

PENGARUH TIRAMIN TERHADAP PENDERITA HIPERTENSI

Ratih Anggraeni
Universitas Imelda Medan

Article Info

Keywords:

Thyroid
Hypertension
Vasoconstriction

ABSTRACT

Tiramine is a tyrosine derivative which is a biogenic compound of amine due to the decarboxylation process. Tiramine is a non-essential amino acid that is contained in many fermented foods and drinks. Hypertension is a progressive cardiovascular syndrome that arises from complex and related causes. Early signs of the syndrome often occur before an increase in blood pressure so that hypertension can not be classified only based on blood pressure threshold. The purpose of this research is to discuss the effect of tyramine on patients with hypertension. According to research, tyramine raises blood pressure by affecting heart rate, increasing blood volume in the vascular system, and peripheral vasoconstriction. Consuming foods containing tyramine such as chocolate, cheese and peas is permitted but within the limits of food that is permitted. But if you consume hypertension, it is not recommended because it can aggravate the disease. The conclusion is that administration of tyramine to patients with hypertension can cause vasoconstriction of blood vessels so that blood flow is reduced and causes an increase in blood pressure.

This is an open access article under the [CC BY-SA](#) license.



Corresponding Author:

Ratih Anggraeni,
Program Studi S1 Farmasi,
Universitas Imelda Medan,
Jl. Bilal No. 52 Kelurahan Pulo Brayan Darat I Kecamatan Medan Timur, Medan - Sumatera Utara.
Email: atih20233@gmail.com

1. INTRODUCTION

Senyawa biogenik (tiramin) adalah turunan tirosin yang merupakan senyawa biogenik amin akibat pelepasan CO₂ dari asam amino prekusornya (tirosin). Senyawa biogenik ini dapat mempengaruhi kualitas dari bahan makanan, baik selama proses pengolahan, penyimpanan, dan penyajiannya. Senyawa biogenik amin ini dapat bersifat vasoaktif yang menyebabkan hipertensi. Efek fisiologis yang ditimbulkan oleh tiramin adalah vasokonstriksi pada perifer, melepaskan norepinefrin, peningkatan *cardiac output*, peningkatan respirasi, dan peningkatan gula darah. Dalam kondisi normal, tiramin ini berada dalam jumlah kecil dan senantiasa dilemahkan oleh aktifitas *monoamin oxidase* (MAO). Terdapat 2 bentuk monoamin didalam jaringan tubuh yaitu MAO_q yang melepaskan amin dari serotonin pada sistem saraf pusat dan sistem pencernaan. Adapun MAO_p terdapat dalam hati dan otot yang bekerja terhadap pelepasan amin dari dopamin dan fenilefil amin. Secara fisiologis amin-amin yang aktif bisa didiaminisasi (dihilangkan aminnya)

oleh enzim *deamin oxidase*. Pembentukan tiramin dapat terjadi jika peningkatan biogenik amin (Seller's *et al*, 2006).

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknya di atas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg. Klasifikasi hipertensi adalah hipertensi primer (esensial) biasanya tidak diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder adalah hipertensi persisten akibat kelainan dasar kedua selain hipertensi esensial. Selain terjadi peningkatan tekanan darah gejala klinis lain yang umumnya terjadi pada penderita hipertensi adalah pusing, sakit kepala, keluaran darah dari hidung secara tiba-tiba, tengkuk terasa kaku dan lain-lain. Sampai saat ini hipertensi masih menjadi masalah utama di dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia. Hasil riset melaporkan prevalensi hipertensi pada penduduk umur 18 tahun keatas di Indonesia cukup tinggi mencapai 31,7% dengan penduduk yang mengetahui dirinya menderita hipertensi hanya 7,2% dan yang minum obat antihipertensi hanya 0,4% (Sudoyo dkk, 2009).

Tiramin dihasilkan oleh neuron simpatik dan bekerja sebagai transmitter untuk melepaskan katekolamin. Katekolamin merupakan neurotransmitter yang menghimpun golongan amin seperti dopamin, epinefrin dan norepinefrin. Efek langsung katekolamin merangsang vasokonstriksi dalam jaringan vaskuler subkutan, mukosa, splanikus dan ginjal melalui mekanisme yang diperantarai oleh reseptor alfa. Pada jantung katekolamin diperantarai oleh reseptor beta, mencakup peningkatan denyut jantung, peningkatan kontraktilitas jantung dan peningkatan kecepatan konduksi. Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor pada otak. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan tekanan darah (Berg T *et al*, 2001 dan Harrison, 2002).

Menurut penelitian yang terdahulu dengan judul Pengaruh Asupan Protein Terhadap Kejadian Hipertensi Pada Wanita Usia Subur Dengan Obesitas Di Puskesmas Patumbak Tahun 2017 menyatakan bahwa. Analisis *bivariate* (regresi logistik sederhana) asupan protein (0,003), ada pengaruh signifikan antara asupan protein. Saran: WUS agar mengontrol berat badan dan memeriksakan tekanan darah secara teratur dan mengikuti edukasi tentang pola makan (Ginting, 2018).

Tiramin yang terkandung dalam beberapa jenis makanan seperti coklat, keju, dan kacang polong dan lain-lain biasa dikonsumsi dalam kehidupan sehari-hari. Makanan tersebut boleh dikonsumsi namun jangan berlebih-lebihan dan tidak melampaui batas. Segala sesuatunya adalah menurut keperluan, sekadar memenuhi hajat hidup yang layak. Makanan yang menyehatkan adalah makanan yang sehat, proporsional (tidak berlebihan), dan aman dimakan (Zuhroni, 2010).

Dari penjelasan diatas, penulis tertarik untuk mendalami lebih dalam peranan tiramin terhadap penderita hipertensi. Tiramin adalah hasil pengubahan dari asam amino (tirosin) dengan bantuan enzim tirosin dekarboksilase. Protein yang kita makan dalam prosesnya akan berubah menjadi asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh. Selanjutnya protein berubah menjadi asam amino bebas yang berakhir menjadi senyawa amin. Efek fisiologis tiramin meliputi: vasokonstriksi perifer, peningkatan curah jantung, peningkatan respirasi dan memicu terjadinya pelepasan norepinefrin dan epinefrin. Senyawa amin ini dikategorikan sebagai zat vasoaktif yang mendasari terjadinya krisis hipertensi (Beverly *et al*, 2005).

Berikut ini adalah beberapa jenis makanan yang mengandung tiramin diantaranya:

1. Keju, terbuat dari susu pasteurisasi dan memiliki memiliki protein yang tinggi. Tiramin dan histamin adalah biogenik amin utama yang ditemukan di beberapa jenis keju. Kualitas asli dari susu dan proses penyimpanan menjadi faktor dominan dalam produksi tiramin dalam keju. Kandungan tiramin yang tinggi dari keju bersama dengan konjugasi enzim dan monoamin oksidase yang diserap dari usus ke dalam sirkulasi. Kadar tiramin yang terkandung dalam keju antara 5-4500 mg/kg (Novella *et al*, 2002 dan Karovicova *et al*, 2003).
2. Daging segar yang berkualitas tinggi, memiliki proses pengolahan dan penyimpanan yang baik sehingga mengurangi resiko pembentukan tiramin dari produk daging tersebut. Pembentukan

tiramin dalam daging segar biasanya selama proses penyimpanan yang terlalu lama diluar jangka waktu yang telah dianjurkan. Setiap protein yang terkandung didalam makanan yang tidak dibersihkan secara benar dan disimpan memiliki potensi untuk pembentukan tiramin dari tirosin dan fenilalanin. Kadar tiramin yang terkandung dalam daging dan produk olahannya berkisar antara 10-700 mg/kg. Makanan siap saji yang disegel secara ketat dan dikemas secara rapih dapat memperpanjang waktu penyimpanan daging, namun tidak menutup kemungkinan pembentukan *biogenic amin*. Produk daging ayam dapat mengalami sedikit perubahan selama penyimpanan. Lama penyimpanan yang dianjurkan untuk daging merah adalah 9 hari dan daging ayam selama 4 hari (Beverly *et al*, 2005 dan Karovicova *et al* 2003).

3. Sosis, yang mengandung natrium sulfit pada produk daging sebagai bahan pengawet dapat membentuk tiramin pada makanan tersebut. Adapun fermentasi sayuran seperti asinan, sayuran acar dan fermentasi kubis (kim-chee), karena terlalu lama disimpan dapat membentuk tiramin yang kadarnya berbeda-beda (Beverly *et al*, 2005).
4. Sayuran segar atau yang diolah dalam air garam dan berasal dari bahan baku berkualitas tinggi tidak akan menyebabkan terbentuknya tiramin terkecuali jika sayuran tersebut terkontaminasi atau terpapar suhu dan waktu penyimpanan yang cukup lama. Bayam, tomat dan kacang hijau yang dibekukan tidak mengandung tiramin didalamnya. Sayur-sayuran segar dalam kemasan dan disimpan dalam lemari pendingin tidak boleh lebih dari 5 hari dalam proses penyimpanannya. Sementara itu produk kedelai seperti tahu dan kecap yang difermentasi dapat mengandung kadar tiramin didalamnya (Beverly *et al*, 2005).
5. Produk minuman beralkohol yang berasal dari anggur merah dan anggur putih tidak memiliki perbedaan yang signifikan atas kandungan tiraminnya. Beer dari seluruh dunia yang dianalisa mengandung tiramin dalam jumlah kecil. Namun beer yang diproduksi di Negara Eropa dan Afrika sangat bervariasi kandungan tiraminnya. Kadar tiramin yang terkandung dalam "wine" antara 5-130 mg/dm dan bir 2,8-13 mg/dm (Beverly *et al*, 2005 dan Karovicova *et al*, 2003).

Asupan makanan dengan kandungan tiramin yang tinggi atau karena efek penghambatan beberapa obat-obatan seperti MAOI pada pembuluh darah perifer yang dapat menyebabkan tiramin memasuki sirkulasi sistemik sehingga terjadi pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang merangsang sekresi asam lambung, peningkatan curah jantung, migrain, takikardia, peningkatan kadar gula darah dan tekanan darah tinggi (Spano *et al*, 2010).

Tingkat toksisitas tiramin berbeda pada setiap individu, hal ini disebabkan karena tingkat detoksifikasi terhadap beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme tiramin berbeda-beda seperti monoamin oksidase (MAOs) dan diamin oksidase. Mekanisme kerja tiramin adalah melepaskan norepinefrin dari jaringan (ujung syaraf). Tiramin menaikkan tekanan darah dengan mempengaruhi denyut jantung, menambah volume darah dalam sistem vaskular, dan mengecilkan pembuluh darah perifer. Feniletilamin memiliki mekanisme kerja dan efek fisiologis yang mirip dengan tiramin, tetapi efeknya jauh lebih rendah. Mengonsumsi keju bagi mereka yang menderita hipertensi dapat berakibat fatal. Meningkatnya tekanan darah disertai sakit kepala yang hebat, pendarahan di otak, dan mungkin juga kegagalan jantung (*heart failure*), dikenal sebagai *cheese reaction*. Hal ini mungkin terjadi karena penyerapan tiramin yang ada di dalam keju sebagai akibat penghambatan aktivitas monoamin oksidase sehingga menimbulkan krisis hipertensi (Stephen *et al*, 2008).

Dalam proses metabolisme tiramin dipengaruhi oleh enzim monoamine oksidase (MAOs) dan diamin oksidase, namun enzim ini dapat dihambat oleh beberapa jenis obat seperti obat neuromuskuler, etanol dan obat antidepresan golongan Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI). Obat penghambat MAOs (monoamin oksidase) adalah sejenis obat antidepresan yang sangat kuat, digunakan untuk menangani depresi. Penghambat MAOs bekerja dengan cara menghambat aktifitas monoamin oksidase, sekaligus mencegah penguraian neurotransmitter monoamin dan oleh karenanya meningkatkan konsentrasi neurotransmitter monoamin. Sebagaimana diketahui, terdapat 2 isoform MAOs, yakni MAO-A dan MAO-B. Senyawa MAO-A dapat mendeaminasi serotonin, melatonin, epinefrin, dan norepinefrin. Adapun senyawa MAO-B mendeaminasi feniletilamin walau begitu Dopamin biasanya dideaminasi oleh keduanya (Stephen *et al*, 2008).

Interaksi antara obat-obat tertentu dan makanan saat menghambat MAOs dapat berakibat fatal. Setiap obat yang merangsang sistem saraf pusat atau simtomimetik, seperti vasokonstriktor,

obat-obat flu yang mengandung fenileprin, pseudoefedrin dan fenilpropanolamin dapat menyebabkan krisis hipertensi jika dipakai bersama-sama dengan penghambat MAO. Sehingga bagi orang-orang yang mengkonsumsi obat-obatan tersebut disarankan untuk membatasi mengkonsumsi makanan yang kaya akan kandungan tiramin terutama untuk produk-produk fermentasi (keju, daging, kecap dan bir) (Spano *et al*, 2010 dan Stephen *et al*, 2008).

Hipertensi adalah sindroma kardiovaskular progresif yang timbul dari penyebab yang kompleks dan berhubungan. Tanda awal dari sindrom sering timbul sebelum terjadi kenaikan tekanan darah sehingga hipertensi tidak dapat diklasifikasikan hanya berdasarkan ambang batas tekanan darah. Perjalanannya berhubungan kuat dengan fungsi dan struktur jantung dan kelainan vaskular yang menciderai jantung, ginjal, otak, pembuluh darah, dan organ lain dan mengarah ke morbiditas prematur dan kematian (Thomas *et al*, 2009).

Data epidemiologi tentang hipertensi menunjukkan bahwa dengan semakin meningkatnya populasi usia lanjut, maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar juga akan bertambah, dimana separuh orang yang berusia > 65 tahun. Selain itu laju pengendalian tekanan darah yang dahulu terus meningkat, dalam dekade terakhir tidak menunjukkan kemajuan lagi dan pengendalian tekanan darah ini hanya mencapai 34% dari seluruh pasien hipertensi (Sudoyo dkk, 2009).

Menurut WHO dan *the International Society of Hypertension* (ISH), saat ini terdapat 600 juta penderita hipertensi diseluruh dunia, dan 3 juta di antaranya meninggal setiap tahunnya. Tujuh dari setiap 10 penderita tersebut tidak mendapatkan pengobatan secara adekuat. Di Amerika, diperkirakan 1 dari 4 orang dewasa menderita hipertensi. Di Indonesia masalah hipertensi cenderung meningkat. Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 menunjukkan bahwa 8,3% penduduk menderita hipertensi dan meningkat menjadi 27,5% pada tahun 2004 (Ekowati *et al*, 2009).

Terdapatnya tiramin dalam tubuh secara berlebihan dapat merangsang pelepasan epinefrin dan norepinefrin sehingga dapat meningkatkan tekanan darah. Tahap-tahap dalam sintesis norepinefrin terdiri dari empat tahap yaitu: tirosin diubah menjadi *L-dihidroksifenilalanin* (L-dopa) dengan bantuan enzim tirosin hidroksilase yang berfungsi sebagai oksidoreduktase dengan kofaktor berupa tetrahidropteridin. Kemudian L-dopa mengalami konversi menjadi *3,4-dihidroksifeniletamin* (dopamin) dengan bantuan enzim dopa dekarboksilase dan piridoksal fosfat. Dopamin mengalami konversi menjadi norepinefrin melalui peran dopamine β -hidroksilase (DBH). Reaksi N-metilasi yang dialami oleh norepinefrin dikatalisis oleh enzim feniletanolamin N-metiltransferase (PNMT), membentuk epinefrin (Berg *et al*, 2010).

Monoamin oksidase (MAO) merupakan oksidoreduktase yang mendeaminasi monoamin. Senyawa MAO-A ditemukan di jaringan syaraf dan mendeaminasi serotonin, epinefrin dan norepinefrin. Senyawa MAO-B ditemukan di selain jaringan syaraf dan aktif terhadap 2-feniletamin dan benzilamin. Akibat sekresi epinefrin dan norepinefrin yang keduanya akan menyebabkan vasokonstriksi sehingga meningkatkan tekanan darah (Stephen *et al*, 2008).

Makanan yang mengandung tiramin yang tinggi menunjukkan kadar MAO-A pada dinding usus dan hati, juga tinggi agar mampu menghancurkan tiramin sebelum diabsorpsi. Jika tiramin lolos dan masuk kedalam sirkulasi sistemik maka akan dikirimkan ke saraf simpatis noradrenergik, dan MAO-A akan menghancurkan setiap norepinefrin yang dikeluarkan akibat pelepasan tiramin. Dengan demikian, ada kapasitas untuk melindungi sistem saraf simpatis dari tiramin. Namun jika MAO-A terhambat maka kapasitas untuk menghambat tiramin otomatis akan menurun. Dengan demikian walaupun kadar tiramin tinggi senyawa MAO-A sudah tidak mampu menghambat tiramin. Kadar tiramin 8-10 mg dapat meningkatkan tekanan darah dan berpotensi menyebabkan krisis hipertensi dengan gejala seperti nyeri kepala terutama di daerah frontal, palpitasi, nyeri tengkuk, mual, muntah, berkeringat, dilatasi pupil, photophobia, takikardi/bradikardi dan dapat disertai dengan nyeri dada (Stephen *et al*, 2008).

2. RESULTS AND ANALYSIS

Batas aman mengkonsumsi tiramin adalah 200-800 mg. Efek fisiologi tiramin meliputi vasokonstriksi perifer, peningkatan curah jantung, peningkatan respirasi dan memicu terjadinya pelepasan norepinefrin dan epinefrin. Efek toksikologi tiramin dapat timbul jika tiramin memasuki sirkulasi sistemik yaitu terjadi pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang dapat merangsang sekresi asam lambung, peningkatan curah jantung, migrain, takikardia, peningkatan kadar gula darah dan tekanan darah tinggi. Hipertensi adalah sindroma kardiovaskular progresif yang timbul dari penyebab yang kompleks dan berhubungan.

Tanda awal dari sindrom sering timbul sebelum terjadi kenaikan tekanan darah sehingga hipertensi tidak dapat diklasifikasikan hanya berdasarkan ambang batas tekanan darah. Peranan renin-angiotensin sangat berpengaruh terhadap penyakit hipertensi. Renin merupakan enzim yang bekerja pada suatu protein, angiotensinogen untuk melepaskan Angiotensin. Renin bekerja secara enzimatis pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut bahan renin (atau angiotensinogen), untuk melepaskan angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan fungsional yang bermakna dalam fungsi sirkulasi. Terdapatnya tiramin dalam tubuh secara berlebihan dapat merangsang pelepasan epinefrin dan norepinefrin sehingga dapat meningkatkan tekanan darah. Sehingga pada penderita hipertensi tidak boleh mengkonsumsi tiramin dalam jumlah banyak.

3. CONCLUSION

Berdasarkan penjelasan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian tiramin pada penderita hipertensi dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah sehingga aliran darah berkurang dan menyebabkan kenaikan tekanan darah.

REFERENCES

- Berg, J.S., Powell, B.C., Cheney, R.E. (2001). *A Millennial Myosin Census*. Mol. Biol. Cell. 12(4):780-794.
- Beverly LJ, Felsner DW, Capobianco AJ. (2005). Suppression of p53 by Notch in lymphomagenesis: *Implications For Initiation And Reversion*. Cancer Res. 65:7159-7168.
- Ekowati R. dan Sulistyowati. (2009). *Prevalensi Hipertensi Dan Determinannya Di Indonesia*. Artikel Penelitian. Jakarta: Pusat Penelitian Biomed.
- Ginting, W. M. (2018). *Pengaruh Asupan Protein Terhadap Kejadian Hipertensi Pada Wanita Usia Subur*. Jurnal Ilmiah Keperawatan Imelda, 4(1), 15–18.
- Harrison P. (2002). *A Small Reservoir Of Disabled Orfs In The Yeast Genome And Its Implications For The Dynamics Of Proteome Evolution*. J Mol Biol. 316(3):409-19.
- Karovicova J., Kohajdova Z. (2003). *Lactic acid Fermented Vegetable Juice*. Hort. Sci. (Prague), 30:152-158.
- Novella-Rodriguez, Veciana-Nogues MT, Saldo J, Vidal-Carou MC.(2002). *Effect Of High Hydrostatic Pressure Treatments On Biogenic Amine Contents In Goat Cheeses During Ripening*. J Agric Food Chem. 50(25):7288-92.
- Sellers R, Copeland-Linder N, Martin P, Lewis R. (2006). Racial identity matters: *The Relationship Between Racial Discrimination And Psychological Functioning In African American Adolescents*. Journal of Research on Adolescence. 16(2):187–216.
- Spano G, Russo P, Lonvaud-Funel A, Lucas P, Alexandre H, Grandvalet C, Coton E, Coton M, Barnavon L, Bach B, Rattray F, Bunte A, Magni C, Ladero V, Alvarez M, Fernández M, Lopez P, de Palencia PF, Corbi A, Trip H, Lolkema JS. (2010). *Biogenic Amines In Fermented Foods*. Eur J Clin Nutr. 64 Suppl 3:S95-100. doi: 10.1038/ejcn.2010.218.
- Stephen KE, Kasper L, Harrison LM, Daunizeau J, den Ouden HE, Breakspear M, Friston KJ. (2008). Nonlinear dynamic causal models for fMRI. Neuroimage. Pub Med. 42(2):649-62.
- Sudoyo A W, Setyohadi B, Alwi I dkk. (2009). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III Edisi V. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.
- Thomas, G. A.; Dalal, R. C.; Weston, E. J.; Lehan, K. J.; King, A. J.; Orange, D. N.; Holmes, C. J.; Wildermuth, G. B., (2009). *Pasture-Crop Rotations For Sustainable Production In A*

Wheat And Sheep-Based Farming System On A Vertosol In South-West Queensland, Australia. Anim. Prod Sci. 49(8):682-695.

Zuhroni. (2010). *Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Bagian Agama Universitas YARSI.

