

Serotonin, Diyetel Kaynakları ve İrritabl Bağırsak Sendromu İlişkisi

Serotonin, its Dietary Sources and Relationship of Irritabl Bowel Syndrome

Yeşim ÖZTEKİN,^a
Fatma Esra GÜNEŞ^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 25.06.2018
Received in revised form: 01.11.2018
Accepted: 01.11.2018
Available online: 03.12.2018

Correspondence:
Yeşim ÖZTEKİN
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ysmoztkn@hotmail.com

ÖZET Gastrointestinal bölgede pek çok hormon ve immün sistem elemanlarını üreten organlar yer almaktadır. Bağırsaklar da bu bölgenin en önemli organlarıdır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar ile bağırsakların en büyük bağışıklık sistemi organı olmasının yanı sıra kendine özgü mikrobiyal kompozisyonu bulunan bir enteroendokrin organ olduğu keşfedilmiştir. Enteroendokrin organ özelliğini kazandıran farklılaşmış bazı enterosit hücreleri ve bu hücrelerden üretilen hormonlardır. Bu farklılaşmış enterosit hücrelerinin bir çeşidi enterokromaffin hücreleridir (EC) ve EC'ler bağırsakta periferel serotonin üretiminden sorumludur. Serotonin vücutta triptofan aminoasidinden endojen olarak sentezlenebileceği gibi diyetel formda besinlerden de alınabilmektedir. Ayrıca bağırsaktaki bazı mikroorganizmaların serotonin üretebilme yetenekleri olduğu belirtilmiştir. Tüm bu yollarla serotonin üretildikten veya diyetle alındıktan sonra vücutta serotonin reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Bağırsaklarda ve bağırsağın immün elemanlarında serotonin reseptörlerinin bulunması, bu reseptörlerin sayısı ile serotonin miktarı gastrointestinal sistem anatomisi ve fizyolojisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İrritabl bağırsak sendromu (IBS) ise bağırsağın fonksiyonel hastalığı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda IBS etiolojisinde periferel serotoninin miktar veya reseptör aracılı rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada, serotonin metabolizmasının açıklanması, diyetel triptofan ve serotonin kaynaklarının ortaya konulması ve IBS hastalığında serotonin hormonunun etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Serotonin (5-HT); irritabl bağırsak sendromu (IBS); enterokromaffin hücreler (ECs)

ABSTRACT There are many organs that produce several hormones and immune factors in the gastrointestinal tract. Intestines are the most important organ of gastrointestinal tract. Especially in recent years, it has been discovered that the intestines are the largest organ of immune system and they are also enteroendocrine organ with a unique microbial composition. Some differentiated enterocyte cells and hormones produced by them give to intestines these enteroendocrine organ characteristics. Enterochromaffin cells (ECs) are a kind of these differentiated enterocytes and ECs are responsible for peripheral serotonin synthesis. Serotonin can be endogenously synthesized from the tryptophan amino acid in the body or it can also be taken dietary form nutrients. In addition to these, some microorganisms in the gut have the ability to produce serotonin. After serotonin is produced by all these ways or taken in diet, it acts by binding to serotonin receptors in body. The presence of serotonin receptors in the intestines and immune factors of intestines, the number of these receptors, the amount of serotonin play a role in the regulation of the anatomy and physiology of the gastrointestinal system. Irritabl bowel syndrome (IBS) is accepted as functional disorder of intestines and it is indicated that peripheral serotonin can play a role in the etiology of IBS both receptor and amount mediated. In this review, it is aimed to explain the serotonin metabolism, to reveal dietary tryptophan and serotonin sources and to show the effects of serotonin hormone in IBS.

Keywords: Serotonin (5-HT); irritabl bowel syndrome (IBS); enterochromaffin cells (ECs)

SEROTONİN

Serotonin, ilk çalışmalarda bağırsaklardan salgılanan ve trombositlerce taşınan bir vazokonstriktör olarak bilinmekte iken, sonraki çalışmalar sonucunda beyinde bir tür nörotransmitter olduğu anlaşılmıştır.¹ Bağırsağın kendine özgü sinir sistemi enterik sinir sistemi [enteric nervous system (ENS)] olarak adlandırılmakta ve ENS'de serotonin reseptörleri bulunmaktadır. Serotonin beyin ve omuriliği kapsayan santral sinir sistemi (SSS)ndeki nörotransmitter özelliği keşfedilince bağırsaklardaki etkileri göz ardı edilerek SSS'deki etkileri odak noktası olmuştur. Ancak, yapılan güncel çalışmalarda, serotoninin sadece %2'sinin SSS'den sentezlendiği, %98'inin ise bağırsaktaki enterokromaffin hücreler [enterochromaffin cells (EC)]inden üretildiği ortaya koyulmuştur.² EC'ler bağırsakta immün hücrelere yakın konumlanmış olup, mukoz tabakaya ve mukoza altına yerleşmiş enteroendokrin hücrelerdir. EC'lerin en yoğun olduğu bölgeler ise terminal ileum ve rektumdur.³

SEROTONİN METABOLİZMASI

Bağırsaktaki EC hücrelerinden ve SSS'deki nöronlardan serotonin sentez yolağı temel olarak benzerdir ve esansiyel aromatik aminoasit olan triptofandan gerçekleştirilmektedir. Triptofanın serotonine dönüşümü ise iki basamaklıdır. Triptofanın yapısında bulunan indol grubundaki beş numaralı karbonun triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesiyle 5-hidroksi triptofan (5-HTP) üretilmektedir.⁴ Özellikle bağırsakta gerçekleşen periferik serotonin sentezinde TPH-1 enzimi bu hidroksillenmeden sorumlu iken, SSS'de bu işlevi TPH-2 enzimi yapmaktadır.⁵ Daha sonra 5-HTP'nin sitoplazmada L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimiyle dekarboksilasyonu sonucu serotonin sentezi tamamlanmaktadır. EC'lerden salgılanan periferik serotonin endokrin, parakrin hormon görevi üstlenirken, SSS'den salgılanan serotonin nörotransmitter görevi görmektedir.⁶ Nörotransmitter görevi ile iştah, uyku, anksiyete, duygudurumu ve cinsel davranışları düzenlemektedir.⁷ Periferik serotonin sentezinde rol oynayan

TPH-1 enziminin eksikliği bağırsakta serotonin eksikliğini doğururken, SSS'deki nöronal serotonin miktarını etkilememektedir. Aynı şekilde TPH-2 enzimi eksikliği SSS'de serotonin sentezinde azalmaya neden olmakta, ancak EC'lerden periferik serotonin üretimini etkilememektedir.⁸

SEROTONİN GERİ ALIM TAŞIYICISI

Serotonin, EC hücre membranından aktif taşıma ile bağırsak lümenine veya bağırsağın bağ dokusu tabakası olan lamina propriaya geçmektedir. Bu geçişte rol oynayan molekül serotonin geri alım taşıyıcısıdır (SERT).⁹ SERT bağırsakta hem mukozada hem de ENS'de bulunmaktadır. Fazla serotonin salgılanması durumunda SERT aracılığında geri alım gerçekleşmektedir. Karaciğer ve böbrekte monoamin oksidaz (MaO) enzimi ile 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) metabolik ürününe dönüştürülmekte ve oluşan 5-HIAA idrarla vücuttan atılmaktadır.¹⁰

TRİPTOFAN VE SEROTONİNİN DİYETSEL KAYNAKLARI

Serotonin, bahsedilen basamaklar ile vücutta endojen sentezlenebildiği gibi bazı besinlerden doğrudan serotonin veya serotonin öncül formlarında da diyetle alınabilmektedir. Örneğin; triptofan, endojen serotonin üretiminde yer alan ve insan vücudunun üretmediği diyetle alınması gereken esansiyel bir aminoasittir.¹¹ Bağırsak mikrobiyotasında bazı bakteriler tarafından triptofan üretimi yapılabilir iken, çoğunlukla bazı et ve süt ürünleri ile meyve ve sebzelerden, yağlı tohumlardan alınarak insan vücudunda serotonin üretim yolağına katılmaktadır.^{11,12} Dolayısıyla diyetle triptofan alımı vücutta serotonin sentezinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, bazı hayvansal ürünlerde ve bitkilerde doğrudan serotonin de bulunmaktadır. Ancak bitkilerde serotonin sentezi, insan ve hayvanlardakinden farklıdır. İnsanda dekarboksillenme en son basamak iken, bitkilerde serotonin önce dekarboksilaz enzimi ile triptamine dönüşmekte, triptamin ise 5-hidroksilaz enzimi ile serotonine dönüştürülmektedir.¹³

Besinlerdeki serotonin, triptamin ve triptofan düzeylerini belirlemek için genel olarak üç farklı yöntem kullanılmaktadır.¹⁴ Bazı meyve ve sebze-

lerdeki triptofan, triptamin ve serotonin miktarını belirlemek üzere İslam ve ark. tarafından 2016 yılında yayımlanan çalışmada, serotonininden fakir veya zengin diyetler oluşturabilmek için veri sunmak amaçlanmıştır. Çalışmada 15 farklı meyve, 21 farklı sebze incelenmiştir. En yüksek triptamin kivi, en yüksek triptofan kavunda bulunur iken; kavunun serotonin içeriğinin üzümünden sonra en düşük düzeyde olduğu ortaya koyulmuştur. Serotonininden en zengin meyve muz olarak belirlenmişken, muzun triptofan içeriği kavundan düşük çıkmıştır.¹⁵ Bu şaşırtıcı sonuç doğrultusunda her triptofandan zengin besinin serotonininden zengin olmayabileceği ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni; serotonin sentez basamaklarındaki hız kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu faktörlerden biri triptofan miktarı iken, diğeri triptofan dekarboksilaz [decarboxylase (TDC)] enzim ekspresyonudur. TDC ekspresyonunun fazla olduğu meyve ve sebzelerde, triptofan yüksek miktarda olmasa bile triptofandan serotonine dönüşüm daha fazla olmaktadır. Buna karşılık, triptofan miktarı yüksek olsa bile eğer TDC ekspresyonu düşükse serotonin sentezi azalmaktadır.¹⁶ Böylece TDC ekspresyonunun triptofandan zengin kavunda muza göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, meyve ve sebzelerdeki serotonin miktarı sabit değildir. Buna örnek verecek olursak, domates olgunlaştıkça serotonin miktarı artarken, ananasta tam tersi gerçekleşmekte ve ananas olgunlaştıkça serotonin miktarı azalmaktadır.^{16,17} Berstad ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise diyetsel triptofanın oksidasyonunun kolay ve hızlı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle triptofan kaynağı olup, aynı zamanda antioksidan içeren besinlerin biyoyararlanımının en yüksek olabileceği savunulmaktadır. Bu besinlere antioksidan özelliği ile öne çıkan alfa lipoik asit kaynağı ıspanak, hem triptofan hem de glukosinolat antioksidanı bakımından zengin brokoli, karnabahar gibi *Brassica* ailesi sebzeler örnek olarak verilmiştir.¹⁸

2015 yılında yapılan başka bir çalışmada ise serotonin kısıtlı diyet sonrası, serotoninin metabolik ürünü olan 5-HIAA serum düzeyleri ve zamanla bu düzeylerindeki değişiklik incelenmiştir. Besinlerin 100'er g'nın ayrı ayrı tüketilmesi sonucunda; 5-HI-

AA'da en fazla artış 1797 nmol/L ile cevizde, en az artış 366 ve 413 nmol/L ile sırasıyla domates ve ananasta görülmüştür. Yüzer g ceviz, domates ve ananasın serotonin içerikleri ise sırasıyla 28,5 mg, 1,2 mg ve 8,6 mg olarak belirlenmiştir. Bireylerde 5-HIAA düzeyleri dört saat sonra düşmeye başlamıştır; domates ve ananasta altı saat sonra bazal seviyeye dönerken, en fazla artış izlenen cevizde ertesini sabah bazala düşüş görülmüştür.¹⁹ Bu çalışmalar doğrultusunda diyetsel serotoninin kaynakları sırasıyla; hindi eti, bazı peynir türleri, meyvelerden muz, kivi, ceviz, ananas ve avokado iken; sebzelerden çeri domatestir. Sebzeler serotonin kaynağı olmaktan çok triptofan kaynağıdır ve triptofandan zengin sebzeler sırasıyla patates, soğan, ıspanak ve kuşkonmazdır.¹⁶⁻¹⁹

İNTESTİNAL SİSTEMDE SEROTONİN VE ETKİLERİ

Besinlerden alınan serotonin öncül maddeleri, serotonin ve vücutta endojen üretilen serotoninin gastrointestinal sistem fizyolojisine etkisi ENS nöronlarının ve bu nöronların üzerindeki serotonin reseptörleri aracılığında olmaktadır. Ayrıca, triptofan hidroksilaz enzimi ve *SERT* geni de intestinal sistemde serotonin miktarını etkilemektedir. Bağırsaklardaki serotonin reseptörleri (5-HTR) düz kas hücrelerinde, makrofajlarda, dentrik hücrelerde, T ve B-lenfositlerinde bulunmakta ve bu reseptörler yedi alt ana gruba ayrılmaktadır.²⁰ Özellikle 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörleri enterik sinir uçlarında ve bağırsak düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.²¹ Bu reseptörlerin aktivasyonları serotonin miktarına göre değişerek intestinal motiliteyi ve peristaltik refleksi etkilemektedir. Serotoninin gastrointestinal sistemdeki inhibitör etkisinden ise 5-HT_{1A} alt grup reseptörleri sorumlu tutulmuştur.^{20,21} Ayrıca, çeşitli çalışmalarda serotoninin intestinal düz kaslarda kasılma ve gevşemeyi etkileyerek konstipasyon ve diyarede rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra ENS'den SSS'ye giden nöronları uyarak ağrı, acı, kramp hissini iletimini etkilemektedir.²² Başka bir çalışmadan elde edilen farklı sonuçlarda ise tamamen triptofan ve serotonin içermeyen diyetle beslenen farelerde peristaltik refleksin devam

ettiği görülmüştür, öyleyse serotoninin peristaltik hareketlerin başlamasından değil de düzenlenmesinden sorumlu olabileceği yorumu yapılmıştır.²³ Tüm bu bahsedilenler serotoninin diyetel kaynakları, ENS'deki serotonin reseptörleri ve gastrointestinal hastalıklar üzerine çalışmaları artırmıştır.

SEROTONİN VE İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU İLİŞKİSİ

İrritabl bağırsak sendromu (IBS); somut bir patoloji olmaksızın bağırsakta motilite bozukluğu, viseral aşırı duyarlılık veya bağırsağın mikrobiyal bileşiminde aşırı çoğalma ile ilişkilendirilen fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır.²⁴ IBS, tanısı konulduktan sonra bireyde görülen semptomlara göre kendi içinde dört alt türe ayrılmaktadır. Bireyin bu dört alt türden hangisine dâhil olduğunu belirlemek için Bristol Dışkı Formu Skalası geliştirilmiştir. Skalaya göre; bireyin dışkılama formlarının %25'inden fazlası sulu, çamur gibi ya da pütürlü formda ve sık dışkılama gösteriyorsa IBS-Diyare (IBS-D) alt sınıfındadır. Dışkılama formlarının %25'inden fazlası topaklar şeklinde veya parçalanmış formda ise IBS-Konstipasyon [IBS-constipation (IBS-C)] alt grubundadır. Bireyde zaman zaman dışkı formu ve sıklığı belirli gruplar arasında değişkenlik gösteriyorsa IBS-Miks (IBS-M) alt grubuna dâhil edilmektedir. Örneğin; bu grupta dışkı formu ve sıklığı kimi zaman IBS-C kimi zaman da IBS-D sınıflamasına uygunluk göstermektedir. IBS-Tanımlanamayan grupta ise dışkı formu ve sıklığı farklı zamanlarda ölçekteki yedi farklı dışkılama türünü de gösterebilmektedir.²⁵

IBS etiolojisinde serotoninin ENS nöronlarını uyarmada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serotoninin gastrointestinal etkileri, IBS hastalarında peristaltik reflekslerde serotoninin ve serotonin reseptörlerinin rol oynaması ile anlaşılmıştır.²⁶ Bu bilgiler doğrultusunda IBS tedavisi için bir dönem bağırsaktaki serotonin reseptörleri hedef alınmış, 5-HT₃ reseptör antagonistleri ve 5-HT₄ reseptör agonistleri kullanılmıştır. Bunlardan aletron etken maddesi 5-HT₃ antagonisti, tegaserod ise 5-HT₄ agonistidir. Bu farmakolojik ajanların semptomları hafifletmede etkinliği görülmüş; ancak etki mekanizmalarıyla inflamasyona, kolite

ve ölümlere sebep olabileceği gerekçesiyle piyasadan toplatılmıştır.^{8,27,28} Ayrıca, IBS hastaları ile yapılan diğer çalışmalarda, serotonin ve öncül maddelerinin eksikliği de fazlalığının da IBS'nin farklı alt gruplarının patogeneğinde rol alabildiği görülmüştür.^{27,29} Diyetle alınan triptofan ve serotonin miktarı EC'lerden sentezlenen endojen serotoninini etkileyerek gastrointestinal sistemde yer alan serotonin reseptörlerinin fazla ya da az uyarılmasına neden olmaktadır. Diyetel triptofanın fazla alımı, IBS-D alt grubundaki bireylerin düz kas hücrelerinde bulunan 5-HT₃ reseptörlerini fazla uyararak ve motiliteyi artırarak diyareye sebep olabilmektedir. Öyleyse diyetel triptofan alımının kısıtlanmasıyla EC'lerden fazla serotonin sentezi önlenmektedir. Böylece serotonin reseptörlerinin ve bağırsak düz kaslarının fazla uyarılması önlenerek diyare sıklığı azaltılabilmektedir. IBS-C alt grubundaki bireyler için ise triptofanın aşırı alımında yine EC'lerden serotonin sentezi artmakta ve mukozal serotonin fazlalığı 5-HT₄ reseptörlerinin uyarımını, peristaltik hareketlerini uyarabilmektedir.³⁰ Öyleyse diyetel triptofan alımının artırılmasıyla vücutta endojen serotonin sentezi, düz kas motilitesi artabilmekte ve bu durum IBS-C alt grubundaki bireylerde dışkı çıkış sıklığını artırarak olumlu etki gösterebilmektedir.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE SEROTONİN

Bağırsakta bulunan patojen, kommensal, simbiyoz, mikroorganizma topluluğu için bağırsak mikrobiyotası ya da bağırsak florası terimleri kullanılmaktadır.³² Mikrobiyotada bulunan bazı bakterilerin triptofandan serotonin üretebilme yetenekleri olduğu düşünülmektedir.³²⁻³³ Yano ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise mikrobiyotada serotonin düzeylerini artıran yaklaşık 20 tür mikroorganizma olduğu ve bu türlerin verildiği farelerde germ-free farelere göre gastrointestinal motilitede artış gösterilmiştir.³⁴ 2017 yılında Hata ve ark. tarafından farelerde yapılan güncel bir çalışmada, *Lactococcus Lactis*, *Lactobacillus plantarum* ve *Streptococcus thermophilus* suşlarının serotonin sentezleyebildiği belirtilmiştir.³⁵

SONUÇ

Serotonin insanda esansiyel bir aminoasit olan triptofandan çeşitli enzimatik yollarla sentezlenmektedir. Vücutta SSS'de nöronal üretilirken, %98 gibi büyük bir çoğunluğu periferik olarak bağırsaklardaki EC'lerden sentezlenmektedir. Diyetle triptofan alımı vücutta endojen serotonin sentezlenmesini sağlasa da bazı besinlerden direkt serotonin alınabilmektedir. Ancak bu araştırmada yer verilen çalışmalarda da görüldüğü üzere; diyetle triptofan ve serotoninin fazla veya az alınması bağırsaklarda serotonin miktarını etkilemekte, ayrıca enterik sistemdeki serotonin reseptörlerinin fazla veya az uyarımına neden olmaktadır. Bu durum gastrointestinal sistemde işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmiş ve IBS etiyojisinde rol oynadığı ortaya koyulmuştur. Ayrıca, sağlıklı bir mikrobiyota bileşimi de bağırsakta serotonin miktarında ve metabolizmasında rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, serotonin vücutta endojen yollarla ve mikrobiyota bakterilerince üretilmesinin yanı sıra günlük diyetle de alınabilmekte; serotonin reseptörlerini uyararak motiliteyi, peristaltik refleksleri düzenlemekte ve intestinal sistem fiziyojisini etkilemektedir. Bu etki IBS hastalığında en belirgin olarak görülmekte ve IBS tedavisinde serotonin ajanlarının kullanılması da

hastalığın patofiziyojisinde serotonin metabolizmasının yer aldığını destekler niteliktedir. Bu noktada, klinik uygulamada IBS tanısı koyulduktan sonra, birey; triptofan ve serotoninin diyetel kaynakları hakkında bilinçlendirilmeli, IBS'nin hangi alt grubuna dâhil olduğu belirlenmeli ve hastalık öyküsüne, semptomlarına yönelik beslenme düzenlenmelidir.

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: Yeşim Öztekin, Fatma Esra Güneş; **Tasarım:** Yeşim Öztekin; Fatma Esra Güneş; **Denetleme/Danışmanlık:** Fatma Esra Güneş; **Kaynak Taraması:** Yeşim Öztekin **Makalenin Yazımı:** Yeşim Öztekin **Eleştirel İnceleme:** Yeşim Öztekin, Fatma Esra Güneş.

KAYNAKLAR

1. Sağlam E, Yarış E, Bilge SS. [Serotonin and gastrointestinal system]. O.M.Ü Tıp Dergisi 2003;20(4):217-23.
2. Gershon MD. 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013;20(1):14-21.
3. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. Int J Exp Pathol 2011. Doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00767.x.
4. Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. Biochem Pharmacol 2003;66(9):1673-80.
5. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hört-nagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. Science 2003;299(5603):76.
6. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. Clin Chim Acta 2009;403(1-2):47-55.
7. Li Z, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, Yang QM, et al. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. J Neurosci 2011;31(24):8998-9009.
8. Shajib MS, Baranov A, Khan WI. Diverse effects of gut-derived serotonin in intestinal inflammation. ACS Chem Neurosci 2017;8(5):920-31.
9. Chang L, Heitkemper MM, Wiley JW, Camilleri M. 2015 James W. Freston single topic conference: a renaissance in the understanding and management of irritable Bowel syndrome. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2016;2(4):394-9.e2.
10. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. Acta Physiol (Oxf) 2015;213(3):561-74.
11. Baysal A. [Proteins]. Beslenme. 14. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2011. p.53-9.
12. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behav Brain Res 2015;277:32-48.
13. Schröder P, Abele C, Gohr P, Stuhlfauth-Roisch U, Grosse W. Latest on enzymology of serotonin biosynthesis in walnut seeds. Adv Exp Med Biol 1999;467:637-44.
14. Wang Y, Chan W. Determination of aris-tolochic acids by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Agric Food Chem 2014;62(25):5859-64.

15. Islam J, Shirakawa H, Nguyen TK, Aso H, Komai M. Simultaneous analysis of serotonin, tryptophan and tryptamine levels in common fresh fruits and vegetables in Japan using fluorescence HPLC. *Food Bioscience* 2016;13(1):56-9.
16. Kang K, Kong S, Lee K, Park M, Back K. Enzymatic features of serotonin biosynthetic enzymes and serotonin biosynthesis in plants. *Plant Signal Behav* 2008;3(6):389-90.
17. Ramakrishna A, Giridhar P, Ravishankar GA. Phytoserotonin: a review. *Plant Signal Behav* 2011;6(6):800-9.
18. Berstad A, Raa J, Valeur J. Tryptophan: 'essential' for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol* 2014;49(12):1493-8.
19. Tohmola N, Johansson A, Sane T, Renkonen R, Hämäläinen E, Itkonen O. Transient elevation of serum 5-HIAA by dietary serotonin and distribution of 5-HIAA in serum protein fractions. *Ann Clin Biochem* 2015;52(Pt 4):428-33.
20. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31(3):187-99.
21. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Alvarez ME, Hurtado-Alvarado G, et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J Immunol Res* 2015;2015:354957.
22. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(8):473-86.
23. Hoffman JM, Tyler K, MacEachern SJ, Balemba OB, Johnson AC, Brooks EM, et al. Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology* 2012;142(4):844-54.e4.
24. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015;313(9):949-58.
25. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-407.e5.
26. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(4):349-57.
27. Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI disorders: an update on clinical and experimental studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3(4):e13-6.
28. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(8):473-86.
29. Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R, Candura SM, Anselmi L, Cervio E, et al. Review of the implications of dietary tryptophan intake in patients with irritable bowel syndrome and psychiatric disorders. *Dig Liver Dis* 2003;35(8):590-5.
30. Christmas DM, Badawy AA, Hince D, Davies SJ, Probert C, Creed T, et al. Increased serum free tryptophan in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Nutr Res* 2010;30(10):678-88.
31. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014.
32. Ceyhan N, Alıç H. [Intestinal microflora and probiotics]. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2012;5(1):107-13.
33. Li G, Young KD. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology* 2013;159(Pt 2):402-10.
34. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161(2):264-6.
35. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017;12(7):e0180745.