), Histidin dekarboksilasi. Diakses pada tanggal 6 Juni 2020. [http://en.m.wikipedia.org/wiki/Histidine\\_decarboxylase](http://en.m.wikipedia.org/wiki/Histidine_decarboxylase).
  29. Setyarini, V. D., Lestari, I. & Kartika, C.(2019), Kadar Histamine pada udang vannamei (*Litopenaeus vannamei* ) dan identifikasi bakteri pembentuk Histamine. **8**: 666–671.
  30. Astuti, I. & Ningsi, A.(2018), Pengaruh Ekstrak Daun Belimbing Wuluh Terhadap Histamine Pada Ikan Cakalang ( *Katsuwonus pelamis* ) ASAP The Effect of Wolf Wing Leaf Extract On Histamine In Cakalang Fish ( *Katsuwonus pelamis* ) Smoke. **1**: 1–9 b.
  31. Lehane I, olley j. (1999), *Histamine (scombroid) fish poisoning. A review in a risk assessment framework*. Carnberra : national office of animal and plant health:52.
  32. Wodi, S. I., Trilaksani, W. & Nurilmala, M.(2019), Histamine dan identifikasi bakteri pembentuk Histamine pada tuna mata besar

- (Thunnus obesus). *J. Teknol. Perikan. dan Kelaut.* **9** : 185–192 .
33. Du WX, Lin CM, Phu AT, Cornell JA, Marshall MR, Wei CI. (2002), Development of Biogenic Amines in Yellowfin Tuna (*Thunnus albacares*): Effect of Storage and Correlation with Decarboxylase- positive Bacterial Flora. *J of Food Science.* **67** : 292-301.
34. Shahid, M., Tripathi, T., Sobia, F., Moin, S., Siddiqui, M., & Khan, R. A. (2009), *Histamine , Histamine Receptors , and their Role in Immunomodulation : An Updated Systematic Review.* **2** : 9–41.
35. Rileyt, W. D., & Snel, E. E. (1968), *Histidine Decarboxylase of LactobaciZZus 30a. IV. The Presence of Covalently Bound Pyruvate as the Prosthetic Group.* **1963**: 2–9.
36. Wu, F., Yu, J., Gehring, H. (2008). Inhibitory and structural studies of novel coenzyme-substrate analogs of human histidine decarboxylase. *FASEB J*, **22** : 890-897.
37. Aisyah, S., Agustina, Adawyah, R. & Candra.(2017), Daya hambat kitosan dari cangkang limbah budidaya kepiting “ soka ” terhadap empat isolat bakteri pembentuk Histamine pada ikan tongkol ( *Euthynnus affinis* ). *Pros. Semin. Nas. Lahan Basah Tahun 2016* :266–272.
38. Hanieh, H., Villianur, Ibrahim Hairul Islam, Subramanian Saravanan, Muthiah Chellappandian, K., Ragul, A. D., Kaliyamoorthy, Venugopal, Venugopal, & Senthilkumar, Palanisamy Senthilkumar, K. T. (2017). Author ' s Accepted Manuscript. *European Journal of Pharmacology* : 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.08.012>.
39. Furutani, A., Harada, Y., Shozen, K., Satomi, Yokoi, K., Saito, M., & Masataka. (2014). *Purification and properties of a histidine decarboxylase from Staphylococcus epidermidis TYH1 isolated from Japanese fish-miso.* **80** : 93–101. <https://doi.org/10.1007/s12562-013-0675-9>.
40. Konagaya, Y., Kimura, B., Ishida, M., & Fujii, T. (2002). *Purification and properties of a histidine decarboxylase from Tetragenococcus muriaticus , a halophilic lactic acid bacterium* : 1136–1142.
41. Kaimudin, M. & Rani Amahoru, S.(2019), Ekstraksi etil asetat *Gracilaria* terhadap penghambisi senyawa pembentukan Histamine jenis *Enterobacter* : 81–86 .
42. Kamilah, H.E., (2010), Dibalik mu'jizat tanaman belimbing wuluh (*Averhoa billimbi.* L) sebagai pengawet alami. Dosen jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulanan Malik Ibrahim, Malang
43. Yuniarti P., (1991), Pengaruh Antibakteri Dekok Daun Jambu Biji (*P. guajava* L.) Terhadap *Satphycoccus aureus* dan *Escherichia coli*, Fak. Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
44. Hapsary, A. S.(2019), Potensi sari bawang merah (*Allium cepa* L) untuk menghambat pertumbuhan mikroorganismen dan Histamine pada ikan kembung (*Rastrelliger neglectus*). *J. Chem. Inf. Model.* **53** : 1689–1699.
45. Hattu, N., Telussa, I., Fransina, E. G., Seumahu, C. A. & Paais, S. (2014), Histamine content in processed bullet tuna ( *Auxis thazard* ) stew with various concentration of NaCl Kandungan Histamine dalam Olahan Ikan Komu ( *Auxis thazard* ) yang Direbus dengan Variasi Konsentrasi NaCl Ikan komu merupakan ikan ekonomis yang cukup domi : 146–153.
46. Hattu, N., Fransina, E. G., Seumahu, C. A. & Sopacua, J. M. (2016), Effect of vinegar to Histamine content in bullet tuna ( *Auxis rochei* ) Pengaruh Asam Cuka Terhadap Kandungan Histamine Dalam Daging Ikan Komu ( *Auxis rochei* ). **3** :317–323.
47. Heruwati, E. S., Ariyani, F., Triwibowo, R., Rachmawati, N. & Hermana, I. (2009), Penggunaan Ekstrak The Hijau (*Camellia sinensis*) Sebagai Penghambat Pembentukan Histamine Pada ikan sebelum diolah: 161–168 .
48. Nitta, Y. Yasukata, F. Kitamoto, N. Ito,M. Sakaue,M. Kikuzaki,H. Ueno,H

- (2016), Inhibition of *Morganella morganii* Histidine Decarboxylase Activity and Histamine Accumulation in Mackerel Muscle Derived from *Filipendula ulumaria* Extracts. **79**, 463–467 .
49. Arya, D., Patni, V., Kant, U. (1507). In vitro propagation and kuersetin quantification in callus cultures of rasna (*Pluchea lanceolata* Oliver and Hiern). *Indian Journal of Biotechnology* 7: 383-387.
50. Bentz AB. (2009). A review of quercetin: chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. *Journal of Young Investigators* 19 (10).
51. Kanki M, Yoda T, Tsukamoto T, Baba E. (2007). Histidine decarboxylases and their role in accumulation of Histamine in tuna and dried saury. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 1467-1473.
52. Montero P, Gimenez B, Perez-Mateos M, Gomez- Guillen MC. (2004). Oksidation stability of muscle with quercetin and rosemary during thermal and high-pressure gelation. *Food Chemistry* 93(1):17-23.

