



Gıdalarda Bulunan L-Triptofan, Serotonin, Melatonin Profilleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

Seda Kurtulmuş*, Tuğba Kök Taş

Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 32260 Çünür/Isparta, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ

Geliş 26 Şubat 2015
Kabul 20 Ekim 2015
Çevrimiçi baskı, ISSN: 2148-127X

Anahtar Kelimeler:

L-triptofan
Serotonin
Melatonin
Hormon
Sağlık

* Sorumlu Yazar:

E-mail: sedakurtulmus@gmail.com

Ö Z E T

Günümüzde bilim ve teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak beslenme alışkanlıklarımız değişmiştir. Beslenme şekli ve kalitesi insan sağlığı için önemlidir. Özellikle bazı gıda bileşenleri, merkezi sinir sistemi üzerine depresyon, anksiyete, uyku, iştah gibi çeşitli etkilere sahiptir. Gıda bileşenleri merkezi sinir sistemine; fenilalanin, lösin, izolösin, valin ve tirosin gibi nötral amino asitler aracılığıyla taşınmaktadır. Amino asitler insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptirler. Vücutta sentezlenemeyen ve dışarıdan alınması gereken esansiyel amino asitlerden L-triptofan (L-Trp), metabolizmada birçok işlevinden dolayı insan beslenmesinde elzemdir. Son yıllarda bilim dünyası, L-Trp'in insan vücudundaki serotonin ve melatonin hormonlarının salgılanmasında öncü olması gibi çeşitli fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır. Serotonin ve melatonin hormonları insan vücudunda; psikoloji, uyku, vücut sıcaklığı, kan basıncı dengesi, antioksidan etkisi, kanser inhibitörü, cinsellik, otizm ve sirkadiyen ritim gibi faaliyetlerden sorumlu olup; süt, kefir, yoğurt, portakal, çilek, üzüm, zeytinyağı, ceviz, erik, fındık, nar, kahve, kivi ve muz gibi çeşitli gıdalarda bulunmaktadır. Bu makalede triptofan, serotonin ve melatoninin biyosentezi ve metabolizması, çeşitli gıdalardaki profilleri ve bunların fizyolojik ve biyolojik açıdan insan sağlığı üzerine etkileri hakkında son yıllarda yapılan çalışmalar derlenmiştir.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 3(11): 877-885, 2015

L-Tryptophan, Melatonin, Serotonin Profiles in the Foods and their Effects on Health

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 February 2015
Accepted 20 October 2015
Available online, ISSN: 2148-127X

Keywords:

L-Tryptophan
Serotonin
Melatonin
Hormone
Health

* Corresponding Author:

E-mail: sedakurtulmus@gmail.com

ABSTRACT

Nowadays, depending on the progress of science and technology, our eating habits have changed. The shape and quality of nutrition is important for human health. Especially, some food components have various effect on central nervous system such as depression, anxiety, sleep, appetite. Food constituents are transported into the central nervous system via the neutral amino acids such as phenylalanine, leucine, isoleucine, tyrosine and valine. Amino acids have an important role in human nutrition. It cannot be synthesized in the body and one of the essential amino acids that must be taken outside, tryptophan, is indispensable in human nutrition because of it has the many functions. In recent years, scientific community concentrated on the various functions of L-Tryptophan (L-Trp) as pioneer in the secretion of the hormones serotonin and melatonin in the human body. The hormones serotonin and melatonin is responsible for activities such as psychology, sleep, body temperature, blood pressure balance, antioxidant effect, cancer inhibitor, sexuality, autism and circadian rhythms in human body that they are available in various foods such as milk, kefir, yogurt, orange, strawberry, grape, olive oil, walnut, prune, nut, pomegranate, coffee, kiwi and banana. In this study, L-Trp, serotonin and melatonin biosynthesis and metabolism, food profiles and in terms of their physiological and biological effects on human health has been compiled.

Giriş

Son yıllarda beslenme alışkanlıklarımızdaki değişiklikler, hastalıklar ve yeme alışkanlıkları arasında bir ilişkinin olduğuna yönelik farkındalıkları artırmıştır. Genel olarak yetersiz ve dengesiz beslenmek bedensel ve zihinsel gelişimi ve aynı zamanda sinir sistemi faaliyetlerini de etkilemektedir. Bazı gıda bileşenlerinin merkezi sinir sistemine; depresyon, duyudurum yönetmelik, kognitif fonksiyon, anksiyete, uyku, iştah, cinsel fonksiyon, beyne kan akışı gibi birçok önemli fonksiyonları düzenlemede pozitif etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Herderich ve Gutsche, 1997).

İnsan beslenmesinde amino asitler oldukça önemlidir. Özellikle L-Trp, birçok farklı yönüyle metabolizmadaki işlevinden dolayı en önemli amino asitlerden birisi olup, insan vücudundaki serotonin ve melatonin hormonlarının salgılanmasında öncü olmasından dolayı beslenme bilimcilerinin ilgisini çekmektedir (Herderich ve Gutsche, 1997).

Çilek, üzüm, zeytinyağı, ceviz, domates, portakal, ananas, muz, avokado gibi çeşitli gıdaların bileşeninde bulunan serotonin ve melatonin merkezi sinir sisteminde, psikoloji, uyku, vücut sıcaklığı, sirkadiyen ritim, bağışıklık sistemi, antioksidan etkisi, kanser inhibitörü, cinsellik, kan basıncı dengesi, beslenme ve otizm gibi işlevlerin düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptirler (Badria, 2002; Cirilo ve ark., 2003; Vieira ve ark., 2007).

L-Trp Biyosentezi ve Metabolizması

Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (The International Union of Pure and Applied Chemistry-IUPAC) 'a göre 2-amino-3-(1H-indol-3-il) propanoik asit, L-Trp olarak adlandırılan, nonpolar ve indol halkası içeren esansiyel bir amino asittir. Gıdalar besinsel değeri açısından değerlendirildiğinde, protein kalitesi ve amino asit içeriği önemlidir (Bertazzo ve ark., 2011). İnsan beslenmesinde protein kaynağı ve L-Trp bakımından önemli olan gıdaların başında bezelye, fasulye gibi bitkisel gıdalar ile süt ve süt ürünleri gelmektedir. L-Trp, biyogenetik ve biyosentetik yollarda oldukça önemli bir yeri olduğundan, insan dahil birçok organizma için eşsiz ve önemli bir amino asittir. Bakteri ve mayalar protein sentezi için L-Trp biyosentezine ihtiyaç duyarken, bitkiler indol-3-asetik asit ve glikozinolidler gibi bileşenlerin sentezinde öncü olarak kullanırlar. Bunun yanında serotonin, melatonin, niacin, kinolinik asit, nikotinik asit koenzim NAD ve NADP gibi nörotransmitterlerin sentezine öncülük etmektedir. Glukojenik ve ketojenik bir amino asit olan L-Trp'nin biyosentezi, piruvat ve asetil KoA üzerinden gerçekleşir. Antranilik asit aracılığı ile korismik asitten meydana gelmektedir. Antranilat sentaz enzimi, korismik asiti antranilik asite dönüştürür. Antranilik asit, fosforibozil antranilat transferaz ve izomeraz ve indol-3-gliserol fosfat sentaz enzimleriyle indol-3-gliserol fosfat bileşiği oluşur. Son basamakta L-Trp sentaz aracılığı ile indol ve L-Trp bileşikleri sentezlenir (Herderich ve Gutsche, 1997).

Kinürenin yolunun ilk adımı L-Trp'nin oksidatif parçalanmasıdır. Bu reaksiyonu karaciğerde lokalize olan triptofan 2,3-dioksijenaz ve ince bağırsak, akciğer, beyin ve yaygın olarak memeli dokusunda dağılmış olan indolamin 2,3-dioksijenaz katalizler. Kataliz ürünü formil

kinüreninden, formamidaz aracılığı ile kinürenin elde edilir. Bir sonraki basamakta kinüreninaz, kinürenini antranilik asit ve 3-hidroksiantranilik asite, kinürenin aminotransferaz ise kinürenik asite katalizler (Heine, 1995). 3-hidroksiantranilik asit oksidaz katalizi ile oluşan kinolinik asit, kinolinat fosforibozil transferaz katalizi ile nikotinik asit mononükleotide dönüşür ve böylece nikotin amid koenzimlerine yol açılır.

İnsan vücudunda serum albümine etkili bir şekilde bağlanabilen tek amino asit L-Trp'dır (Ruddick ve ark., 2006). L-Trp'nin kan-beyin bariyeri dahil olmak üzere, hücre içi taşınması beyin L-Trp metabolizması için çok önemlidir ve bu olay büyük nötral amino asitler (lösin, izolösin, valin, fenilalanin, tirozin ve metiyonin) ile yarı halinde gerçekleşmektedir (Prasad, 1998). Bu yüzden plazmadaki L-Trp/büyük nötral amino asit oranı, L-Trp'nin biyoaktivliğini ve beyinde serotonin biyosentezini etkilediğinden dolayı önemlidir.

Beslenme ile alınan L-Trp'nin %95 den fazlası kinürenine (3-antraniloilalan) metabolize edilirken, sadece %1'i periferik dokularda yani çevresel sinir sistemi dokularında serotonine dönüştürülür (Heine, 1995).

Gıdaların L-Trp Profili

İnsan beslenmesinde, L-Trp sahip olduğu çeşitli fizyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı en önemli amino asitlerden biridir. Protein sentezi ve bazı nörotransmitter bileşenlerin sentezi için L-Trp varlığına ihtiyaç vardır. İnsan vücudunda L-Trp sentezlenemediği için dışarıdan alınmak zorundadır. Beslenme ile alınan günlük L-Trp miktarı 0,5 ile 1 g arasında değişmektedir. L-Trp yumurta, süt, muz, patates, fıstık, hindi, çikolata, somon, kakao ve kefir gibi çeşitli gıdalarda bulunmaktadır. Süt, yoğurt ve kefirdeki amino asit profilleri üzerine yapılan bir çalışmada, söz konusu gıdalarda 19 amino asit tespit edilmiş ve L-Trp'a ait değerlerin; sütte 1,368±0,218 mg/g, yoğurtta 1,230±0,237 mg/g ve kefirde ise 1,127±0,111 mg/g olduğu bulunmuştur (Güzel-Seydim ve ark., 2003).

Başka bir çalışmada çeşitli baklagil tohumlarının protein ve L-Trp içerikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre fasulye (319±4,2 mg/100 g), bakla (204±13,1 mg/100 g), nohut (257±9,6 mg/100 g), mercimek (213±7,0 mg/100 g), acı bakla (274±7,7 mg/100 g), bezelye (192±13,3 mg/100 g), burçak (208±19,3 mg/100 g), soya (502±51,0 mg/100 g) ve yer fıstığı (287±25,9 mg/100 g) örneklerinin L-Trp içeriği oldukça yüksektir. Ayrıca tohumların sadece yüksek miktarda L-Trp miktarına değil aynı zamanda yüksek miktarda protein miktarına da sahip oldukları rapor edilmiştir (Comai ve ark., 2007).

Kavrulmuş ve kavrulmamış olarak Arabica ve Robutsa türü iki farklı kahve çekirdeğindeki toplam protein, 5-Hidroksitriptofan (5-HTP), L-Trp, serbest ve bağlı L-Trp miktarları iki tür karşılaştırarak tespit edilen çalışmada; işlem görmemiş kahve çekirdeklerinden Robutsa türünde toplam L-Trp miktarı 157,0±4,50 mg/100 g iken Arabica türünde ise 142,90±2,90 mg/100 g olarak saptanmıştır. İşlem gören yani kavrulan kahve çekirdeklerinden her ikisinde de serbest L-Trp tespit

edilemezken, bağlı L-Trp miktarı Robutsa türünde (154,0±4,5 mg/100 g), Arabica türüne göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. L-Trp, kavrulmamış kahve çekirdeklerinde alanin, prolin, asparajin, glutamik asit ve fenilalanin ile birlikte en fazla bulunan amino asittir. Bu yüzden kavrulmamış kahve çekirdekleri serbest ve bağlı L-Trp için önemli bir gıda kaynağı olabilir (Martins ve Gloria, 2010).

Yapılan bir diğer çalışmada ise Peru, Venezuela, Madagaskar, Ekvador, Dominik Cumhuriyeti ve Fildişi Sahili bölgelerinden temin edilen kakao çekirdeklerinin toplam protein, yağ ve L-Trp miktarları tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda L-trp miktarı verilen bölgeler için sırasıyla; 226±4 mg/100 g, 201±19 mg/100 g, 218±11 mg/100 g, 225±14 mg/100 g, 200±10 mg/100 g, 221±9 mg/100 g olarak bulunmuştur. Sonuçlara bakıldığında en yüksek L-Trp içeren bölgenin Ekvador olduğu ve kakao çekirdeklerinde bulunan protein ve L-Trp miktarlarının, tahıl ürünleri ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Bertazzo ve ark., 2011).

L-Trp'nin Fizyolojik ve Biyolojik Fonksiyonları

L-Trp ile ilgili depresyona yönelik ilk geniş ölçekli çalışma 1972 yılında gerçekleştirilmiştir. Farklı depresyon gruplarından toplam 107 hastaya, ağızdan günlük 50 ile 300 mg arasında değişen miktarlarda L-Trp verilmiştir. L-Trp verilen hastaların 74 tanesinde (%69), önemli derecede iyileşme görülmüş ve herhangi önemli bir yan etki gözlenmediği rapor edilmiştir (Birdsall, 1998).

Majör psikiyatrik bozuklukların tedavisi için ilk olarak kullanılan biyolojik tedavilerden birisi niasin eksikliğinden kaynaklanan pellegra hastalığıdır. Genel olarak ishal gibi sindirim problemlerine, deri hastalıklarına ve bunaklık gibi zihinsel rahatsızlıklara yol açar. Pellegra, L-Trp ve niasince yoksul mısırın aşırı tüketiminden kaynaklanmaktadır (Sainio ve ark., 1996).

L-Trp eksikliğinden kaynaklanan bir diğer hastalık ise Hartnup'tur. Nötral amino asitlerin geri emiliminden kaynaklanan pellegraya benzer. Tedavi edilmezse ciddi zekâ bozukluklarına neden olmaktadır (Sainio ve ark., 1996).

L-Trp'nin bebeklerin uyku düzeni üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada yeni doğan (2-3 günlük) sağlıklı 20 bebeğin beslenmelerine %10'luk L-Trp-glikoz ve %5'lik L-Trp-glikoz karışımları ilave etmişlerdir. Beslenmeden 3 saat sonra L-Trp ile beslenen bebeklerin Similac marka mama ile beslenen bebeklerden 14,1 dk daha erken uykuya daldığını, valin ile beslenen bebeklerin ise Similac marka mama ile beslenen bebeklerden 15,8 dk sonra uykuya daldıklarını tespit etmişlerdir. Elde edilen değerlere göre L-Trp ve valin grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu ve beslenme bileşimindeki değişimlerin uyku davranışını etkileyebileceğini bildirmişlerdir

(Yogman ve Zeisel, 1983).

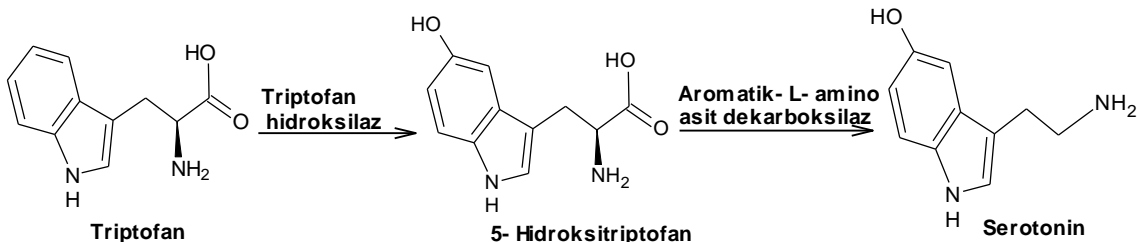
Diğer bir çalışmada Prader-Willi sendromlu ve gündüz aşırı uykulu olma problemi olan 8 yaşındaki bir kız çocuğuna başlangıçta ağız yolu ile 750 mg L-Trp verilmiş ve dört hafta sonunda uykulu olma halinin azaldığı kaydedilmiştir. Daha sonra her üç ayda bir kontrolü yapılarak, bir yıl boyunca her gece 4500 mg L-Trp verilmiştir. Tedaviden sonra uykululuk probleminde ciddi derecede iyileşme görüldüğü ve Prader-Willi sendromlu çocukların aşırı uykulu olma problemleri için L-Trp'nin faydalı bir ilaç olabileceği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2011).

Serotonin Biyosentezi ve Metabolizması

IUPAC'a göre 3-(2-aminoetil) -1H-indol-5-ol, kimyasal olarak; 5-hidroksitriptamin ya da 5-HT olarak ifade edilen, merkezi sinir sistemini etkileyen, mutluluk hormonu olarak da bilinen ve 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 ve 5-HT4 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7 alt reseptörleri bulunan bir nörotransmitterdir (Naughton ve ark., 2000). Merkezi sinir sistemini etkileyen hormonlardan biri olan serotonin, insan vücudunda depresyon, kardiyovasküler bozukluklar, büyüme ve cinsel etkileşim, kemik metabolizması, organ gelişimi, beslenme, kronik baş ağrıları, kusma, sirkadiyen ritim düzenlenmesi, obezite ve kan basıncı dengesi gibi metabolik olaylardan sorumludur (Hahn, 1984; Lewis ve ark., 1986; Ozanne ve Hales, 2004). Serotonin sinyalleri organ gelişimini etkilemekte ve zarar gören karaciğeri onarmaktadır (Lesurtel ve ark., 2006; Matondo ve ark., 2009).

Serotonin insan dışında diğer canlı organizmalarda da bulunur ve sentezlenir. Serotonin, kan beyin bariyerini geçemez ve L-Trp amino asiti tarafından iki basamaklı bir reaksiyon sonucunda merkezi sinir sistemi ve enterik sinir sistemi içerisinde sentezlenir (Şekil 1).

Serotonin sentezi için serotonerjik nöron hücre içerisine alınan L-Trp, sitoplazmadaki sınırlayıcı enzim triptofan hidroksilaz 2, moleküler oksijen ve kofaktör tetrahidrobiopterin varlığında triptofanın hidroksilasyonu katalize eder ve 5-HTP'na dönüştürür. 5-HTP ise piridoksal-50-fosfat kofaktörü ve aromatik L-amino asit dekarboksilaz tarafından hızlı bir şekilde serotonine dönüştürülür. Daha sonra serotonin, ya mitokondrial membranda bulunan flavoprotein monoaminooksidaz B tarafından 5-hidroksi indol asetaldehite (5-SED) ve sonra da aldehit dehidrogenaz tarafından asit metaboliti 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) metabolize edilir ya da sinaptik vesiküller içine depolanır. Son olarak salıverilen serotonin, serotonin taşıyıcılar tarafından geri alınımı takip eden hücre içinde geri dönüştürülebilir veya monoamin oksidaz ihtiva eden postsinaptik hücreler tarafından 5-HIAA'ya metabolize edilebilir (Ruddick ve ark., 2006; Stone ve Darlington, 2002).



Şekil 1 Serotonin sentez yolu (Stone ve Darlington, 2002)

Gıdaların Serotonin Profili

Serotonin, merkezi sinir sisteminde önemli işlevlere sahip biyolojik bir monoamin olup hayvan ve bitki alemi yanı sıra çeşitli organizmalarda bulunmaktadır. Serotonin sentezi L-Trp amino asitinin varlığına bağlıdır. Oral yolla verilen L-Trp merkezi sinir sisteminde serotonin seviyesini artırmakta iken besin yoluyla alınan serotonin, serotonin metabolize eden enzimler tarafından bağırsakta ve karaciğerde yıkıldığından sistematik dolaşıma pek fazla ulaşmamaktadır (Kayaalp, 2006).

Serotonin domates, portakal, ananas, muz, avokado, erik, fındık ve kahve gibi çeşitli gıdaların bileşenlerinde bulunmaktadır (Badria, 2002; Vieira ve ark., 2007).

Bir çalışmada kavrulmuş ve kavrulmamış kahvenin biyoaktif amin seviyeleri tespit edilmiştir. Kavrulmamış kahvede putresin (1,03±0,09 mg/100 g), spermidin (0,44±0,08 mg/100 g), spermin (0,60±0,07 mg/100 g) ve serotonin (1,13±0,15 mg/100 g) bileşenleri bulunmuş olup serotonin ve putresinin; spermidin ve spermine göre daha yüksek miktarda olduğu görülmüştür. Kavurma işlemi sırasında putresin ve spermin miktarında toplamda bir kayıp olurken serotonin ve spermidin miktarlarında da bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Cirilo ve ark., 2003).

Bir diğer çalışmada ise olgunlaşmamış muz posasında 31,40 ng/g, olgun muz posasında 18,50 ng/g, çeşitli indolaminler bulunurken nar ve çilekte ise sırasıyla 8 ve 12 µg/g serotonin tespit edilmiştir (Badria, 2002).

Bir grup araştırmacı ise çeşitli Brezilya peynirlerindeki biyojen aminleri tespit etmişlerdir. Araştırmacıların bulduğu sonuçlara göre; spermin <2,60 mg/100 g (%93), histamin 19,65 mg/100 mg (%65), 2-feniletılamin (%62), spermidin (%61), serotonin (%44), agmatın (%38) ve triptamin (%29) <4,10 mg/100 g, kadaverin 111 mg/100 g, tramin 21,25 mg/100 g ve putresin ise 17,37 mg/100 g oranlarında olduğu belirlenmiştir (Vale ve Gloria, 1998).

Ly ve arkadaşları (2008) ise çeşitli sebzelerde serotonin, triptamin ve tiramin bileşenlerini incelemişlerdir. Tespit edilen serotonin miktarları kırmızıbiber (1,800±3 ng/g), marul (3,300±6 ng/g), çilek (3,770±66 ng/g), yeşil soğan (8,000±8 ng/g), hindiba (8,500±3,2 ng/g), acı biber (17,900±4,5 ng/g), ıspanak (34,400±2,4 ng/g), çin lahanası (110,900±22,5 ng/g), kiraz domates (156,100±22,3 ng/g), domates (221,900±3,8 ng/g) olarak bildirilmiştir (Ly ve ark., 2008).

Prata muz türünde (*Musa acuminata-M. Balbisiana*) olgunlaşma sırasında meydana gelen biyoaktif aminlerin (spermin, spermidin, agmatın, putresin, kadaverin, histamin, tiramin, dopamin, tryptamine, 2-feniletılamin ve serotonin) ve karbonhidrat değişikliklerinin incelendiği bir çalışmada örnekler 35 gün boyunca 16±1°C ve %85 nispi neme sahip ortamda depolanmışlardır. Örneklerde 11 biyoaktif amin arasından sadece serotonin, spermidin, spermin, dopamin ve tiramin aminleri tespit edilmiştir. Bunlardan spermidin depolama süresince yaklaşık 1,0-1,5 mg/100 g arasında miktarını korurken, putresin ilk 21 gün boyunca 0,5-1,0 mg/100 g değerleri arasında artış gösterirken, 21. Günden sonra 0,5 mg/100 g değerinin altında tespit edilmiştir. Serotonine ait değerler ise olgunlaşma süresinin başında 1,5-2,0 mg/100 g iken

olgunlaşmanın 14. gününde en yüksek miktara ulaşmış 2,0-2,5 mg/100 g ve diğer günlerde giderek 1,0-0,5 mg/100 g değerleri arasında düşme göstermiştir (Adao ve Gloria, 2005).

Bir başka çalışmada 10 çeşit Türk kahvesinde mineral ve biyoaktif amin seviyeleri bunun yanında pH, renk ve kuru madde gibi faktörleri öğütülmüş ve demlenmiş olarak iki farklı koşulda incelemiştir. Elde edilen verilere göre öğütülmüş örneklerin hemen hepsinde putresin (8,018 mg/kg), kadaverin (28,13 mg/kg), triptamin (16,55 mg/kg), β-feniletılmain (12,00 mg/kg), serotonin (107,3 mg/kg), ve tiramin (55,32 mg/kg) ve demlenmiş örneklerde ise putresin (1,019 mg/L), kadaverin (4,387 mg/L), triptamin (3,656 mg/L), β-feniletılmain (0,8904 mg/L), serotonin (6,864 mg/L), ve tiramin (4,532 mg/L), verilen ortalama miktarlarda tespit edilirken spermidin, spermin ve histamin tespit edilmemiştir. Sonuçlara göre hem öğütülmüş hem de demlenmiş örneklerde en yüksek miktarın serotonine ait olduğu bildirilmiştir (Özdehan, 2014).

Serotoninin Fizyolojik ve Biyolojik Fonksiyonları

Serotonin hormonunun ve reseptörlerinin insan vücudunda ve diğer organizmalarda birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonları vardır. Depresyon, uyku, cinsel fonksiyonlar ve anksiyete bozukluklarından yeme bozukluklarına kadar çeşitli görevlerde etken rol oynayan serotonin vücut dengesinin sağlanmasında önemlidir (Naughton ve ark., 2000; Tamam ve Zeren, 2002).

Bir grup araştırmacı beyin serotoninini yükseltmek için olası bir stratejisi geliştirmişlerdir. Araştırmacılar pozitron emisyon tomografisi kullanarak, pozitif, negatif ve nötr ruh indüksiyonlarına sahip sağlıklı katılımcıların beyinlerinde sentezlenen serotoninini ölçmüşlerdir. Yapılan çalışma sonunda mutlu bireyin sağ ön singulat korteksteki serotonin sentezi ile olumlu, üzgün bireyin ise olumsuz bir ilişkinin olduğu rapor edilmiştir (Perreau-Linck ve ark., 2007).

Bir diğer çalışmada ise beyindeki serotonin seviyesinin ilaç kullanılmaksızın; güneş ışığıyla temas etme, spor faaliyetleri, gelir düzeyi ve yaşam koşullarını iyileştirme gibi sosyal ve bireysel etkenlerle birlikte artırılacağı belirtilmiştir (Young, 2007).

Serotoninin eksikliğinin, duygusal ve davranışsal bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak serotonin anksiyetenin duygusal ve bilişsel yönleri, depresyon, bağımlılık, obsesif kompulsif bozukluk ve saldırganlık gibi problemlerle de ilişkilidir. Benzer şekilde antidepresanlar Alzheimer hastalığı tedavisinin tamamlanmasında, öğrenme ve hafıza gelişiminde önemlidir (Aboukhatwa ve ark., 2010; Rodriguez ve ark., 2012).

20 farklı çalışmayı kapsayan meta analiz sonucunda zihinsel problemlere ve işlenen suç seviyesine bakılmaksızın, düşük serotonin seviyesinin saldırgan davranışlar üzerinde önemli derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Moore ve ark., 2002).

Serotonin, açlık kan şekeri ve nefret duygusu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmaya; 27 beyaz kadın, 36 siyahi kadın, 21 beyaz erkek, 35 siyahi erkek

(ortalama yaş 34±8,5) olmak üzere toplam 119 kişi katılmıştır. Araştırma sonucunda sadece siyahi Amerikalı kadınlarda nefret duygusunun açlık kan şekeri ve serotonin seviyesi ile ilişkili olduğu ancak bu sonucu cinsiyet ve yaş gibi faktörlerin de etkileyebileceği rapor edilmiştir (Boyle ve ark., 2015).

Melatonin Biosentezi ve Metabolizması

IUPAC adı N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil] olan ve N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da ifade edilen melatonin organizmada bulunan hayati bir hormondur. Epifiz bezinin başlıca hormonu ve bir anti stres molekülü olarak melatonin, genel olarak strese karşı koruyucu olabilir. Ayrıca melatonin düzeyi insan kanındaki toplam antioksidan kapasitesiyle ilişkilidir. Melatonin, radikal oksijenin ve OH, O₂⁻ ve NO dâhil nitrojen türlerinin güçlü bir serbest radikal avcısıdır. Kimyasal olarak üretilen antioksidanlarla karşılaştırıldığında oldukça etkili bir antioksidan olan melatonin oksidatif strese karşı hücreleri korur ve insan kan hücrelerinde DNA tamirine yardım eder (Poeggeler ve ark., 1994; Sliwinski ve ark., 2007; Tan ve ark., 1993).

Melatonin, sirkadiyen ritim, bağışıklık sistemi, antioksidan etkisi, cinsellik, otizm, yaşlanma karşıtı, kan şekerinin düzenlenmesi dahil olmak üzere bir çok biyolojik süreçlerde geniş faaliyetler göstermektedir (Buscemi ve ark., 2004). Ayrıca melatonin bir antikanser ajanı olarak hareket edebilir ve Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkları düzenlemeye yardımcı olabilir (Anisimov ve ark., 2006; Wand, 2009). Bir indolamin bileşiği olan melatonin, portakal, domates, çilek, üzüm, muz, kiraz, zeytinyağı, pirinç, arpa ve fındık gibi çeşitli gıdalarda farklı bileşimlerde bulunmaktadır (Huether, 1994).

Melatonin, amino asit L-Trp, aktivatör ve kofaktör olarak bir kaç vitamin ve mineral vasıtasıyla epifiz bezi (pineal gland) tarafından özellikle geceleri sentezlenen bir nörotransmitterdir. L-Trp, L-Trp hidroksilaz enzimi ve bazı kofaktörler aracılığı ile serotonine, serotonin ise N-asetiltransferaz enzimi ile N-asetil serotonine dönüşür ve N-asetil serotonin ise hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) enzimi ile melatonine dönüşür (Ackermann ve Stehle, 2006). Bunun dışında kandaki melatonin başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir ve burada sitokrom monooksijenazlar tarafından hidroksillenir. Daha sonra, idrarda bulunan ana melatonin metaboliti olan 6-

sulfatoksimelatonin oluşturmak üzere sülfat ile konjüge olur. Bu süreçte hidroksil radikalleri avcısı olan sıklık 3-hidroksimelatonine dönüştürülür (Srinivasan ve ark., 2010).

Melatonin sentezini ve salınımını etkileyen ana etken ışıktır. Melatonin salınımı karanlık ortamda artarken, aydınlık ortamda azalmaktadır. İnsan vücudunda gece geç saatlerde serotonin seviyesinin azalması ve melatonin seviyesinin artması, serotoninin melatonine dönüştürülmesinden kaynaklanmaktadır (Özçelik ve ark., 2013).

Gıdaların Melatonin Profili

Yapılan birçok çalışmada bitkilerin; yaprak, sap, kök, çiçek, meyve, çekirdek gibi farklı kısımlarında bunun yanında ceviz, domates, üzüm, fındık, çilek, portakal kiraz, vişne gibi gıdalarında ve farklı ama önemli konsantrasyonlarda melatonin ve serotonin içerdiği rapor edilmiştir (Huang ve Mazza, 2011; Paredes ve ark., 2009).

Bir çalışmada yirmi dört çeşit yenilebilir bitkide bulunan melatonin miktarı ve melatoninin plazma melatonin seviyesi ve omurgalılarda melatonin reseptörlerine bağlanma etkisini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda en yüksek melatonin seviyesinin yulaf (*Abena sativa*) 1796,1±43,3 pg/g ve uzun çayır (*Sestvca arundinacea*) 5288,1±368,3 pg/g bitkilerinde olduğunu ve aynı zamanda melatoninin antioksidan özelliğinden dolayı bu bitkilerin beslenme açısından faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Diğer bitkilere ait değerler Tablo 1’de verilmiştir (Hattori ve ark., 1995).

Yapılan bir diğer çalışmada; yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile haşhaş, anason, kişniş, kereviz, keten, yeşil kakule, yonca, rezene, ayçiçeği, badem, çin kurt özümü (*Lycium barbarum*), siyah ve beyaz hardal tohumlarındaki melatonin seviyesini araştırmışlardır. İncelenen gıdalarda melatonin miktarının 2 ile 190 ng/g arasında değiştiği belirlenmiştir. En yüksek melatonin miktarının siyah hardalda 129 ng/g ve beyaz hardalda 189 ng/g olarak tespit etmişlerdir (Manchester ve ark., 2000).

Yapılan bir diğer çalışmada ise cevizdeki melatonin miktarı tayin edilmiş, kandaki serum melatoninin düzeyine ceviz tüketiminin etkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda cevizde 3,5±1.0 ng/g oranında melatonin bulunduğu belirlenmiştir ve cevizle beslenen ratların serum melatonin seviyesi normal besinlerle beslenenlere göre arttığı görülmüştür (Reiter ve ark., 2005).

Tablo 1 Çeşitli bitkilerde ortalama melatonin miktarları (Hattori ve ark., 1995).

Bitki Türü	Miktarı (pg/g)	Bitki Türü	Miktarı (pg/g)
Hint ıspanağı (<i>Basella alba</i>)	38,7±5,5	Çilek (<i>Fragaria magna</i>)	12,4±3,1
Salatalık (<i>Cucumis sativus</i>)	24,6±3,5	Elma (<i>Malus domestica</i>)	47,6±3,1
Kivi (<i>Actinidia chinensis</i>)	24,4±1,7	Papatya türü (<i>Chrysanthemum coronarium</i>)	416,8±54,6
Lahana (<i>Brassica oleraceah</i>)	107,4±7,3	Japon butterbur (<i>Patasites japonicus</i>)	49,5±5,6
Japon turpu (<i>Bassica campestris</i>)	657,2±29,0	Domates (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	32,2±2,4
Çin lahanası (<i>Raphanus sativus</i>)	112,5±10,3	Pirinç (<i>Oryza sativa japonica</i>)	1006,0±58,5
Japon ashitaba (<i>Angelica keiskei</i>)	623,9±63,1	Arpa (<i>Hordeum vulgare</i>)	378,1±25,8
Havuç (<i>Paucus carota</i>)	55,3±11,9	Tatlı mısır (<i>Zea mays</i>)	1366,1±465,1
Yulaf (<i>Abena sativa</i>)	1796,1±43,3	Uzun çayır (<i>Sestvca arundinacea</i>)	5288,1±368,3
Taro (<i>Colocasisesculenta</i>)	54,6±23,0	Zencefil (<i>Zingiber officinale</i>)	583,7±50,3
Ananas (<i>Ananas comosus</i>)	36,2±8,4	Kuşkonmaz (<i>Asparagus officinalis</i>)	9,5±3,2
Soğan (<i>Allium cepa</i>)	31,5±4,8	Taze soğan (<i>Allium fistulosum</i>)	85,7±8,0

İspanya kökenli farklı örneklerde sızma zeytinyağı, yağı ve rafine zeytinyağı içerisindeki melatonin miktarının incelendiği çalışmada sızma zeytinyağı örneklerinde melatonin miktarının ayçiçeği ve rafine zeytinyağı örneklerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür (De la Puerta ve ark., 2007).

Bir grup araştırmacı HPLC yöntemi ile Trebbiano kırmızı ve Sangiovese beyaz şarap çeşitlerinde melatonin ve cis-trans resveratrol miktarlarını tespit ettiler çalışmada sırasıyla Sangiovese beyaz şarapta melatonin 0,5 ng/mL, trans-resveratrol 210 ng/mL, cis-resveratrol 50 ng/mL ve Trebbiano kırmızı şarapta melatonin 0,4 ng/mL, trans-resveratrol 153 ng/mL, cis-resveratrol 42 ng/mL olarak ölçülmüştür. Örneklerdeki melatonin miktarları arasında önemli derecede fark görülmezken trans-resveratrol miktarları arasında dikkate değer bir fark olduğunu bildirmişlerdir (Mercolini ve ark., 2008).

Farklı yıllarda (2009-10) çeşitli (Bond, Borsalina, Catalina, Gordal, Lucinda, Marbone, Myriade, Pitenza, Santonio, Perlino, Platero, and RAF) domates (*Lycopersicon esculentum*) ve çeşitli (Camarosa, Candonga, Festival, and Primoris) çilek (*Fragaria ananassa*) türlerinde bulunan melatonin seviyesinin incelendiği bir diğer çalışmada ise domates örneklerindeki melatonin miktarı 4,11 ng/g ile 114,52 ng/g değerleri arasında iken çilek örneklerinde bu değer 1,38–11,26 ng/g olarak tespit edilmiştir. Domates örneklerindeki melatonin miktarları hasat yıllarına göre değişkenlik gösterirken çilek örneklerinde birbirine paralel değerler elde edildiği rapor edilmiştir (Stürtz ve ark., 2011).

Üzüm, muz, portakal, ananas, mango ve papaya gibi çeşitli meyvelerdeki melatonin miktarlarının araştırıldığı çalışmalarda bu meyvelere ait değerler şöyledir; Albana üzümü (*Vitis vinifera L.*) 1,20 ng/g ve Sangiovese üzümü (*Vitis vinifera L.*) 1,50 ng/g, portakal (*Citrus reticulata*) 0,15 ng/g, ananas (*Ananus comosus Merr*) 0,30 ng/g, muz (*Musa sapientum L.*) 0,01 ng/g, mango (*Mangifera indica L.*) 0,70 ng/g, papaya (*Carica papaya L.*) 0,24 ng/g (Johns ve ark., 2013; Mercolini ve ark., 2012).

Diğer bir çalışmada ise bira, ceviz, domates, kakao tozu, vişne, siyah ve yeşil çay, vişne, vişne konsantresi, kefir, ekme kırıntısı ve kırmızı şarap örneklerindeki melatonin ve melatonin izomerlerinin varlığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte bira, fındık, domates ve vişne örneklerinde melatonin ve izomeri tespit edilirken, siyah ve yeşil çay, vişne, vişne konsantresi ve kırmızı şarapta sadece melatonin izomeri tespit edilmiştir. En yüksek melatonin izomeri değerleri kırmızı şarap (170,7±29,90 ng/g), en yüksek melatonin değeri ise ekme kırıntısında (341,7±29,30 ng/g) olduğu görülmüştür (Kocadağlı ve ark., 2014).

Melatoninin Fizyolojik ve biyolojik fonksiyonları

Melatonin epifiz bezi tarafından sentezlenen bir monoamindir. Işık melatonin sentezinde önemli bir faktördür. Son yıllarda yapılan çalışmalar insan uykusunda ışığın en önemli etken bileşen olduğunu ortaya koymuştur. Melatonin salınımı gece artarken gün ışığıyla beraber azalmaktadır. Melatonin düzeyi arttıkça uyku isteği artmaktadır. Bireyin yaşam süresi uzadıkça melatonin salgısı azalmaktadır. Bu yüzden yaşlı insanlarda genellikle uyku sorunları ortaya çıkmaktadır. Uyku problemi olan 55 yaş üstü bir grup hastaya

melatonin takviyesi yapılmış ve uyku problemi çeken hastaların daha rahat uykuya daldıkları ve uyku kalitelerinin arttığı belirtilmiştir (Folkard ve ark., 1993).

Melatonin biyolojik düzenlenme ve ritmi sağlayan tek hormon olarak bilinmektedir. Yetersiz ve dengesiz beslenmeden dolayı melatonin seviyesindeki düşüşler, biyolojik ritmin bozulmasına neden olmakta haliyle kişide uykusuzluk, iştahsızlık, yorgunluk gibi çeşitli rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır (Özçelik ve ark., 2013).

Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarda melatoninin sağlıklı hücreleri radyasyon ve kemoterapötik ilaç kaynaklı toksisiteden koruyucu ve kanser hücrelerinin artışı baskılayan ve hücreleri koruyucu etkiye sahip yardımcı T hücrelerinin salınımını arttırdığı rapor edilmiştir. Bunun yanında melatoninin, göğüs, prostat ve yumurtalık kanseri ve kolorektal kanser gibi çeşitli tümörlerde neoplastik büyümeyi baskılamakta etkin olduğu bildirilmiştir (Adriaens ve ark., 2006; Cardinali ve ark., 2008; Schernhammer ve ark., 2011; Vijayalaxmi ve ark., 2002).

Yapılan klinik bir çalışmada uykusuzluk problemi olan toplam 40 şizofreni hastasından 20 hastaya en az iki hafta boyunca geceleri 3-12 mg arasında melatonin diğer 20 hastaya ise plasebo verilerek karşılaştırma yapılmıştır. 15 gün boyunca sabit dozda (3 mg) melatonin verilen hastalarda plasebomaya kıyasla uyku kalitesinin arttığı, gece uyanma sıklığının azaldığı ve akşamdan kalma hissi olmaksızın uyku süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden melatonin salınımını arttırmak sirkadiyen ritmi düzenleneceğinden, şizofreni hastalarda hem uyku düzeni hem de sirkadiyen ritim için kullanılabilceği düşünülmektedir (Suresh Kumar ve ark., 2007).

Ananas (*Ananus comosus Merr.*), portakal (*Citrus reticulata*) ve muz (*Musa sapientum Linn.*) olmak üzere üç tropikal meyveden elde edilen meyve suyunun tüketiminden sonra insan vücudunda serum melatonin seviyesi ve antioksidan kapasitesinin ölçüldüğü çalışmaya gönüllü olarak 12 sağlıklı erkek birey katılmıştır. Çalışma sonucuna göre başlangıçta bireylerde ortalama olarak ananas 48 pg/mL, portakal 40 pg/mL ve muz 32 pg/mL olan melatonin miktarı meyve suyu tüketiminden 120 dakika sonra sırasıyla 145-151-140 pg/mL olarak ölçülmüştür. Tüm bireylerde serum melatonin seviyelerinde ve antioksidan miktarında (%6-14) başlangıca göre önemli derece artış gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre melatoninin vücudumuzda sahip olduğu birçok fonksiyonundan ve özellikle antioksidan kapasitesini artırmasından dolayı meyve tüketiminin insan beslenmesinde önemli bir yeri olduğu bildirilmiştir (Sae-Teaw ve ark., 2013).

Yapılan birçok meta analiz sonuçlarına göre melatonin genel olarak solid (dayanıklı, kistik olmayan) tümör remisyonunda ve radyokemoterapiye bağlı yan etkilerin azaltılmasında, kanser hücrelerinin artışı baskılanmasında önemli gelişmeler yol açmıştır. Elde edilen verilerden melatonin takviyesinin faydalı ve geleneksel tedaviye olumsuz etkisi olmadığından güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (Frenkel ve ark., 2013; Seely ve ark., 2012; Wang ve ark., 2012).

Çift kör bir çalışmada, plasebo kontrollü olarak on dört sağlıklı erkek bireye 1 mg melatonin oral olarak verilmiş ve sistolik (büyük tansiyon), diastolik (küçük tansiyon) kan basıncı ve nöradrenalin değerlerinde azalma

gözlemlenmiştir. Plesebo kontrollü olarak yapılan bir diğer kör çalışma ise hipertansiyon hastalarına üç hafta boyunca her gün oral olarak 2,5 mg melatonin verilmiş ve hem sistolik hem de diastolik kan basıncı değerlerinin önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir (Arangino ve ark., 1999; Scheer ve ark., 2004).

Elde edilen bulgulara bakıldığında melatonin, hipertansiyon hastalarında kan basıncını düşürmede, kanser hücrelerinin artışı baskılamada, uykusuzluk ve psikolojik bozukluklarda oldukça etkilidir.

Sonuç

Genel olarak L-Trp, serotonin ve melatonin hormonlarının etken bileşeni olduğundan, uyku bozukluğu ve majör depresyon gibi bu hormonlara ait başlıca rahatsızlıklara neden olduğu görülmektedir.

Günlük yaşamımızda tükettiğimiz besinlerin hemen hemen hepsinde L-Trp, serotonin ya da melatonin bileşenleri bulunmaktadır. Bu bileşenler merkezi sinir sistemi üzerine çok çeşitli ve önemli etkilere sahiptirler. Ancak yetersiz, dengesiz veya yanlış beslenme sonucunda vücudumuza yeteri miktarda L-Trp alınamamakta dolayısıyla serotonin ve melatonin sentezi azalmaktadır. Diğer bir açıdan beslenme ile yeteri kadar L-Trp, serotonin ve melatonin alınsa bile vücuttaki diğer fizyolojik ve biyolojik faktörler, çevre ve yaşam koşulları bu bileşenlerin sentezi ve salınımı etkileyebilir. Genel çerçevede L-Trp, serotonin ve melatonin arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Yani L-Trp bakımından zengin besinlerle beslenmek vücuttaki serotonin ve melatonin miktarlarını da arttırmakta iken L-Trp'nın az alınmasında ya da yokluğunda serotonin ve melatonin miktarları da düşmektedir. Besin dışında oral olarak alınan L-Trp da yine aynı etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Çeşitli sebze, meyve, baklagil tohumları, süt ve süt ürünleri, kahve ve kakao çekirdekleri gibi gıdaların L-Trp, serotonin ve melatonin profillerinin incelendiği pek çok araştırma vardır. Ancak bu gibi gıdaların doğrudan tüketilmesiyle özellikle insan vücudundaki L-Trp, serotonin ve melatonin profillerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan araştırmalar L-Trp ve melatoninin, gıda takviyesinden daha çok doğrudan oral olarak takviyesini kapsamaktadır. Oral olarak alınan bu bileşenler, serotonin ve melatonin hormonlarının artışı desteklemektedir. Gıdaların mı yoksa dışarıdan alınan takviyelerin mi daha etkili olduğu hakkında kesin ifadeler kullanmak sınırlı çalışmalardan, çevre ve yaşam koşulları, düzenli spor faaliyetleri, beslenme alışkanlığı ve kalitesi gibi bu bileşenleri etkileyen faktörlerden dolayı oldukça zordur. L-Trp, serotonin ve melatonin zengin besinlerle beslenmek, düzenli spor faaliyetleri, güneş ışığı genellikle bu bileşenlerin vücuttaki konsantrasyonlarını arttırmaktadır.

Bu konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olabilmek için bütüncül ve yeni yöntemler geliştirilmek, L-Trp, serotonin ve melatonin zengin gıdalarla beslenmenin insan sağlığı üzerine etkisine yönelik kohort (aynı yılda doğma, aynı işte çalışma, aynı bölgede oturma v.b. kişilerin oluşturduğu grup) çalışmaları yapılması daha fazla *in vitro* çalışma yapılması bu alanda yapılacak çalışmalar için daha sağlıklı ve sistematik sonuçlar sağlayabilir.

Kısaltmalar ve Semboller

L-Trp	triptofan amino asiti
NAD	nikotinamid adenin dinükleotit
NADP	nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
5-HTP	5-hidroksitriptofan
5-HT	5-hidroksitriptamin
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
5-SED	5-hidroksiindol asetaldehit
HPLC	yüksek performanslı sıvı romatografisi
DNA	deoksiribonükleik asit
HIOMT	hidroksiindol-o-metiltransferaz
kg	kilogram
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
ng	nanogram
pg	pikogram

Kaynaklar

- Aboukhatwa M, Dosanjh L, and Luo Y. 2010. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.*, 5:10. DOI:10.1186/1750-1326-5-10; PMCID PMC2845130
- Ackermann K, Stehle JH. 2006. Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int.*, 23(1-2): 369–379. DOI: 10.1080/07420520500464379; PMID 16687310
- Adao RC, Gloria MBA. 2005. Bioactive amines and carbohydrate changes during ripening of 'Prata' banana (*Musa acuminata*×*M. balbisiana*). *Food Chem.*, 90: 705–711. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.05.020
- Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smits J. 2006. Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. *Toxicology*. 228: 333–343. DOI: 10.1016/j.tox.2006.09.018; PMID 17084011
- Anisimov V N, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. 2006. Review melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta.*, 1757(5-6): 573-589. DOI: 10.1016/j.bbabi.2006.03.012; PMID 16678784
- Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AMB, Longu G, Volpe A, Melis GB. 1999. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.*, 83(9): 1417-1419. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00112-5; PMID 10235107
- Badria FA. 2002. Melatonin, Serotonin and Tryptamine in Some Egyptian Food and Medicinal Plants. *J of Med Food.*, 5(3): 153-157. DOI: 10.1089/10966200260398189; PMID 12495587
- Bertazzo A, Comai S, Brunato I, Zancato M, Costa CVL. 2011. The content of protein and non-protein (free and protein-bound) tryptophan in *Theobroma cacao* beans. *Food Chem.*, 124: 93–96. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.05.110
- Birdsall TC. 1998. Alternative Medicine Review. *A J of Clinical Therapeutic.*, 3(4): 271-280. PMID 9727088

- Boyle SH, Georgiades A, Brummett BH, Barefoot JC, Siegler IC, Matson WR, Kuhn CM, Grichnik K, Stafford-Smith M, Williams RB, Kaddurah-Daouk R, Surwit RS. 2015. Associations between Central Nervous System Serotonin, Fasting Glucose, and Hostility in African American Females. *Ann Behav Med.*, 49: 49–57. DOI: 10.1007/s12160-014-9626-7; PMID 24806470
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. 2004. Melatonin for treatment of sleep disorders. AHRQ Publication, Rockville.
- Cardinali DP, EsquiWno AI, Srinivasan V, Pandi-Perumal SR. 2008. Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation.* 15: 272–278. DOI: 10.1159/000156470; PMID 19047804
- Charney DS, Heninger GR, Reinhard JF, Sternberg DE, Hafstead KM. 1982. The effect of IV 1-tryptophan on prolactin, growth hormone, and mood in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).*, 78(1): 38-43. DOI: 10.1007/BF00470585; PMID 6815695
- Cirilo MPG, Coelho AFS, Araujo CM, Gonçalves FRB, Nogueira FD, Gloria MBA. 2003. Profile and levels of bioactive amines in green and roasted coffee. *Food Chem.*, 82: 397-402. DOI: 10.1016/S0308-8146(02)00560-5
- Comai S, Bertazzo A, Bailoni L, Zancato M, Costa CVL, Allegri G. 2007. Protein and non protein (free and protein-bound) tryptophan in legume seeds. *Food Chem.*, 103: 657-661. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.07.045
- Crawford IP. 1989. Evolution of a Biosynthetic Pathway: The Tryptophan Paradigm. *Annu. Rev. Microbiol.*, 43: 567-600. DOI: 10.1146/annurev.mi.43.100189.003031; PMID 2679363
- De la Puerta C, Carrascosa-Salmoral MP, Garcia-Luna PP, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. 2007. Melatonin is a phytochemical in olive oil. *Food Chem.*, 104: 609–612. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.12.010
- Folkard S, Arendt J, Clark M. 1993. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int.*, 10(5): 315-320. DOI: 10.3109/07420529309064485; PMID 8261530
- Frenkel M, Abrams DI, Ladas EJ, Deng G, Hardy M, Capodice JL, Winegardner MF, Gubili JK, Yeung KS, Kussmann H, Block KI. 2013. Integrating Dietary Supplements Into Cancer Care. *Integr Cancer Ther.*, 12(5): 369–384. DOI: 10.1177/1534735412473642; PMID 23439656
- Güzel-Seydim ZB, Seydim AC, Greene AK. 2003. Comparison of amino acid profiles of milk, yogurt and turkish kefir. *Milchwissenschaft milk Sci Inter.*, 58 (3-4): 158-160.
- Hahn P. 1984. Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver and adipose tissue enzymes in adult rodents. *J Nutr.*, 114(7): 1231–4. PMID 6376732
- Hartmann E. 1983. Effects of 1-tryptophan on sleepiness and sleep. *J Psychiatr Res.*, 17(2): 107-113. DOI:10.1016/0022-3956(82)90012-7; PMID 6764927
- Hattori A, Migitaka H, Iigo M, Itoh M, Yamamoto K, Ohtani-Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Reiter RJ. 1995. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem Mol Biol Int.*, 35(3): 627–634. PMID 7773197
- Heine W, Radke M, Wutzke KD. 1995. The significance of tryptophan in human nutrition. *Amino Acids,Acids.*, 9(3): 91-205. DOI: 10.1007/BF00805951; PMID 24178836
- Herderich M, Gutsche B. 1997. Tryptophan-derived bioactive compounds in food. *Food Rev Int.*, 13(1): 103-135. DOI: 10.1080/87559129709541100
- Huang X, Mazza G. 2011. Application of LC and LC-MS to the Analysis of Melatonin and Serotonin in Edible Plants. *Crit Rev in Food Sci Nutr.*, 51(4): 269-284. DOI: 10.1080/10408398.2010.529193; PMID 21432696
- Huether G. 1994. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann N Y Acad Sci.*, 719: 146-158. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb56826.x; PMID 8010590
- Hutter R, Niederberger P, DeMoss JA. 1986. Tryptophan Biosynthetic Genes in Eukaryotic Microorganisms. *Annu. Rev Microbiol.* 40: 55-77. DOI: 10.1146/annurev.mi.40.100186.000415; PMID 3535653
- Johns NP, Johns J, Porasuphatana S, Plaimee P, Sae-Teaw M. 2013. Dietary intake of melatonin from tropical fruit altered urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in healthy volunteers. *J Agric Food Chem.*, 61(4): 913-919. DOI: 10.1021/jf300359a; PMID 23252791
- Kayaalp SO. 2006. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Baskı., Ankara. Hacettepe-Taş Kitapçılık. ISBN 8975935415.
- Kocadağlı T, Yılmaz C, Gökmen V. 2014. Determination of melatonin and its isomer in foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chem.*, 153: 151–156. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.12.036; PMID 24491714
- Lee YJ, Marcu S, Berall G, Shapiro CM. 2011. Tryptophan for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Prader-Willi Syndrome, *Indian Pediatr.*, 48(4): 319-21. DOI: 10.1007/s13312-011-0053-6; PMID 21532101
- Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walthier DJ, Tian Y, Jochum W, Gachet C, Bader M, Clavien P A. 2006. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*, 312(5770): 104-7. DOI: 10.1126/science.1123842; PMID 16601191
- Lewis DS, Bertrand HA, McMahan CA, McGill Jr, McGill HC, Carey KD, Masoro EJ. 1986. Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest.*, 78(4): 899-905. DOI: 10.1172/JCI112678; PMID16601191
- Ly D, Kang K, Choi JY, Ishihara A, Back K, Lee SG. 2008. HPLC analysis of serotonin, tryptamine, tyramine and hydroxycinnamic acid amines of serotonin and tyramine in food vegetables. *J Med Food.*, 11(2): 385-389. DOI: 10.1089/jmf.2007.514; PMID 18598185
- Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ, Park W, Monis K, Qi W. 2000. High levels of melatonin in the seeds of edible plants possible function in germ tissue protection. *Life Sci.*, 67(25): 3023–3029. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00896-1; PMID 11125839
- Marcolini L, Saracino MA, Bugamelli F, Ferranti A, Malaguti M, Hrelia S, Raggi MA. 2008. HPLC-F analysis of melatonin and resveratrol isomers in wine using a SPE procedure. *J Sep Sci.*, 31(6-7): 1007–1014. doi: 10.1002/jssc.200700458; PMID 18338365
- Marshall AM, Hernandez LL, Horseman ND. 2014. Serotonin and Serotonin Transport in the Regulation of Lactation. *J Mammary Gland Bio Neoplasia.*, 19(1): 139–146. DOI: 10.1007/s10911-013-9304-6; PMID 24136337
- Martins ACCL, Gloria MBA. 2010. Changes on the levels of serotonin precursors-tryptophan and 5-hydroxytryptophan during roasting of Arabica and Robusta coffee. *Food Chem.*, 118(3): 529–533. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.05.016
- Matondo RB, Punt C, Homberg J, Toussaint MJ, Kisjes R, Korpelaar SJ, Akkerman JW, Cuppen E, De Bruin A. 2009. Deletion of the serotonin transporter in rats disturbs serotonin homeostasis without impairing liver regeneration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 296(4): G963–8. DOI: 10.1152/ajpgi.90709.2008; PMID 19246633
- Mercolini, L., Mandrioli, R., Raggi, M. A. 2012. Content of melatonin and other antioxidants in grape-related foodstuffs: measurement using a MEPS-HPLC-F method. *J Pineal Res.*, 53(1): 21-28. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00967.x; PMID 22017461
- Moore T, Scarpa A, Raine A. 2002. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behavior*, 28(4): 299–316. DOI: 10.1002/ab.90027

- Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE. 2000. A Review of the Role of Serotonin Receptors in Psychiatric Disorders. *Hum. Psychopharmacol.*, 15: 397-415. doi: 10.1002/1099-1077(200008)15:6<397:AID-HUP212>3.0.CO;2-L; PMID 12404302
- Ozanne SE, Hales CN. 2004. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature*, 427(6973): 411-2. DOI:10.1038/427411b; PMID 14749819
- Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. 2013. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.*, 5(2), 179-203. DOI: 10.5455/cap.20130512
- Özdeştan Ö, 2014. Evaluation of bioactive amine and mineral levels in Turkish coffee, *Food Res Int.*, 61: 167–175. DOI:10.1016/j.foodres.2013.12.027
- Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ. 2009. Phytomelatonin: a review. *J. Exp. Bot.*, 60(1): 57–69. DOI: 10.1093/jxb/ern284
- Perreau-Linck E, Beauregard M, Gravel P. 2007. In vivo measurements of brain trapping of ¹¹C-labelled α -methyl-L-tryptophan during acute changes in mood states. *J Psychiatry Neurosci.*, 32(6): 430-434. PMID 18043767
- Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Barlow-Walden LR. 1994. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci.*, 738: 419–20. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb21831.x; PMID 7832450
- Prasad C. 1998. Food, mood and health: a neurobiologic Outlook. *Braz J Med Biol Res.*, 31(12): 1517-1527. DOI: 10.1590/S0100-879X1998001200002; PMID 9951546
- Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. 2005. Melatonin in walnuts: Influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition*, 21(9): 920–924. DOI: 10.1016/j.nut.2005.02.005; PMID 15979282
- Rodríguez JJ, Noristani HN, Verkhatsky A. 2012. The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.*, 99(1): 15–41. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.06.010; PMID 22766041
- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GAW, Lowry CA. 2006. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.*, 8(20): 1-27. DOI: 10.1017/S1462399406000068; PMID 16942634
- Sae-Teaw M, Johns J, Johns NP, Subongkot S. 2013. Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *J Pineal Res.*, 55(1): 58-64. DOI: 10.1111/jpi.12025; PMID 23137025
- Sainio EL, Pulkki K, Young SN. 1996. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*, 10(1): 21-47. DOI: 10.1007/BF00806091; PMID 24178430
- Scheer FA, Van Montfrans GA, Van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. 2004. Daily night-time melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*, 43(2): 192–197. doi: 10.1161/01.HYP.0000113293.15186.3b; PMID 14732734
- Schernhammer ES, Razavi P, Li TY, Qureshi AA, Han J. 2011. Rotating night shifts and risk of skin cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.*, 103(7): 602–606. DOI: 10.1093/jnci/djr044; PMID 21335547
- Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ. 2012. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther.*, 11(4):293-303. DOI: 10.1177/1534735411425484; PMID 22019490
- Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R, Blasiak J. 2007. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutat Res.*, 634(1-2): 220-7. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.07.013; PMID 17851115
- Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Brown GM, Cardinali DP. 2010. Malaria: therapeutic implications of melatonin. *J Pineal Res.*, 48(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00728.x; PMID 20025640
- Stone TW, Darlington LG. 2002 Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.*, 1(8): 609-620. DOI: 10.1038/nrd870; PMID 12402501
- Stürtz M, Cerezo AB, Cantos-Villar E, Garcia-Parrilla MC. 2011. Determination of the melatonin content of different varieties of tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) and strawberries (*Fragaria ananassa*). *Food. Chem.*, 127(3): 1329-1334. doi:10.1016/j.foodchem.2011.01.093; PMID 25214134
- Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. 2007. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.*, 68(2): 237-241. DOI: 10.4088/JCP.v68n0208 PMID 17335321
- Tamam L, Zeren T. 2002. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Ek 4: 12-18.
- Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. 1993. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine Journal.*, 1: 57–60.
- Vale S, Gloria MBA. 1998. Biogenic amines in Brazilian cheeses. *Food Chem.*, 63(3): 343-348. DOI: 10.1016/S0308-8146(98)00019-3
- Vieira SM, Theodoro KH, Gloria MBA. 2007. Profile and levels of bioactive amines in orange juice and orange soft drink. *Food Chem.*, 100(3): 895-903. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.10.050
- Vijayalaxmi TCJ, Reiter RJ, Herman TS. 2002. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol.* 20(10): 2575–2601. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.004; PMID 12011138;
- Wang X. 2009. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.*, 15(4): 345-357. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2009.00105.x; PMID 19818070;
- Wang YM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu YZ, Dong TF, Fu QL. 2012. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 69(5): 1213-20. DOI: 10.1007/s00280-012-1828-8; PMID 22271210
- Yogman MW, Zeisel SH. 1983. Diet and sleep patterns in newborn infants. *N Engl J Med.*, 309(19): 1147-1149. DOI: 10.1056/NEJM19831103091903; PMID 6621660
- Young SN. 2007. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci.*, 32(6): 394-9. PMID 2077351