

## Triptofan ve Sağlık

### Tryptophan and Health

Meryem Elif ÖZTÜRK<sup>a</sup>, Nurcan YABANCI AYHAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaman TÜRKİYE

<sup>b</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Triptofan; serotonin, melatonin, triptamin, nikotinic asit gibi önemli bileşiklerin sentezinde rol alan esansiyel aromatik bir amino asittir. Bu nedenle iştah, ağırlık kazanımı, uyku, ruh durumu, ağrı gibi pek çok fizyolojik durum ile ilişkilidir. Günlük triptofan gereksinimi, vücut ağırlığının kg'ı başına 5 mg'dir. Triptofanın beyine alınması ve aktif metabolitlere dönüşümü, alım miktarıyla ilişkili olduğu kadar ortamdaki diğer amino asitlerin özellikle büyük nötral amino asitlerin (valin, lösin, izolösin, fenilalanin, tirozin) varlığına da bağlıdır. Akut triptofan eksikliğinin, hafif şişman bireylerde şekerli besinlerden gelen enerji alımını artırdığı, düzelmiş depresyon hastalarında depresif yanıtı uyardığı, uyku süresi ve kalitesinde azalmaya, uzun süreli bellek işlevlerinde bozukluğa, migren hastalarında ışık kaynaklı ağrının ve migren ataklarının artmasına yol açtığı saptanmıştır. Triptofanın uyku üzerine olumlu etkisi dışında besin olarak alınımın, vücutta ilaç benzeri hastalıklara karşı aktif bir işlevine rastlanmamıştır. Bununla birlikte triptofan destekleri, özellikle depresyon, bazı kognitif bozukluklar, kronik ağrı ve uyku bozukluklarında uzun süredir kullanılmaktadır. Ayrıca bu desteklerin, hafif şişman bireylerde tek başına enerji alımını azalttığı ve ağırlık kaybını sağladığı görülmüştür. Ancak triptofan desteklerinin, 1989 yılında eozinofili miyalji hastalığına yol açması ve bu durumdan pek çok kişinin zarar görmesi sebebiyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından kullanımı bir süre yasaklanmış olup, 2005 yılında bu yasak kalkmıştır. Bununla birlikte 2005 yılından itibaren triptofan desteği kullanımı sonucu, 2 adet eozinofili miyalji ve 2 adet miyalji tanısı almış toplam 4 olgu bulunmaktadır.

**ABSTRACT** Tryptophan is an essential aromatic amino acid. It plays role for the important substances synthesis such as serotonin, melatonin, tryptamine, nicotinic acid. Therefore, it affects some physiological conditions such as weight gain, sleep activity, mood, pain. Daily triptophan requirement is 5 mg per kg body weight. Brain triptophan uptake and conversion to active metabolites there, related with its amount of intake and presence of other amino acids especially large neutral amino acids (valine, leucine, isoleucine, phenylalanine, tyrosine) in blood. Acute tryptophan depletion increases energy intake from foods high in sugar in overweight adults, stimulates depressive responses in patients with depression, decreases sleep duration and efficiency, causes impaired long-term memory functioning and increases migraine symptoms and photophobia in patients who suffer from migraine. Except for sleep problems, there is no drug-like, active effects of tryptophan taken in food for diseases. Nevertheless, tryptophan supplement has been used for a long time especially for depression, some cognitive problems, chronic pain and sleep problems. Besides, it is reported that tryptophan supplement decreases energy intake and provides weight loss alone in overweight adults. However, in 1989 since it caused eosinophilia myalgia syndrome and most of people harmed, it was banned by Food and Drug Administration for a while and in 2005, this ban was lifted. Because of using tryptophan two cases having eosinophilia myalgia syndrome and 2 cases having myalgias have been reported since 2005.

**Anahtar Kelimeler:** Triptofan; obezite; uyku; ağrı

**Keywords:** Tryptophan; obesity; sleep; pain

### TRİPTOFAN TANIMI VE METABOLİZMASI

Triptofan; metabolizmasının karmaşıklığı, metabolitlerinin çeşitliliği ve önemi, ayrıca saflaştırılmış hâlde farmakolojik ajan olarak kullanılması bakımından farklı bir amino asittir. Esansiyel aromatik amino asit olan ve yapısında indol halkası taşıyan triptofan, önemli bileşiklerin sentezinde rol alır. Bu nedenle se-

rotonin, melatonin, triptamin, kuinolinik asit ve kinürenik asit gibi pek çok biyolojik aktif bileşiğin ön maddesidir. Bununla birlikte triptofanın karaciğerdeki yıkım yolunda niasin (B<sub>3</sub> vitamini) oluşur.<sup>1,2</sup>

Triptofanın dönüşümü sonucu oluşan serotonin (5-dihidroksitriptamin) beslenme, vücut ağırlığı düzenlenmesi, toplumsal hiyerarşiler, saldırganlık ve intihar, obsesif-kompulsif bozukluklar, alkolizm,

**Correspondence:** Nurcan YABANCI AYHAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

**E-mail:** nyabanci@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

**Received:** 13 Feb 2020 **Received in revised form:** 14 Apr 2020 **Accepted:** 15 Apr 2020 **Available online:** 11 Dec 2020

2630-6425 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



anksi- yete ve affektif bozukluklar gibi çok geniş bir yelpazeyi ilgilendiren davranışlarla bağlantılıdır.<sup>3</sup>

Epifiz bezinde serotonin asetillenmesi ve metillenmesiyle melatonin elde edilmektedir.<sup>2</sup> Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup, ritmini ayarlamak olan melatonin, vücudun birçok biyolojik ve fizyolojik süreçlerinde yer alır (Şekil 1).<sup>4</sup>

## TRİPTOFAN VE SEROTONİNİN DİYETLE İLİŞKİSİ

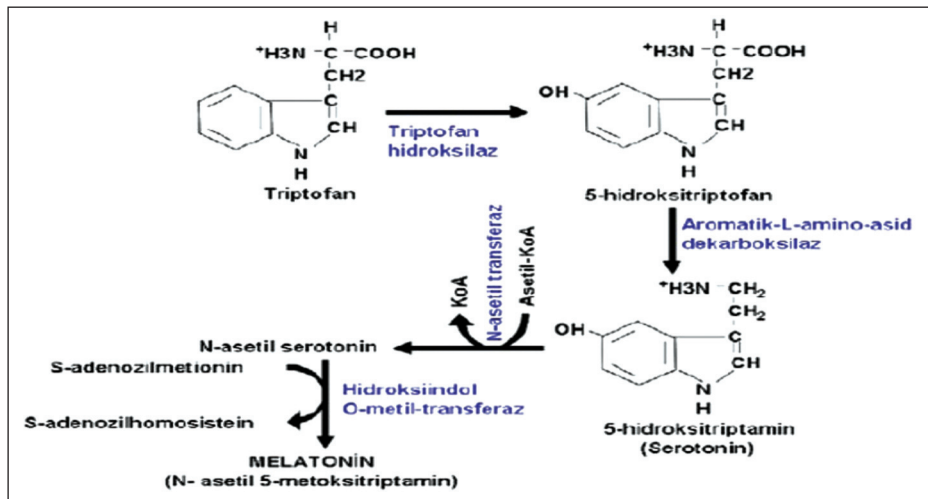
Ton balığı, peynir, dana eti gibi ağırlıklı olarak hayvansal kaynaklı besinlerle birlikte yulaf ve buğday gibi tahıllar da triptofandan zengin besinler olarak bilinmektedir (Tablo 1).<sup>5</sup>

Triptofandan serotonin üretimi oldukça düşük olup, triptofanın %10'dan daha azı serotonine dönüşmek üzere indirgenir.<sup>6</sup> Triptofanın beyindeki konsantrasyonu, serotonin sentezini hızlıca etkiler. Triptofan konsantrasyonundaki yükseklik, triptofan hidrosilazın daha çok substratla doymasından dolayı daha çok serotoninin sentezlemesine sebep olur. Triptofan konsantrasyonundaki düşüklük ise enzimdeki doygunluk düştüğü için serotoninin daha az salgılanmasına yol açar. Ancak triptofan, büyük nötral amino asitlerin (valin, lösin, izolösin, fenilalanin, tirozin) rekabetçi taşıyıcıları ile taşınır. Triptofanın beyindeki konsantrasyonu ve serotonin sentezi, rakipleri olan büyük nötral amino asitlerin

Besin (100 g)	Triptofan (mg)
Süt (%3 süt yağı)	40
Yumurta (bütün)	192
Ekmek (beyaz)	100
Dana eti (fileto)	221
Peynir (beyaz)	230
Buğday	180
Yulaf	230
Muz	9
Ton balığı	262

herhangi birinin plazma konsantrasyonu ile ters orantılıdır.<sup>7</sup>

Aç karnına karbonhidrattan zengin beslenen hayvanlarda, plazma triptofan seviyesi 1-2 saat içinde yükselir. Beyindeki triptofan miktarı ve serotonin sentezi de artar. Hayvanlar, protein ve karbonhidrat içeren bir öğünle beslendiğinde ise beyin triptofan konsantrasyonunda ve serotonin sentezinde değişiklik olmaz. Çünkü karbonhidratlar tek başına tüketildiğinde, plazma triptofan seviyesi yüksek ancak taşınmada rakip olduğu amino asitlerin miktarı düşüktür. Bu durum, taşımacılar için yarışan triptofana, büyük bir avantaj sağlar. Beyindeki triptofan konsantrasyonları artar. Ancak protein içeren bir öğün tüketildiğinde, plazma triptofan seviyesinin yükselmesine rağmen rakiplerinin plazma konsantrasyonları



ŞEKİL 1: Serotonin ve melatonin sentezi.<sup>4</sup>

da triptofana benzer oranda artar. Böylece triptofan, taşıyıcılarına ulaşmada diğerleriyle rekabet edemez, sonuçta beyin triptofan konsantrasyonu artmaz.<sup>7</sup>

Son yıllarda triptofan içeren alfa-laktalbümin alımının (yaklaşık 20 g), triptofan/büyük nötral amino asit oranını diğer bir deyişle plazma triptofan kullanılabilirliğini artırdığı bulunmuştur.<sup>8</sup> Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada ise triptofan içeren hidrolize proteinlerin, triptofan kullanılabilirliğini aynı miktarda triptofanla zenginleştirilmiş alfa-laktalbümininden ve sadece triptofan verilmesinden daha çok artırdığı bulunmuştur. Bu çalışmada, triptofan/büyük nötral amino asit oranı, triptofan içeren hidrolize protein verilmesinden sonra %255 iken, triptofanla zenginleştirilmiş alfa-laktalbümin verilmesinden sonra sadece %67'dir.<sup>9</sup>

Wistar fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada da 3 ay boyunca yüksek yağlı diyet verildiğinde, beyindeki triptofan kullanılabilirliğinin arttığı görülmüştür. Bu durumda uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin, beyindeki triptofanı artırdığı düşünülmektedir.<sup>10</sup> Beş ay boyunca erkek sinomolgus maymunlarının bir grubuna düşük yağlı, diğer grubuna ise yüksek yağlı ve kolesterolü diyet uygulanmış, düşük yağlı diyet alan grupta hipotalamusta serotonerjik aktivitenin azaldığı görülmüştür.<sup>11</sup>

## TRİPTOFANIN BAZI FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

### İŞTAH VE AĞIRLIK KAZANIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Triptofanın, besin alımı üzerindeki etkisinin serotonin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Beyindeki serotonin ile besin alımı ve ağırlık kazanımı arasındaki ters ilişki 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Beyinde serotonin artışı, besin alımını inhibe ederken; beyinde serotonin azalması, hiperfaji ve ağırlık kazanımını artırır.<sup>12</sup> Sağlıklı erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, standart kahvaltıdan sonra 2 g triptofan verilmesi enerji alımını azaltmıştır. Bu çalışmada, triptofan miktarı 3 g'a çıkarıldığında besin alımının daha da azaldığı görülmüştür.<sup>13</sup>

Amerika'da yapılan bir çalışmada, hafif şişman bireylerde akut triptofan eksikliğinin şekerli besinlerden gelen enerji alımını artırdığı ve bu kişilerin, başka besinlerden önce ilk olarak şekerli besinleri tüketme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Ancak normal

ağırlıktaki bireylerde, şekerli besinlerden gelen enerji alımı ve besin tercihi akut triptofan eksikliğinden etkilenmemiştir.<sup>14</sup>

Obez bireylerin, serum triptofan seviyesinin her zaman düşük olduğu ve ağırlık kaybının buna etki etmediği gösterilmiştir. Bu sebeple obez bireyler, ağırlık kaybından sonra da iştah ve besin alımının artmasını sağlayan çeşitli biyolojik uyarılarla baş etmek zorunda kalmaktadır.<sup>15</sup> Bununla birlikte sağlıklı kadınlara uygulanan 4 haftalık ağırlık kaybı programı, plazma triptofanın ve triptofanın dallı zincirli nötral amino asitlere oranını başlangıca göre daha çok düşürmüştür; ağırlık kaybı programının, triptofan kullanılabilirliğini azaltma yoluyla serotonin fonksiyonunu düşürebileceği belirtilmiştir.<sup>16</sup>

Obez bireylere, 900 mg/gün 5-hidroksitriptofan verilerek yapılan bir çalışmada, katılımcılara ilk 6 hafta diyet uygulanmamış, 2. 6 haftada triptofana ek olarak 1.200 kcal'lik zayıflama diyeti verilmiştir. Çalışma sonucunda karbonhidrat alımında azalma, erken doyma ve %5 ağırlık kaybı elde edilmiştir.<sup>17</sup> Başka bir çalışmada da hafif şişman Tip 2 diyabet hastalarına, 2 hafta boyunca herhangi bir diyet kısıtlaması olmadan serotonin prekürsörü olarak günde 750 mg 5-hidroksitriptofan verilmiş, günlük karbonhidrat ile yağ alımı ve buna bağlı olarak enerji alımı önemli ölçüde azalmıştır. Diyabet hastalarında başlangıca göre anlamlı ağırlık kayıpları gözlenmiştir.<sup>18</sup> Bu veriler, triptofanın diyetle, karbonhidrat ve enerji alımının serotonerjik sistemin özellikle karbonhidrat alımını azaltarak, enerji alımının azalmasında rolü olduğunu doğrulamaktadır.

Anoreksiyal kanser hastalarında, kan triptofan seviyesi anlamlı biçimde yüksek bulunmuş olup, bu hastalarda triptofanın nötral amino asitlere oranının da sağlıklı kişilere ve anorektik olmayan kanser hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>19</sup> Bununla birlikte bulimia nervozalı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, akut triptofan eksikliğinin ruh durumunu olumsuz etkilediği ve yeme kontrolünü kaybetmeye yol açtığı gözlemlenmiştir.<sup>20</sup>

Sonuç olarak yeterli ve dengeli beslenmek, triptofan gibi elzem amino asitlerin alımını ve serotonine dönüşümünü etkilemektedir. Aç karnına karbonhidratlı besin alımının, triptofanın nötral amino asitlere

oranını, dolayısıyla beyin serotonin seviyesini yükselttiği düşünülmektedir. Bireyin diyetinde karbonhidratları tamamen kısıtlaması, beyin serotonin seviyesinin düşmesine, bu sebeple daha çok açlık hissetmesine neden olabilir. Diyette yeterli miktarda karbonhidrat tüketmek ve dengeli beslenme programı uygulamak, beyin serotonin düzeyinin düşmesini ve dolayısıyla açlık sinyallerini engellemektedir.

### BİLİŞSEL DURUM ÜZERİNE ETKİSİ

Triptofandan elde edilen serotoninin, bazı bellek işlemlerinde rol oynadığı bilinmektedir. İnsanlarda, özellikle akut triptofan eksikliğinde uzun süreli bellek işlemlerinde bozukluk görülmüştür.<sup>21</sup> Konsolidasyon bozulması ya da yeni bilgi kodlama bozukluğu sebebiyle akut triptofan eksikliği acil hatırlamayı da olumsuz etkiler. Bu durum, kadınlarda daha belirgin görülmüştür.<sup>22</sup> Bazı serotoninjik bozuklukları bilinen klinik popülasyonlarda (premenstrüel semptomlu kadınlar, depresyondan yeni çıkmış hastalar, strese karşı savunmasız kişiler gibi), triptofan yüklenmesini takiben uzun süreli bellek işlemlerinde, hafıza tarama yeteneğinde ve soyut görsel bellekte gelişmeler görülmüştür. Ancak sağlıklı kişilerde raporlar tutarsız bulunmuştur.<sup>21</sup>

Uzun süreli bellek üzerine etkilerin aksine akut triptofan eksikliğinin kısa süreli bellekte, sözel işlem belleğinde, uzaysal işlem belleğinde ve duygusal işlem belleği üzerinde etkisi görülmemiştir.<sup>23</sup>

Sağlıklı bireylerde, triptofan eksikliğinin odaklanmayı artırdığı yönünde sonuçlar çıkmıştır.<sup>24</sup> Ancak bazı çalışmalarda, dikkat dağılması ve odaklanma yönünde etkisinin olmadığı da görülmüştür.<sup>25</sup> Triptofan yüklemesinin sağlıklı bireylerde odaklanmayı etkilediği yönünde açık bir gösterge bulunmamakla birlikte, dikkat dağınıklığına yol açtığına dair bir veriye de rastlanmamıştır.<sup>21</sup> Çalışmalarda, akut triptofan eksikliğinin sağlıklı bireylerde karar vermeyi olumsuz yönde etkilediği gibi buna zıt olarak karar vermeyi geliştirdiği de gözlemlenmiştir.<sup>26,27</sup>

Triptofan eksikliğinin, sağlıklı bireylerde psikomotor performans üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.<sup>28</sup> Triptofan yüklenmesinin ise psikomotor performansı ve sağlıklı erişkinler ile hassas gruplarda tepki süresi performansını bozduğu görülmüştür.<sup>21,25</sup>

Triptofanın, sağlıklı bireylerde bilişsel durum üzerine etkisi tartışılırken, serotoninjik bozuklukları olan klinik popülasyonlarda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

### DUYGU DURUMU ÜZERİNE ETKİSİ

Triptofan, serotoninjik sistem üzerinden duygu durumunu etkilemektedir. Sağlıklı kişilerde, triptofanın ruh durumuna etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Triptofan eksikliğinin, sağlıklı bireylerde ruhsal durumu olumsuz yönde etkilediği, saldırganlığı artırdığı bildirilirken, ruhsal durumu çok az etkilediği de rapor edilmiştir.<sup>29,30</sup>

Ailesel “unipolar” depresyon olan kişilerde, akut triptofan eksikliğinin ruhsal durumu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür.<sup>31</sup> Ancak ailesinde majör duygu durum bozukluğu öyküsü olan kadınlarda, gün boyunca düşük proteinli diyet ve triptofandan eksik amino asit karışımı ile beslenme sonucu oluşturulan akut triptofan eksikliğinin ruhsal durumu olumsuz yönde etkilemediği bildirilmiştir. Bunun sebebi ise kadınların daha önce depresyon geçirmesiyle direnç kazanması olabilir.<sup>32</sup> Çünkü önceki başka bir çalışmada da ailesinde majör duygu durum bozukluğu öyküsü olan ancak depresyon geçirmemiş erkeklerde, triptofan eksikliğinin ruhsal durumu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>33</sup> Triptofan yüklemesinin, serotoninjik sisteminde fonksiyon bozukluğu olan zayıf kişilerde ruhsal durumu iyileştirebildiği düşünülmektedir.<sup>21</sup> Triptofanın, depresyon tedavisinde kullanılan monoamin oksidaz inhibitörlerinin etkisini güçlendirdiği görülmüş olup, bazı çalışmalarda tek başına L-triptofanın antidepresan etkisinin olmadığı saptanmıştır.<sup>34,35</sup>

Düzelmiş depresyon hastalarında, akut triptofan eksikliğinin depresif yanıtı uyardığı görülmüştür.<sup>36</sup> İyileşmiş depresyon hastalarında, mevsimsel duyulanım bozukluğu hastalarında ve hassas sağlıklı bireylerde, plazma triptofan düşüklüğünün ruhsal durumu olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur. Öte yandan depresyon tedavisi ile ilgili bazı başarısız çalışmaların sebebinin, plazma triptofan düşüklüğü olabileceği düşünülmektedir.<sup>37</sup>

Premenstrüel disforik bozukluk şikâyeti olan (adet öncesi şiddetli ruh durumu değişiklikleri, sınırlı-

lik, gerginlik, konsantre olamama) kadınlara, serotonin türevi ilaçların faydalı etkisi olmaktadır. Hastalara serotonin prekürsörü olan L-triptofanın 17 gün boyunca günde 6 g verildiği bir çalışmada, L-triptofanın gerginlik ve sinirlilik, depresif ruh durumu gibi belirtiler üzerinde iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür.<sup>38</sup>

Triptofanın, sağlıklı bireylerde duygu durumu üzerine etkisi tam bilinmese de depresyon hastalarında, premenstrüel disforik bozukluk şikâyeti olan bireylerde, serotonin türevi ilaçlarla birlikte faydalı etkisi olabileceği düşünülmektedir.

## UYKU ÜZERİNE ETKİSİ

Triptofanın, melatonin aracılığıyla uyku üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir.<sup>39</sup> Amerika'da yapılan bir çalışmada, erkek bireylerden 7 gün boyunca triptofandan fakir diyetle beslenmesi istenmiş, uykudan 5 saat önce triptofan olmayan amino asit karışımı içecekler verilmiştir. Sonuç olarak REM gecikmesi, toplam uyku süresi ve uyku verimliliğinin azaldığı gözlemlenmiştir.<sup>40</sup>

Sağlıklı bireylere 4 g triptofan verildiğinde, uyku aşamaları değişmeden uykuya dalma süresinin azaldığı, uyanıklık sırasında alfa ve teta zamanının arttığı bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı bireylerde, triptofanın gün içinde hipnotik etkisinin olduğu, biyolojik saatle uyumayan saatlerde uykuya dalmayı kolaylaştırdığı görülmüştür.<sup>41</sup> Erişkinlerde, 7,5 g triptofanın yavaş dalga uykusunu artırarak yatıştırıcı etki gösterdiği ve REM uykusuna daha çabuk dalmayı sağladığı saptanmıştır.<sup>42</sup> Genel olarak çalışmalarda, uyku bozukluğu olmayan sağlıklı kişilere triptofan verilmesi, uyuklamanın subjektif oranlarını artırmış ve uykuya geç dalmayı azaltmıştır. Triptofan, sağlıklı erişkinlerde gün boyu uyku evrelerini ayarlamakta, uyanıklık durumunda rahatlatıcı ve sakinleştirici etki göstermektedir.<sup>21</sup>

Triptofanın uyku üzerinde en yararlı etkisinin, hafif-orta derecede uykusuzluk şikâyeti olan ve uykuya dalışı ortalamadan daha uzun süren sağlıklı kişilerde olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup> Nitekim orta derecede uykusuzluk şikâyeti olan bireylerde yapılan bir çalışmada, 1 g triptofanın uykuya başlamada gecikmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.<sup>44</sup> Bununla birlikte kronik uykuya dalma sorunu olan bireylerde yapılan bir çalışmada ise 3 g triptofanın uykuya başlama sü-

resini azalttığı tespit edilmiştir.<sup>45</sup> Çalışmalarda, genel olarak 1-15 g arası triptofan dozlarının uykuya başlama süresini azalttığı görülmüştür.<sup>45,46</sup> Ancak uyku aşamalarının düzenlenmesi, 5 g'ın üzerindeki triptofan dozlarında sağlanabilmektedir.<sup>21</sup>

Şiddetli uykusuzluk şikâyeti olan hastalarda, triptofanın hipnotik etkisinin olmadığı düşünülmektedir.<sup>21</sup> Bu kişilerde L-triptofanın, düşük dozlarda tekrar tekrar verilmesi, iyileşme için gerekli olabilir. Bu hastalarda hipnotik etkinin, tedavinin geç döneminde hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>46</sup>

Japonya'da geniş sahada yapılan bir çalışmada, 0-8 yaş arası çocuklarda sabah uyanmada zorluk ve uykuya geç dalmanın, sabah kahvaltısında düşük triptofan düzeyiyle ilgili olduğu bulunmuştur. Triptofanın kahvaltıda tüketilmesi, çocukların sağlıklı sirkadyen ritim sürdürmesi, uyku kalitelerinin yükselmesi ve dolaylı yoldan zihinsel sağlıklarının korunması yönünden çok önemlidir.<sup>47</sup>

L-triptofanın, günlük normal diyet kadar azalımı bile orta şiddetli uyku bozukluğu olan hastalarda, uykuya çabuk dalmayı sağlamıştır.<sup>44</sup>

Triptofandan zengin beslenmenin, çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde ve orta şiddetli uyku bozukluğu yaşayan kişilerde de uyku kalitesini artırabileceği düşünülmektedir. Dana eti, yulaf, buğday, yumurta gibi triptofandan zengin yiyeceklerin günlük yeterli miktarda alınması, uykuya dalmayı kolaylaştırabilir.

## AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

Serotonin, santral sinir sisteminde ağırlı impulsarı inhibe eden bir mediyatör olarak görev almaktadır.<sup>48</sup>

Migren hastalarından ve sağlıklı kişilerden oluşan 2 gruba, sırasıyla triptofan içeren amino asit karışımı ve kısa dönemli serotonin sentezini azaltmak için triptofandan fakir amino asit karışımı verilmiştir. Sekiz saat sonra triptofandan fakir amino asit karışımı verilen migren hastaları, sağlıklı kişilere göre daha fazla mide bulantısı, baş ağrısı, parlaklık ve ışık kaynaklı ağrı hissettiklerini bildirmişlerdir. Triptofan eksikliği sonucu beyinde serotonin sentezinin azaldığı, bu sebeple ışık kaynaklı ağrının ve migren semptomlarının arttığı düşünülmektedir.<sup>49</sup> Başka bir



çalışmada, migren hastalarının triptofandan fakir amino asit karışımı tüketmesinden 7 saat sonra ölçüm yapılmıştır. Triptofan eksikliği sonucu serotonin sentezinin azalmasıyla, migren ataklarının ve hareket tutulmasında vestibülooküler rahatsızlıkların arttığı görülmüştür.<sup>50</sup>

Özellikle kanser ağrılarında kullanılan rizotomi (omurilikten çıkan köklerin çıktığı noktada yakılması) ve kordotomi (omuriliğin içerisine girilerek ağrı yollarının tahrip edilmesi) takiben duyu kaybı oluşan ve tekrarlayan ağrı şikâyeti olan 5 hastaya, günde 2 g L-triptofan verilmiştir. Çalışmanın sonunda, operatif prosedürlerin sebep olduğu maksimum duyu kaybının yeniden sağlanmış olduğu ve hastaların, ağrılarının tamamen azaldığı, günlük faaliyetlerinde gözle görülür bir artış olduğu bildirilmiştir.<sup>51</sup>

Fibromiyalji (eklem dışı romatizma) sendromlu hastalarda, plazma triptofan değerlerinin ve triptofanın taşınma oranının, sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Plazma triptofanın taşınma oranındaki düşüklük sonucu, serotonin sentezinde azalma fibromiyalji sendromunda patofizyolojik rol oynayabilir.<sup>52</sup> Başka bir çalışmada, fibromiyalji hastalarında yüksek plazma triptofan ile düşük ağrı skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.<sup>53</sup> Uykuda alfa ve delta elektroensefalografi dalgalarının frekans analizleri, fibromiyalji sendromunda kas-iskelet ağrısı ve ruh durumuyla bağlantılıdır. Üç hafta boyunca fibromiyalji hastalarına triptofan verilen bir çalışmada, triptofanın yavaş uyku dalgasını artırmayla ya da ağrı ve ruh durumunu iyileştirmeye ilişkisi bulunmamıştır.<sup>54</sup> Fibromiyalji hastalara, 90 gün boyunca 5-hidroksi-L-triptofan verilen bir çalışmada ise hastalıkla ilgili tüm değişkenlerde (hassas nokta sayısı, anksiyete, ağrı şiddeti, uyku kalitesi, yorgunluk vb.) iyileşme gözlemlenmekle birlikte hastaların %30'unda yan etki gözlemlenmiştir. Hasta durum değerlendirilmesinde, hasta ve araştırmacılar tarafından hastaların %50'ye yakını "iyi" olarak değerlendirilmiştir.<sup>55</sup>

Kronik maksillofasial ağrısı olan hastalara, 3 g triptofanla birlikte yüksek karbonhidrat, düşük yağ ve düşük proteinli diyet verilmiştir. Dört hafta sonra triptofan alan grupta, kontrol grubuna göre ağrıda büyük

azalma ve ağrı tolerans eşliğinde büyük artış görülmüştür.<sup>56</sup> Ancak aynı hasta grubuna triptofan verilen başka bir çalışmada, ağrıda azalma görülmemiştir.<sup>57</sup>

Cerrahi müdahale uygulanmayan endodontik tedavi gören hastalara 3 g triptofan; 0,5 g bölünmüş dozlar hâlinde 24 saat boyunca verilmiştir. Tedaviden 24 saat sonra triptofan alan grupta, plasebo grubuna göre ağrı şiddetinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir.<sup>58</sup>

Düşük bel ve bacak ağrısı sebebiyle uyuşturucu ilaç (opiat) tedavisinde bulunulan 5 kişide, ağrıda rahatlayamamanın temelinde uyuşturucuya karşı toleransın geliştiği belirlenmiş olup, bu kişilere 30 mg morfin ve 4 g/gün triptofan verilmiştir. Sonucunda ise ağrıda önemli bir rahatlama olmuş ve günlük uyuşturucu alımı azalırken, daha aktif bir yaşam sürdürmeleri gözlemlenmiştir. Bulguların sonucunda kronik uyuşturucu uygulamasının, santral sinir sisteminde muhtemelen serotonin dönüşüm hızını azalttığı; L-triptofan verilmesinin ise durumu tersine çevirebildiği düşünülmektedir.<sup>59</sup> Bu sonuca zıt olarak karın cerrahi müdahalesi geçiren hastalara, operasyon odasından itibaren 3 saat boyunca triptofan verilmiş ve plazma triptofan ile yüksek morfin ihtiyacı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Serotonin, morfin tarafından üretilen çözülme durumunu (ağrının tolere edilmesini sağlayan) antogonize ettiği düşünülmektedir. Plazma triptofan seviyesi normale düştüğü zaman morfin ihtiyacı da azalmıştır. Dolayısıyla triptofanın olumsuz etkilediği bazı klinik durumlar da olabilmektedir.<sup>60</sup>

Triptofan takviyesinin entodontik tedavi gören veya fibromiyalji sendromu gibi rahatsızlıkları olan bazı hasta gruplarında ağrıyı azaltıcı olumlu etkisi olabilirken, morfin alan hasta gruplarında zıt etki edebileceği de dikkate alınmalıdır.

## TRİPTOFANIN BESİN DESTEĞİ OLARAK KULLANIMI VE YAN ETKİLERİ

Günlük triptofan ihtiyacı 5 mg/kg'dır. Nadiren de olsa 70-200 mg/kg gibi yüksek dozlarda tek başına triptofan alımı veya serotonin işlevini artıran bir ilaç (antidepressan vb.) ile birlikte alımı durumunda; titreme, bulantı, baş dönmesi gibi yan etkiler saptanmıştır. Çok nadir durumlarda triptofanın, serotonin ilaçlarıyla birlikte alımı sonucu, aşırı serotonin sentezi "serotonin sendromu" görülmektedir. Sendrom

belirtileri arasında ajitasyon, görmede bulanıklık, çarpıntı, deliryum, koma, midriyazis, terleme, titreme ve miyoklonus bulunmaktadır.<sup>61-63</sup>

Triptofan destekleri yaklaşık 60 yıldır kullanılmakta olup, en şiddetli yan etkisi olarak 1989 yılında eozinofili miyalji hastalığı görülmüştür. Periferik eozinofili, şiddetli kas ağrıları, cilt sertleşmesi ve kronik nöropati ile belirti gösteren bu hastalıktan 1.500 kişi etkilenmiş ve 37 kişi hayatını kaybetmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, bir süre L-triptofan desteğini yasaklamış, 2005 yılında yasak tekrar kalkmıştır. Yasaklamaya yol açan olayda, eozinofili miyalji hastalığının triptofandan değil, triptofan desteğini üreten firmada üretim sırasındaki kontaminasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak yasak kalktıktan sonra 2005 ve 2008 yıllarında 2 adet eozinofili miyalji ve 2 adet miyalji olmak üzere toplam 4 vaka tespit edilmiştir. Bu şikâyet ile gelen son hasta (desteği 3 hafta kullanmış) üzerinde yapılan çalışmada, L-triptofanın lezyonlu deride transforming büyüme faktörünü ve interlökin-4 sinyalini aktive ettiği bildirilmiştir.<sup>61,64</sup> Bu bulgular, triptofanla ilgili tekrar soru işareti uyandırmış, ancak 4 vakada da üretici firmaların tam olarak isimlerinin bilinmemesi, sorunun kaynağına inilmesini ve net bir şekilde ortaya konmasını engellemiştir.

## SONUÇ

Triptofan besinlerde bulunan, vücutta pek çok fizyolojik işlevi olan bir amino asittir. Uyku üzerine olumlu etkisi dışında besin olarak alımının vücutta

ilaç benzeri, hastalıklara karşı aktif bir işlevine rastlanmamıştır. Bununla birlikte besin desteği olarak özellikle depresyon, bazı kognitif bozukluklar, kronik ağrı ve uyku bozukluklarında kullanılmaktadır. Triptofan desteklerinin çok yüksek dozda alımı bazı yan etkilere sebep olmakla birlikte bazı özel durumlarda olumlu etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Triptofanın besin desteği olarak alınmasının, özellikle obezite tedavisinde etkili olabileceği ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Meryem Elif Öztürk, Nurcan Yabancı Ayhan; **Tasarım:** Meryem Elif Öztürk, Nurcan Yabancı Ayhan; **Denetleme/Danışmanlık:** Nurcan Yabancı Ayhan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Meryem Elif Öztürk; **Analiz ve/veya Yorum:** Meryem Elif Öztürk, Nurcan Yabancı Ayhan; **Kaynak Taraması:** Meryem Elif Öztürk; **Makalenin Yazımı:** Meryem Elif Öztürk; **Eleştirel İnceleme:** Nurcan Yabancı Ayhan.

## KAYNAKLAR

- Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*. 1996;10(1):21-47. [Crossref] [PubMed]
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. p.1-848.
- Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*. 2010;7:34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. [Melatonin: general features and its role in psychiatric disorders]. *Current Approaches in Psychiatry*. 2013;5(2):179-203. [Crossref]
- USDA. Food Database. (Erişim tarihi: 1.2.2019) [Crossref]
- Le Floch N, Seve B. Biological roles of tryptophan and its metabolism: potential implications for pig feeding. *Livest Sci*. 2007;112(1-2):23-32. [Crossref]
- Fernstrom JD, Fernstrom MH. Nutrition and brain. In: Gibney MJ, MacDonald IA, Roche HM. *Nutrition and Metabolism*. 1st ed. West Sussex (United Kingdom): Wiley-Blackwell Publishing; 2003. p.385.
- Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering N. Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1026-33. [Crossref] [PubMed]
- Markus CR, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;201(1):107-14. [Crossref] [PubMed]

10. Badawy AA, Morgan CJ, Davis NR, Dacey A. High-fat diets increase tryptophan availability to the brain: importance of choice of the control diet. *Biochem J*. 1984;217(3):863-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck SB, Mann JJ. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsiveness in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry*. 1992;31(7):739-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):84-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Hrboticky N, Leiter LA, Anderson GH. Effects of L-tryptophan on short term food intake in lean men. *Nutr Res*. 1985;5(6):595-607. [[Crossref](#)]
14. Pagoto SL, Spring B, McChargue D, Hitsman B, Smith M, Appelhans B, et al. Acute tryptophan depletion and sweet food consumption by overweight adults. *Eat Behav*. 2009;10(1):36-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1112-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Wolfe BE, Metzger ED, Stollar C. The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiol Behav*. 1997;61(4):537-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscaritoli M, et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(5):863-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, Preziosa I, Angelico F, Cascino A, et al. Effects of oral 5-hydroxy-tryptophan on energy intake and macronutrient selection in non-insulin dependent diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(7):648-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Rossi Fanelli F, Cangiano C, Ceci F, Cellerino R, Franchi F, Menichetti ET, et al. Plasma tryptophan and anorexia in human cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986;22(1):89-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):171-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Silber BY, Schmitt JA. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(3):387-407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Sambeth A, Blokland A, Harmer CJ, Kilkens TO, Nathan PJ, Porter RJ, et al. Sex differences in the effect of acute tryptophan depletion on declarative episodic memory: a pooled analysis of nine studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):516-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(6):926-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S, van Boxtel MP, Hogervorst E, Deutz NE, et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol*. 2000;14(1):21-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med*. 2002;32(3):503-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Rogers RD, Tunbridge EM, Bhagwagar Z, Drevets WC, Sahakian BJ, Carter CS. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(1):153-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Talbot PS, Watson DR, Barrett SL, Cooper SJ. Rapid tryptophan depletion improves decision-making cognition in healthy humans without affecting reversal learning or set shifting. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(7):1519-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(4):362-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2001;178:399-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, Potter RL, McKnight KM, Allen J, et al. Tryptophan depletion and depressive vulnerability. *Biol Psychiatry*. 1999;46(4):498-505. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Riedel WJ, Klaassen T, Schmitt JA. Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):581-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychol Med*. 1999;29(1):35-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(9):687-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Carroll BJ, Mowbray RM, Davies B. L-tryptophan in depression. *Lancet*. 1970;1(7658):1228. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Chouinard G, Young SN, Bradwejn J, Annable L. Tryptophan in the treatment of depression and mania. In: Van Praag HM, Mendlewicz J, eds. *Management of Depressions with Monoamine Precursors: Advances in Biological Psychiatry*. Basel (İsviçre): Karger; 1983.
36. Booij L, van der Does AJ, Haffmans PM, Spinhoven P, McNally RJ. Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse: behavioural specificity and ethical considerations. *Br J Psychiatry*. 2005 ;187:148-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Van der Does AJ. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *J Affect Disord*. 2001;64(2-3):107-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry*. 1999;45(3):313-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Hajak G, Huether G, Blanke J, Blömer M, Freyer C, Poeppeler B, et al. The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. *Pharmacopsychiatry*. 1991;24(1):17-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Bhatti T, Gillin JC, Seifritz E, Moore P, Clark C, Golshan S, et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood. *Biol Psychiatry*. 1998;43(1):52-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Spinweber CL, Ursin R, Hilderbrand RL. L-tryptophan: effects on daytime sleep latency and the waking EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;55(6):652-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Griffiths WJ, Lester BK, Coulter JD, Williams HL. Tryptophan and sleep in young adults. *Psychophysiology*. 1972;9(3):345-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Hartmann E. Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(2):107-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis*. 1979;167(8):497-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Spinweber CL. L-tryptophan administered to chronic sleep-onset insomniacs: late-appearing reduction of sleep latency. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90(2):151-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



46. Schneider-Helmert D, Spinweber CL. Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Harada T, Hirotani M, Maeda M, Nomura H, Takeuchi H. Correlation between breakfast tryptophan content and morning-evening in Japanese infants and students aged 0-15 yrs. *J Physiol Anthropol*. 2007;26(2):201-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Akyatan N. [Serotonin and pain]. *Bull. Clin. Psychopharm*. 1993;3(1-2):35-7.
49. Drummond PD. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 2006; 26(10):1225-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Drummond PD. Effect of tryptophan depletion on symptoms of motion sickness in migraineurs. *Neurology*. 2005;65(4):620-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. King RB. Pain and tryptophan. *J Neurosurg*. 1980;53(1):44-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol*. 1992;19(1):90-4. [[PubMed](#)]
53. Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett*. 1999;259(3):196-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Moldofsky H, Lue FA. The relationship of alpha and delta EEG frequencies to pain and mood in 'fibrositis' patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;50(1-2):71-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Sarzi Puttini P, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res*. 1992;20(2):182-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Seltzer S, Dewart D, Pollack RL, Jackson E. The effects of dietary tryptophan on chronic maxillofacial pain and experimental pain tolerance. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(2):181-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Stockstill JW, McCall WD Jr, Gross AJ, Piniewski B. The effect of L-tryptophan supplementation and dietary instruction on chronic myofascial pain. *J Am Dent Assoc*. 1989;118(4):457-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Shpeen SE, Morse DR, Furst ML. The effect of tryptophan on postoperative endodontic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(4):446-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Hosobuchi Y, Lamb S, Baskin D. Tryptophan loading may reverse tolerance to opiate analgesics in humans: a preliminary report. *Pain*. 1980;9(2):161-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Franklin KB, Abbott FV, English MJ, Jeans ME, Tasker RA, Young SN. Tryptophan-morphine interactions and postoperative pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35(1):157-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr*. 2012;142(12):2236S-44S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Alnwick GM. Misdiagnosis of serotonin syndrome as fibromyalgia and the role of physical therapists. *Phys Ther*. 2008;88(6):757-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician*. 2018;64(10):720-7. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Allen JA, Peterson A, Sufit R, Hinchcliff ME, Mahoney JM, Wood TA, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(11):3633-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]