



DERLEME / REVIEW

Duygudurum bozukluklarında nutrisyonel tedavi yaklaşımları

Nutritional treatment approaches in mood disorders

Efsun Damla Altın¹, Ömer Fettahlıoğlu¹, Lut Tamam¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

Mood disorders are common psychiatric conditions that significantly impair functioning and quality of life. Due to their recurrent course and potential for treatment resistance, Mood disorders represent an increasing public health burden. In recent years, the relationship between nutrition and mood has become a notable focus in the etiopathogenesis of these disorders. Current studies highlight the role of nutrition-related inflammation, mitochondrial dysfunction, and the gut-brain axis and microbiota balance in mood regulation. Disruptions in these biological systems have been reported to negatively influence the clinical course of Mood disorders and the efficacy of pharmacological treatments. Accordingly, the use of nutritional agents targeting these mechanisms as adjunctive therapies has gained attention. Evidence supporting the therapeutic potential of probiotics, prebiotics, omega-3 polyunsaturated fatty acids, various vitamins (folate, D, B12, etc.), minerals such as zinc and magnesium, as well as bioactive compounds including S-adenosylmethionine, N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, and coenzyme Q10, is growing steadily. This review discusses the role and effectiveness of nutritional interventions in the treatment of mood.

Keywords: Mood disorders, nutritional therapy, bipolar disorder, depressive disorder

Öz

Duygudurum bozuklukları, toplumda sık görülen işlevselliği ve yaşam kalitesini belirgin biçimde azaltan psikiyatrik hastalıklardır. Yineleyici seyirleri ve tedaviye direnç geliştirebilmeleri nedeniyle duygudurum bozuklukları, halk sağlığı açısından giderek artan bir yük oluşturmaktadır. Son yıllarda, bu bozuklukların etiopatogenezinde beslenme ile duygudurum arasındaki ilişki dikkat çekici bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Güncel çalışmalar, beslenme kaynaklı inflamasyonun, mitokondriyal işlev bozukluklarının ve bağırsak-beyin eksenini ile mikrobiyota dengesinin duygudurum düzenlenmesindeki rolüne odaklanmaktadır. Bu biyolojik sistemlerdeki bozulmaların, duygudurum bozukluklarının klinik gidişini ve farmakolojik tedavilere yanıtı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu doğrultuda, söz konusu mekanizmaları hedefleyen nutrisyonel ajanların yardımcı tedavi olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle probiyotikler, prebiyotikler, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, çeşitli vitaminler (folat, D, B12 vb.), çinko ve magnezyum gibi minerallerin yanı sıra S-adenozil metionin, N-asetil sistein, alfa-lipoik asit ve koenzim Q10 gibi biyolojik bileşiklerin, tedaviye katkı sağlayabileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Bu derlemede, beslenme temelli ajanların duygudurum bozukluklarının tedavisindeki yeri ve etkinliği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Duygudurum bozuklukları, nutrisyonel tedavi, bipolar bozukluk, depresif bozukluk

GİRİŞ

Major depresyon ve bipolar bozukluk, toplumda oldukça yaygın görülen ve bireylerin yaşam kalitesini belirgin biçimde azaltan ruhsal bozukluklardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre depresyonun yaşam boyu görülme oranı %15-20 düzeyindedir. Küresel hastalık yükü sıralamasında günümüzde üçüncü sırada yer almakla birlikte 2030 yılında birinci

sıraya yükselmesi öngörülmektedir¹. Bipolar bozukluk ise yaşam boyu nüfusun %1-2'sini etkilemektedir. Bu bozukluk, intihar riskini yaklaşık 20 kat artıran ve malnütrisyonla ilişkili olarak kardiyovasküler morbiditeyi tetikleyen bir durumdur^{2,3}. Duygudurum bozuklukları sıklıkla ergenlik veya erken erişkinlikte başlar ve çoğu zaman kronik bir seyir izler. Hastalık, tekrarlayan ataklarla seyrettiği için bireylerin eğitim, iş ve sosyal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ömer Fettahlıoğlu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: omerfettahlioglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.11.2025 Kabul tarihi/Accepted: 16.11.2025

yaşamlarında belirgin işlev kayıplarına yol açmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri etkin olmakla birlikte birincil tedavilere yanıt oranları optimal değildir. Örneğin major depresif bozukluk tanılı bireylerin yaklaşık %50'si ilk antidepresan denemesine yetersiz yanıt verirken hafif-orta şiddette vakalarda bu oran literatürde %30-40'a kadar düşmektedir⁴. Bipolar bozuklukta ise duygu durum düzenleyiciler ve antipsikotiklere rağmen tam remisyona nadiren ulaşılır. Hastaların %60'ından fazlası rezidüel semptomlar yaşar⁵. Ayrıca antidepresanlar ve duygudurum düzenleyicilerin yan etkileri nedeniyle (cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı ve sedasyon ve metabolik sendrom) tedavi uyumu %30 oranında azalmaktadır⁶. Tüm bu nedenler, farmakolojik tedavilerin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Bu nedenle son yıllarda, inflamasyon, oksidatif stres ve bağırsak-beyin eksenini üzerine odaklanan beslenme temelli bütüncül yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Son yıllarda "nutrisyonel psikiyatri" alanı, beslenme ve diyet düzenlemelerinin ruh sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyerek bu boşluğu doldurmaya başlamıştır. Artan bilimsel kanıtlar, diyet kalitesinin ruhsal hastalıkların ortaya çıkışı ve seyri üzerinde belirleyici bir role sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin Batı tipi diyetin depresyon riskini %40 artırdığı buna karşın Akdeniz diyeti uyumunun depresyon riskini %30 azalttığı gözlemsel ve müdahale çalışmalarında gösterilmiştir⁷. Bu ilişkiler kronik düşük dereceli enflamasyon ile bağırsak-beyin eksenini üzerinden açıklanmaktadır. Batı tipi diyetin pro-enflamatuvar mikrobiyota değişiklikleri üzerinden depresyon riskini tetiklediği gösterilmiştir. Buna karşın Akdeniz diyetinin polifenol ve omega-3 yönünden zengin olması nöroplastisiteyi destekleyerek koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir⁸.

2025 tarihli bir meta-analizde, Akdeniz diyeti uyumunun depresyon semptomlarını %32-45 oranında azalttığı ve remisyona oranını %32'ye yükselttiği bildirilmiştir⁹. Benzer şekilde beslenme odaklı grup müdahalelerinin anksiyete-depresyon semptomlarını orta-uzun vadede iyileştirdiği doğrulanmıştır. 2024 yılında bipolar bozukluk tanılı hastalar ile yapılan bir RKC'de zaman kısıtlı beslenme ile Akdeniz diyetinin semptom şiddetinde ve yaşam kalitesinde %20-30 oranında iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ketojenik diyetin metabolik dengeyi destekleyerek manik atak sıklığını %25 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Ancak ketojenik diyetin uzun dönem sürdürülebilirliği ve

uyum sorunları nedeniyle kanıt düzeyinin grade b olarak sınıflandırıldığı belirtilmiştir. Bu bulgular, nutrisyonel yaklaşımların farmakolojik tedavilere adjuvan bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Ayrıca beslenme temelli müdahalelerin yan etki profilinin ilaçlara kıyasla yaklaşık %90 oranında düşük olduğu bildirilmektedir⁷.

NUTRİSYONEL PSİKİYATRİNİN TANIMI VE KAPSAMI

Nutrisyonel psikiyatri, beslenme ve ruh sağlığı arasındaki karşılıklı ilişkileri inceleyen, hızla gelişmekte olan bir bilim alanıdır. Besin öğeleri, diyet desenleri ve takviyelerin psikiyatrik bozuklukların önlenmesi ve tedavisindeki rolünü araştırır¹⁰. 2010'lu yılların başında Felice Jacka ve meslektaşlarının öncülüğünde şekillenmeye başlayan bu alan, son beş yıl içerisinde yayınlanan 300'ü aşkın bilimsel çalışma ile önemli bir olgunluk düzeyine ulaşmıştır. Nutrisyonel psikiyatri, psikiyatri ile beslenme bilimini bütünlendirerek depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk gibi ruhsal hastalıklarda diyet kalitesinin etkilerini ve terapötik müdahalelerin sonuçlarını değerlendirmektedir⁷.

Mevcut kanıtlar, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının yalnızca fiziksel sağlık açısından değil, duygudurum ve genel mental iyilik hali açısından da kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Nutrisyonel psikiyatrinin kapsamı, bir yandan genel beslenme desenlerinin (Akdeniz diyeti gibi) ruh sağlığı üzerindeki etkilerini incelerken, diğer yandan mikrobeyin takviyeleri (vitaminler, mineraller, omega-3 yağ asitleri) ve nutrasötiklerin terapötik potansiyelini araştırmayı hedefler⁸. Bu alan ayrıca beslenmenin beyin işlevlerini hangi biyolojik mekanizmalar aracılığıyla etkilediğini anlamaya çalışmaktadır¹¹. Diyet ile ruh sağlığı arasındaki bağlantılarda immün sistem, inflamasyon, oksidatif stres, nöroplastisite, bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki etkileşim eksenleri ön plana çıkmaktadır¹². Örneğin, sağlıksız beslenme örüntülerinin kronik inflamasyonu tetikleyerek HPA ekseninin işleyişini bozduğu; bağırsak-beyin eksenini üzerinden serotonin sentezini azaltarak depresif belirtilerin ortaya çıkmasına yaklaşık %30 oranında katkıda bulunabileceği meta-analizlerle gösterilmiştir¹³.

Nutrisyonel psikiyatri kapsamında önerilen müdahaleler genellikle tamamlayıcı yaklaşımlar olarak değerlendirilmekte ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte bütüncül bir iyileşme hedeflenmektedir⁷.

Henüz görece genç bir bilim alanı olmasına karşın, nutrisyonel psikiyatri literatürü son yıllarda hızla genişlemektedir. Güncel bulgular, diyet kalitesinin ruhsal hastalık riskini anlamlı biçimde etkilediğini ve beslenme temelli müdahalelerin depresif ve anksiyöz belirtileri azaltmada etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu gelişmeler ışığında, nutrisyonel psikiyatri yaklaşımının önümüzdeki yıllarda psikiyatrik tedavi protokollerinde daha fazla yer alması beklenmektedir ⁷. Nitekim son beş yılda gerçekleştirilen meta-analizlerde, diyet müdahalelerinin depresyon semptomları üzerinde orta düzeyde etki büyüklüğü gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, nutrisyonel yaklaşımların APA ve NICE kılavuzlarına entegrasyon sürecini hızlandırmaktadır. Ayrıca, nutrigenomik temelli kişiselleştirilmiş müdahalelerin (örneğin MTHFR varyantlarına dayalı diyet optimizasyonu) gelecekte grade a düzeyinde kanıtlar sağlayabileceği öngörülmektedir¹⁴.

PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ: BİYOLOJİK ARACI MEKANİZMALAR

Duygudurum bozukluklarının altında yatan biyolojik mekanizmalar, son yıllardaki psikonöroimmünoloji alanındaki önemli ilerlemeler sayesinde daha kapsamlı bir biçimde anlaşılmaya başlanmıştır. Bu bozukluklar, geleneksel olarak nörotransmitter dengesizlikleri ile açıklanmış olmakla birlikte güncel bulgular immün-metabolik süreçlerin de hastalık patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Kronik inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin birikimine ilişkin oksidatif stres, nörotrofik faktörlerde azalma ve mitokondriyal enerji disregülasyonu gibi sistemik değişikliklerin, duygudurum bozukluklarının ortaya çıkışı ve kronikleşme sürecinde belirleyici olduğu bildirilmektedir¹⁵. Bu biyolojik aracı mekanizmalar, stres ve çevresel faktörlerle etkileşerek kısır döngüler oluşturmada ve ruh hali regülasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Beslenme faktörleri ise bu döngüler üzerinde modülatör bir etki göstermektedir¹⁶. Anti-inflamatuar ve antioksidan içerikler açısından zengin diyetler bu biyolojik araçlarda iyileşme sağlayarak nöroprotektif etkiler oluşturabilmektedir. Öte yandan işlenmiş gıdalar, inflamasyon ve oksidatif stres döngülerini güçlendirerek patofizyolojik süreçleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir ¹⁷. Bu bölümde, diyet ve nutrasötik takviyelerin (omega-3, vitaminler gibi) inflamasyon, oksidatif stres, BDNF düzeyleri ve mitokondri fonksiyon gibi temel biyolojik

mekanizmalarla ilişkisi ayrıntılı biçimde ele alınacaktır. Ayrıca bu biyolojik etkileşimlerin, geleneksel tedavi yöntemlerine tamamlayıcı bir rol üstlenme potansiyeli değerlendirilecektir.

İnflamasyon ve nöroimmünite

Günümüzde depresyon, yalnızca bir ruhsal bozukluk olarak değil, aynı zamanda kronik düşük düzeyli bir inflamatuvar durum olarak da değerlendirilmektedir. Major depresif bozukluk tanılı bireylerde yapılan çalışmalarda, kan örneklerinde C-reaktif protein (CRP) ve interleukin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık %20–45 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁸. Benzer şekilde, bipolar bozukluk tanılı hastalarda özellikle atak dönemlerinde, proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) düzeylerinde de yaklaşık %30 oranında artış saptadığı bildirilmiştir ¹⁹.

Depresyon patofizyolojisinde inflamasyonun rolünü açıklayan başlıca mekanizmalardan biri triptofan metabolizmasındaki düzensizliktir. Proinflamatuvar sitokinlerin, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enziminin ekspresyonunu artırarak triptofanın serotonin sentezi yerine kynürenin yoluna yönlendirilmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bu biyokimyasal değişim, beyindeki serotonin üretimini azaltarak anhedoni ve motivasyon kaybı gibi depresif belirtilerin şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir ²⁰. Ayrıca kronik inflamasyonun hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aşırı aktivasyonuna yol açarak kortizol hipersekresyonu oluşturduğu bilinmektedir. Bu durumun stres yanıtının aşırı duyarlılığı ve duygusal regülasyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Psikonöroimmünoloji alanında tanımlanan bu süreçler beslenme temelli müdahalelerin terapötik önemini deteklemektedir. Çünkü diyet örüntüleri inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Nitekim yüksek glisemik indeksli ve doymuş yağ oranı yüksek Batı tipi diyetlerin, sistemik inflamasyonu tetikleyerek depresif semptomları artırabildiği gösterilmiştir. Buna karşılık omega-3 yağ asitleri ve polifenoller açısından zengin Akdeniz tipi diyetlerin antiinflamatuvar özellikleri aracılığıyla duygudurum stabilizasyonuna katkı sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Diğer yandan obezite ve insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleri ile depresyon arasındaki çift yönlü ilişki, visseral yağ dokusundan salınan

adipokinler ve buna bağlı kronik düşük düzeyli inflamasyon üzerinden açıklanmaktadır. Bu süreçte inflamatuvar adiposit infiltrasyonu ve insülin sinyalizasyonundaki bozulma birlikte değerlendirildiğinde, her iki durumun birbirini güçlendiren çift yönlü bir risk döngüsü oluşturduğu düşünülmektedir²¹.

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon

Beyin, yüksek oksijen tüketimi ve sınırlı antioksidan kapasitesi nedeniyle oksidatif hasara karşı son derece duyarlıdır. Depresyon ve bipolar bozukluk patogeneğinde, artmış oksidatif stresin artışı ve mitokondriyal işlev bozuklukları önemli rol oynamaktadır. Çeşitli araştırmalar, bu bozukluklarda serbest radikal düzeylerinin arttığını, buna karşın organizmanın antioksidan savunma sisteminin azaldığını göstermektedir.

Serbest radikaller, yani reaktif oksijen ve azot türleri (ROS/RNS), hücrede DNA (Deoksiriboz nükleik asit) hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein yapısında bozulmalara yol açarak nöronal bütünlüğü ve işlevselliği zedeler. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon sırasında bu reaktif türlerin başlıca kaynağını oluşturur. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda mitokondri içinde biriken reaktif türler mitokondriyal DNA ve enzimlerde hasara neden olur. Bunun sonucunda ATP (adenozin trifosfat) üretimi azalır ve nöronlarda enerji yetersizliği gelişir. Depresyon ve bipolar bozuklukta gözlenen mitokondriyal disfonksiyon, bu mekanizmanın patofizyolojik önemine işaret etmektedir.

Nitekim, bipolar bozukluğu olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme ve biyokimyasal çalışmalar, enerji metabolizmasında görevli bazı mitokondriyal enzimlerin aktivitesinde azalma ve hücrede enerji döngüsünde aksama olduğunu göstermiştir. Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres birbiriyle etkileşim içinde ilerleyen kısır bir döngü oluşturmaktadır. Artan inflamasyon, mitokondrilerin yaklaşık %15 oranında daha fazla serbest radikal üretmesine neden olurken hasarlı mitokondriler de inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek bu döngüyü daha da pekiştirir²².

Sonuç olarak, nöronal yapılarda meydana gelen hasar, nöroenez ve sinaptik plastisite süreçlerinde azalmaya yol açmaktadır. Depresyon ve bipolar bozukluğu olan bireylerde hipokampal hacimde küçülme ve yeni nöron oluşumunun yavaşlaması gözlemlenmiştir. Bu

bulgular oksidatif stres düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir²¹.

Bu noktada beslenme faktörleri, oksidatif stresin azaltılmasında koruyucu bir rol üstlenebilir. Diyetle alınan antioksidan bileşikler ve kofaktör mineraller, organizmanın oksidatif stresle mücadelesini destekler. Selenyum, çinko, bakır ve demir gibi mineraller, antioksidan enzimlerin yapısına katılarak onların optimal aktivitesini sürdürmesini sağlar⁸. Buna ek olarak C ve E vitaminleri ile beta-karoten gibi vitaminler serbest radikalleri doğrudan nötralize ederek hücrede hasarı azaltabilir. Bu nedenle sebze, meyve, kuruyemiş, yeşil çay ve kakao gibi antioksidan açısından zengin besinleri içeren diyetlerin depresyonda koruyucu ve destekleyici etkiler sağlayabileceği öne sürülmektedir.

Örneğin, resveratrol (kırmızı üzüm ve böğürtlenlerde bulunan bir polifenol) uygulanan hayvan modellerinde, hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin arttığı ve depresyon benzeri davranışların azaldığı saptanmıştır¹⁰. Benzer şekilde kurkumin (zerdeçal bileşiği), sülforafan (brokoli özü) ve flavonoidlerin gibi fitokimyasal bileşiklerin prelinik çalışmalarda nöroenez desteklediği gösterilmiştir²².

Her ne kadar bu ajanlarla yapılmış geniş ölçekli randomize kontrollü insan çalışmaları henüz sınırlı olsa da mevcut bulgular diyet antioksidanlarının potansiyel terapötik değerini desteklemektedir⁹. Ayrıca, ılımlı alkol tüketimiyle ilişkili polifenoller ve Akdeniz diyetinde yer alan zeytinyağı polifenoller gibi bileşiklerin, inflamasyon ve oksidatif stres düzeylerini azaltarak depresyon riskini düşürebileceği ileri sürülmektedir²¹.

Nörotrofik faktörler ve nöroplastisite

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların yaşamını sürdürmesi, yeni sinaps oluşumu ve sinaptik plastisitenin korunması açısından kritik bir nörotrofik büyüme faktörüdür. Çeşitli araştırmalar, depresyon ve bipolar bozukluğu olan bireylerde BDNF düzeylerinin belirgin azalma görüldüğünü ortaya koymuştur. Antidepresan tedavilerin terapötik etkilerinden birinin, BDNF ekspresyonunu artırarak hipokampal nöroenez normalleştirilmesi olduğu düşünülmektedir²³.

Beslenme faktörlerinin BDNF düzeyleri üzerinde dolaylı fakat anlamlı etkileri bulunmaktadır. Özellikle yüksek yağ ve yüksek şeker içeriğine sahip Batı tipi diyetlerin BDNF sentezini baskıladığı gösterilmiştir.

Buna karşın omega-3 yağ asitleri, çinko ve magnezyum gibi mikrobelerin BDNF sinyalizasyonunu desteklediği bildirilmektedir. Örneğin, çinko takviyesi yapılan hayvan çalışmalarında hipokampal BDNF düzeylerinin arttığı ve bu etkinin çinkonun N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması yoluyla nöronal plastisiteyi korumasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, polifenoller (resveratrol ve epikateşin) düzenli fiziksel egzersiz ile birlikte uygulandığında BDNF salınımını artırıcı sinerjistik bir etki gösterebilmektedir²⁴.

Düşük BDNF düzeyleri, nöronal atrofi ve azalmış sinaptik plastisite ile ilişkili bulunması, BDNF düzeylerini artıran her türlü müdahalenin (ilaç, diyet ya da egzersiz temelli olsun) depresyonun biyolojik temelinde iyileştirici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, folik asit ve vitamin B12, metilasyon döngüsünün düzenli işleyişi için gereklidir. Bu süreç aynı zamanda BDNF gen ekspresyonunun epigenetik düzeyde kontrolünde rol oynar. Dolayısıyla beslenme alışkanlıklarının beyin türevi nörotrofik faktörler üzerindeki dolaylı etkileri, nöroplastisiteyi destekleyerek duygudurum bozukluklarının iyileşme sürecine biyolojik katkı sağlayabilir²⁵.

HPA eksenini ve stres mekanizmaları

Kronik stres, depresyon ve bipolar bozuklukta hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA/HPA) ekseninde düzensizliklere (disregülasyona) yol açmaktadır. Bu disregülasyon, stresin hipotalamusta kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını artırarak negatif geri bildirim döngüsünü bozmasıyla ilişkilidir. Negatif geri bildirim döngüsündeki bu bozulma relaps riskini yaklaşık %30 oranında artırabilmektedir. Bu bireylerde sıklıkla bazal kortizol düzeylerinin yüksek olduğu veya stres yanıtının anormal biçimde seyrettiği bildirilmektedir. Beslenme, HPA ekseninin işleyişini doğrudan (glukokortikoid reseptör ekspresyonunun modülasyonu yoluyla) veya dolaylı olarak (mikrobiyal metabolitler aracılığıyla) etkileyebilen önemli bir çevresel faktördür. Besin eksiklikleri, HPA ekseninde aşırı aktivasyonuna yol açarak kortizol salınımının ritmini bozabilir; bu durum duygudurum dalgalanmalarının ve stres duyarlılığının artmasına neden olabilir²¹.

Bağırsak mikrobiyotası ile HPA eksenini arasında çift yönlü ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, belirli probiyotik türlerinin kronik stres koşullarında

kortikosteron düzeylerindeki anormal artışları baskılayarak HPA ekseninin aşırı aktivasyonunu dengeleyebildiğini göstermektedir¹⁷. Buna karşın, hipoglisemik ataklar veya düzensiz beslenme alışkanlıkları, HPA ekseninin aşırı uyarılmasına neden olarak anksiyete, irritabilite ve duygudurum dalgalanmalarını artırabilmektedir. Ayrıca kafein ve basit şekerlerin yüksek miktarda tüketimi geçici kortizol artışlarına ve stres yanıtında dalgalanmalara yol açabilmektedir²⁵. Bu bağlamda, kan şekeri dengesini destekleyen, kompleks karbohidratlar ve lif bakımından zengin Akdeniz tipi beslenme modellerinin, stres yanıtını düzenleyerek kortizol piklerinde yaklaşık %20 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, düzenli ve dengeli bir beslenme biçimi, HPA ekseninin negatif geri bildirim mekanizmasını güçlendirerek duygusal regülasyonun sürdürülmesine ve relaps riskinin azaltılmasına katkıda bulunabilir²⁶.

Metabolik sağlık ve beyin enerjisi

Obezite ve diyabet gibi metabolik bozuklukların, depresyon gelişme riskini anlamlı biçimde artırdığı uzun süredir bilinmektedir. Bu ilişki çift yönlü bir karakter sergilemektedir. Nitekim obez bireylerde depresyon insidansının %50'nin üzerinde daha yüksek olduğu bildirilmektedir²⁷. Bu durumun temelinde, insülin direncine bağlı olarak beyin glukoz kullanımında ve enerji metabolizmasında meydana gelen bozulmalar yer almaktadır. İnsülin direnci, özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi duyu durumu ve bilişsel işlevlerle ilişkili bölgelerde glukoz alımını azaltarak nöroplastisiteyi ve duygudurum regülasyonunu zayıflatabilmektedir²⁸.

Bu süreçte inflamasyon kritik bir aracılık rolü üstlenmektedir. Yağ dokusundan salınan proinflamatuvar sitokinler, hem insülin sinyalizasyonunda görevli PI3K/Akt yolunu baskılamakta hem de serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin dengesini bozarak depresif belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla, metabolik ve inflamatuvar düzensizlikler duygudurum bozukluklarının nörobiyolojik temelinde ortak bir patofizyolojik zemin oluşturabilir²⁹.

Mitokondriyal enerji üretiminde gözlenen bozulmaların da depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda yaygın biçimde gözlemlendiği bildirilmektedir. Özellikle bipolar bozuklukta, mitokondriyal kompleks I ve IV aktivitelerinde belirgin azalma olduğu ve bunun

sonucunda oksidatif stresin arttığı, ATP üretiminin azaldığı ve sinaptik plastisite kaybı gözlemlendiği öne sürülmektedir. Bu biyokimyasal değişiklikler, nöronal fonksiyonun sürdürülebilirliğini azaltarak duygudurum dalgalanmalarına katkı bulunabilir³⁰.

Son yıllarda, mitokondriyal fonksiyonu destekleyen besin öğeleri ve takviyeler psikiyatrik bozukluklarda adjuvan tedavi seçenekleri olarak araştırılmaktadır. Özellikle koenzim Q10 (CoQ10), alfa-lipoik asit ve L-karnitin gibi bileşiklerin mitokondriyal enerji metabolizmasını destekleyerek oksidatif hasarı azalttığı düşünülmektedir. Koenzim Q10, elektron taşıma zincirinde kompleks I ile III arasında görev yapan ve aynı zamanda güçlü bir antioksidan özelliklere sahip bir moleküldür. Bu özellikleri sayesinde serbest radikal hasarını azaltarak hücrel enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar. Klinik düzeyde yapılan çalışmalar, bu biyolojik etkilerin ruhsal belirtiler üzerinde de yansımaları olabileceğini göstermektedir. Örneğin, depresyon ve özellikle tedaviye dirençli depresyon hastalarında plazma CoQ10 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozuklukta ise antipsikotik tedaviye eklenen CoQ10'un dört haftalık kullanımının, depresyon skorlarını plaseboya kıyasla belirgin biçimde iyileştirdiği bildirilmiştir³¹.

Bununla birlikte, mevcut randomize kontrollü çalışmaların çoğunda örneklem büyüklüklerinin sınırlı ($n < 100$) ve takip sürelerinin kısa (4–12 hafta) olması nedeniyle, bu bulgular henüz erken evre klinik kanıtlar düzeyindedir³². Alfa-lipoik asit ve L-karnitin gibi diğer mitokondri destekleyici ajanların etkinliği ise daha sınırlı ve heterojen verilerle desteklenmektedir. Buna rağmen, mitokondriye yönelik beslenme temelli yaklaşımların ve biyobelirteç odaklı kişiselleştirilmiş müdahalelerin, metabolik-psikiyatrik komorbiditeler bağlamında gelecekte daha geniş kapsamlı biçimde araştırılacağı öngörülmektedir³⁰.

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA DİYETİN ROLÜ

Son yıllarda gerçekleştirilen çok sayıda araştırma, beslenme biçiminin depresyon ve bipolar bozukluk gibi duygudurum bozukluklarının gelişimi ve seyrinde önemli bir belirleyici olabileceğini göstermektedir. Özellikle 2010'lu yıllardan itibaren farklı diyet modellerinin ruh sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen gözlemsel ve müdahale temelli çalışmalar, bu alanda dikkate değer bir literatür birikimi

oluşturmuştur²¹. Elde edilen bulgular, diyetin yalnızca metabolik sağlıkla sınırlı kalmayıp, nörobiyolojik süreçler ve duygudurum düzenlenmesi üzerinde de doğrudan etkili olabileceğini ortaya koymaktadır²⁵.

Akdeniz diyeti

Akdeniz tarzı beslenme modeli sebze, meyve, tam tahıllar, baklagiller, balık, zeytinyağı ve kuruyemişlerin yoğun olarak tüketildiği; buna karşın kırmızı et, işlenmiş gıdalar ve rafine şekerin düşük oranda tüketildiği bir örüntüyle tanımlanmaktadır. Bu modelin en belirgin özelliklerinden biri, yüksek antiinflamatuar ve antioksidan kapasitesidir. İçerisinde yer alan omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve diyet lifi gibi biyoaktif bileşenler, sistemik inflamasyonu baskılayarak ve oksidatif stresi azaltarak (glutatyon peroksidaz aktivitesinin artışı yoluyla) nöroplastisiteyi desteklemektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırarak serotonin üretimini dolaylı biçimde güçlendirebildiği gösterilmiştir²¹.

Çok merkezli kohort çalışmalarında, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyum gösteren bireylerde depresyon riskinin anlamlı biçimde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Meta-analiz düzeyindeki kanıtlar da bu gözlemleri desteklemekte olup Akdeniz tipi beslenmeye yüksek uyumun depresyon riskinde yaklaşık 530 oranında azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir³³. Müdahale temelli çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Smiles çalışması (2017), major depresyon tanılı katılımcılarda 12 haftalık Akdeniz tipi diyet müdahalesinin depresif belirtilerde anlamlı bir azalma sağladığını göstermiştir. Müdahale grubunda depresyon skorlarında belirgin düşüş ve remisyon oranında (%32'ye karşı %8) artış saptanmıştır³⁴. Benzer şekilde, Men Study (2022) erkek katılımcılarda diyet değişikliğini takiben depresif semptomlarda %25–40 oranında iyileşme bildirmiştir³⁵. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, sağlıklı beslenme örüntülerinin yalnızca fiziksel sağlığı desteklemekle kalmayıp psikiyatrik tedavi süreçlerine de tamamlayıcı bir katkı sağlayabileceği yönünde güçlü kanıtlar sunmaktadır.

Ketojenik diyet

Ketojenik diyet, karbonhidrat alımını ciddi biçimde kısıtlayarak vücudu enerji kaynağı olarak yağ kullanımına yönlendiren ve keton cisimciklerinin üretimini artıran bir beslenme biçimidir. Geleneksel olarak epilepsi tedavisinde kullanılan bu model, son

yıllarda nöropsikiyatrik hastalıklarda potansiyel yararları açısından ilgi odağı haline gelmiştir.

Ketozis, nöroinflamasyonu baskılayıcı (NLRP3 inflamazomunun inhibisyonu yoluyla), beyin enerji metabolizmasını düzenleyici (glukoz yerine ketonların yakıt olarak kullanılmasıyla mitokondriyal verimliliğin artması) ve nörotransmitter dengesini destekleyici (GABA(Gama aminobütirik asit)/glutamat oranında artış) etkiler gösterebildiği bildirilmektedir³⁶. Bu mekanizmalar, özellikle bipolar bozuklukta gözlenen nöral enerji düzensizlikleri ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonunda terapötik bir potansiyel sunmaktadır.

Bununla birlikte, mevcut kanıtlar henüz sınırlıdır. Küçük örneklemli pilot çalışmalar (n = 20–50) ve olgu sunumları, ketojenik diyetin duygudurum semptomlarını hafifletebileceğini bildirir de bu sonuçlar genellenebilir nitelikte değildir. 2020 tarihli bir derleme, bu alandaki verilerin “öncü ancak yetersiz” düzeyde olduğunu ve etkinliğin değerlendirilmesi için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır. Ayrıca 2025 yılında yayımlanan bazı pilot araştırmalar, ketozisin bipolar semptomlarda %15–25 düzeyinde iyileşme sağladığını göstermiştir³⁷. Bununla birlikte, elektrolit dengesizlikleri, “keto gribi” belirtileri ve lityum gibi ilaçlarla olası etkileşimler dikkate alınması gereken önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Uzun vadeli uyum oranlarının (%40–50) düşük olması da bu diyetin sürdürülebilirliğini sınırlayan bir diğer etmendir.

Vejetaryen ve vegan beslenme

Hayvansal ürünlerin tamamen ya da kısmen sınırlandırıldığı vejetaryen ve vegan diyetler, ruh sağlığı üzerindeki etkileri bakımından karmaşık ve zaman zaman çelişkili bulgular sunmaktadır. Bu diyet biçimleri antiinflamatuvar potansiyeli yüksek olmakla birlikte, B12 vitamini, demir ve omega-3 yağ asitleri gibi bazı mikrobelerin yetersiz alımıyla ilişkili riskler barındırmaktadır. Özellikle B12 vitamini eksikliğinin, metilasyon süreçlerini bozarak serotonin sentezini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir²¹.

2022 yılında yayımlanan bir sistematik derleme, incelenen 23 çalışmanın yaklaşık yarısında (%44) vejetaryen veya vegan bireylerde depresif belirtilerin daha yüksek, %28’inde ise daha düşük olduğunu; geri kalanında ise anlamlı bir ilişki saptanmadığını bildirmiştir³⁸. Bulgular arasındaki bu tutarsızlıklar,

diyet kalitesi, bireysel motivasyon, kültürel faktörler veya ters nedensellik gibi etmenlerle açıklanabilir.

Diyet dikkatli biçimde planlandığında ve eksik mikrobelerin uygun takviyelerle desteklendiğinde, bu tür beslenme biçimleri ruhsal sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurmak zorunda değildir. Bitkisel temelli, lif ve polifenol yönünden zengin diyetler, inflamatuvar yolları (NF- κ B aktivasyonunu) baskılayarak ve mikrobiyota çeşitliliğini artırarak fayda sağlayabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte B12 eksikliğinin bu gruplarda oldukça yaygın (%20–40) olduğu göz önüne bulundurulduğunda düzenli biyokimyasal izlem ve takviye planlaması büyük önem taşımaktadır²¹. Dolayısıyla dengeli ve desteklenmiş bitkisel diyetlerin, özellikle bipolar bozuklukta kilo kontrolü ve inflamasyonun azaltılmasında yardımcı olabileceği ancak bireysel beslenme profillerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

Genel değerlendirme ve gelecek yönelimler

Beslenme örüntüleri ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki, genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin iç içe geçtiği karmaşık bir etkileşim ağını yansıtmaktadır. Batı tipi, yani işlenmiş gıda, rafine şeker ve trans yağ açısından zengin diyetlerin depresyon riskini %25–40 oranında artırdığı buna karşılık liften ve antioksidanlardan zengin doğal beslenme modellerinin nöroplastisite ve bağırsak-beyin eksenini üzerinden koruyucu rol oynadığı görülmektedir³⁹.

Ancak mevcut verilerin önemli bir kısmı korelasyonel nitelikte olup nedensel yönün ortaya konabilmesi için uzun dönemli prospektif kohort araştırmalarına ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmaların, biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarına odaklanarak, farmakoterapiyle entegre multimodal tedavi modelleri geliştirmesi beklenmektedir. Böyle bir yaklaşım, duygudurum bozukluklarının yönetiminde bütüncül ve biyolojik temelli yeni bir paradigmanın önünü açabilir²⁵.

MİKRONUTRİENTLER: OMEGA-3, D VİTAMİNİ, B12, ÇİNKO, MAGNEZYUM VE DİĞER TAKVİYELERİ

Günlük beslenme yoluyla ya da takviye şeklinde alınan mikro besin öğeleri (vitaminler, mineraller, esansiyel yağ asitleri) sinir sistemi işlevlerinin korunmasında ve nörotransmitter

metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu öğeler, sinaptik plastisiteyi sürdürmek, oksidatif stresle mücadele etmek ve nöroinflamasyonu baskılamak gibi çok yönlü biyolojik mekanizmalara aracılık eder⁴⁰. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA), membran akışkanlığını artırarak serotonerjik ve dopaminerjik iletimi desteklediği; B grubu vitaminlerinin, metilasyon döngüsü yoluyla monoamin sentezinde anahtar rol üstlendiği; çinko ve magnezyum gibi minerallerin ise NMDA reseptör aktivitesini modüle ederek glutamaterjik dengenin sağlanmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁴¹.

Son yıllarda yapılan çalışmalar bu besin desteklerinin depresyon ve bipolar bozukluk tedavisinde farmakoterapiye ek olarak anlamlı yarar sağlayabileceğini ortaya koymuştur⁴². Omega-3 takviyesinin özellikle depresif epizotlarda antidepresan tedaviye eklenmesiyle belirgin klinik iyileşmeler sağlandığı; folat ya da metilfolat desteğinin antidepresan direncini azaltabildiği; çinko ve magnezyum düzeylerinin ise duygudurum bozukluklarının şiddetiyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir⁴³.

Omega-3 yağ asitleri

İnflamasyon ve psikolojik stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksının aşırı uyarılmasına neden olur. Bu süreçte kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin-vazopressin (AVP) gibi hormonların düzeyleri artar. HHA aksının sürekli etkinliği, bağırsak mukozasında geçirgenlik artışına yol açabilir. Böyle bir durumda, tam sindirilememiş gıda parçacıkları ve mikrobiyal ürünler dolaşım sistemine geçerek bağışıklık yanıtını tetikler. Bu süreç sonucunda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi proinflamatuvar mediatörlerin düzeylerinde artış gözlenir. Özellikle PGE2'nin, adrenal bezleri doğrudan uyararak kortizol üretimini artırabileceği bildirilmiştir. Bu mekanizma, yapay tatlandırıcılar ve aspartam içeren içeceklerin, stres hormon düzeyleri üzerinden inflamasyonu ve dolaylı olarak anksiyete ile duygudurum bozukluklarını etkileyebileceğine işaret etmektedir⁴⁴.

Beslenme ile nöroinflamasyon arasındaki bu karşılıklı ilişki bağlamında, bilimsel literatür özellikle yağ asitlerinin ruh sağlığı üzerindeki düzenleyici etkisine dikkat çekmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri grubundan dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA), sinir sistemi işlevleri açısından özel bir öneme sahiptir. DHA, nöronal membran fosfolipidlerinin temel bileşenlerinden biri

olup hücre zarının bütünlüğünü, akışkanlığını ve elektriksel iletkenliğini sürdürmede görev alır. EPA ise anti-inflamatuvar sitokinlerin öncül moleküllerinden biridir ve bağışıklık ile metabolik düzenin homeostazında önemli rol oynar. Dolayısıyla, DHA ve EPA açısından zengin beslenme biçimleri, inflamasyonun azaltılması ve nöropsikiyatrik belirtilerin hafifletilmesi bakımından koruyucu etkiye sahip olabilir⁴⁴.

2019 yılında yayınlanan kapsamlı bir meta-analizde, günlük ortalama yaklaşık 1.4 gram EPA içeren omega-3 takviyesi uygulanan 1.233 hastada, plasebo grubuna kıyasla depresif belirtilerde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Antidepresan tedavisine ek olarak omega-3 verilmesinin etkisi daha da belirgin bulunmuştur. On bir çalışmadan elde edilen veriler, düzeyinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir⁴⁰.

Alt grup analizleri, EPA oranı yüksek formülasyonların daha üstün etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. EPA oranı %50'nin üzerinde olan preparatların değerlendirildiği 23 randomize kontrollü çalışmada plaseboya kıyasla depresyon şiddetinde orta ila büyük ölçekli bir azalma gözlenmiştir⁴⁰.

Omega-3 yağ asitlerinin antidepresan etkisini inceleyen klinik araştırmaların çoğunda, kullanılan eikosapentaenoik asit (EPA) miktarı genellikle günde 1 ila 2 gram arasında değişmektedir. Çalışmalarda bildirilen doz aralıkları yaklaşık 930 mg ile 4.400 mg/gün düzeyindedir. Bu aralık, biyolojik olarak anlamlı plazma EPA düzeylerinin elde edilmesine ve merkezi sinir sistemi üzerindeki antiinflamatuvar etkilerin ortaya çıkmasına olanak tanımaktadır⁴⁵.

Klinik protokoller incelendiğinde, tedavi sürelerinin çoğunlukla 8 ila 16 hafta arasında planlandığı görülmektedir⁴⁶. Ancak meta-analiz verileri, en az 12 hafta süreyle sürdürülen EPA takviyelerinin depresyon belirtilerinde daha belirgin iyileşme sağladığını ortaya koymuştur⁴⁷.

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin bipolar bozukluktaki terapötik potansiyeli, unipolar depresyonda bildirilen sonuçlara kıyasla daha sınırlı olmakla birlikte kısmen umut verici bulgular sunmaktadır. Mevcut literatürdeki plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen verilerin bir arada değerlendirildiği meta-analiz, bipolar depresyon belirtileri üzerinde küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir⁴⁸. Öte yandan, manik semptomlar açısından belirgin bir etki

ortaya koymamıştır. Altı randomize kontrollü çalışmanın bir arada değerlendirildiği meta-analizde, mani dönemine ilişkin etki büyüklüğü olarak saptanmış ve bu sonuç istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır⁴⁹.

D vitamini

D vitamini, lipide çözünen ve çok sayıda fizyolojik işlevi bulunan önemli bir vitamindir. Başlıca görevleri arasında kalsiyum-fosfor dengesinin sağlanması, kemik metabolizmasının düzenlenmesi, antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesi, anti-inflamatuar süreçlerin desteklenmesi ve bağışıklık sisteminin modülasyonu yer almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, D vitamininin yalnızca periferik sistemlerde değil, merkezi sinir sistemi üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir. D vitamini, nörotransmitter ve nörotrofik faktör sentezini modüle ederek ruh hâlini düzenleyebildiği düşünülmektedir. Ayrıca, proinflamatuar sitokinleri azaltarak, nitrik oksit salınımını dengeleyerek ve dopamin gibi monoamin nörotransmitterlerin biyosentezini artırarak nöropsikiyatrik süreçleri etkileyebilir. Bunun yanı sıra, DNA onarım mekanizmalarıyla etkileşime girerek hücrel bütünlüğün korunmasına katkı sağlayabilir ve ağır metalleri uzaklaştıran detoksifikasyon ile antioksidan sistemleri destekleyebilir. D vitamini eksikliği, nöronal büyüme ve gelişim üzerinde olumsuz etkilere yol açarak nöroplastisiteyi bozabilir ve davranışsal düzenlemeyi sektete uğratabilir. Bu nedenle, D vitamini yetersizliğinin beyin fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ve nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir⁵⁰.

2025'te yayımlanan güncel bir meta-analiz, D vitamini takviyesinin depresif semptomları anlamlı düzeyde azalttığını doğrulamaktadır. Özellikle başlangıçta belirgin D vitamini eksikliği olan hastaların takviyeden daha fazla klinik yarar gördüğü; buna karşılık, 25(OH)D düzeyi yeterli bireylerde etkinin zayıf ya da anlamsız kaldığı belirtilmiştir⁵¹.

Bipolar depresyonda D vitamini takviyesiyle ilgili veriler sınırlıdır. Marsh ve ark. (2017) tarafından yapılan küçük ölçekli çift-kör RKÇ'de, D vitamini eksikliği (<30 ng/ml) olan bipolar depresyon hastaları 12 hafta boyunca 5.000 IU/gün D₃ veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Her iki grupta da depresyon skorlarında iyileşme görülmüş ancak arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır⁵².

Folat (B₉) ile B₁₂ vitaminleri

2015 yılında yayımlanan bir meta-analiz ve sistematik derleme, folat (B₉) ile B₁₂ vitaminlerinin antidepresan tedavilerle birlikte kullanımını inceleyen 11 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmiştir. Analiz sonucunda, kısa süreli (birkaç haftalık) folat ve B₁₂ desteğinin, antidepresan kullanan majör depresif bozukluk hastalarında plaseboya göre ek yarar sağlamadığı bildirilmiştir⁵³.

Bununla birlikte aynı incelemede uzun süreli kullanımın farklı sonuçlar doğurabileceğine dair dikkate değer bulgular da yer almaktadır. İncelenen çalışmalardan biri, folat ve B₁₂ vitaminini bir yıl boyunca kullanan hastalarda depresyonun yeniden ortaya çıkma olasılığının plasebo grubuna göre anlamlı biçimde azaldığını bildirmiştir. Bu bulgular, söz konusu vitamin takviyelerinin kısa dönemde mevcut depresif semptomları anlamlı biçimde hafifletmeye de, uzun vadede hem nükslerin önlenmesinde hem de yeni depresif epizotların gelişiminin engellenmesinde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir⁵⁴.

Depresyon üzerine yapılan çalışmalarda B₁₂ vitamini genellikle yüksek dozlarda uygulanmıştır; çünkü oral yolla alındığında emilim oranı oldukça sınırlıdır. Bazı araştırmalarda günlük 0.5 mg (500 µg) B₁₂ ile 0.5–5 mg aralığında folik asit kombinasyonlarının kullanıldığı bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise B₁₂ vitamininin aylık 1.000 µg dozunda intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanması tercih edilmiştir. Uygulama süresi, akut dönem tedavilerini içeren çalışmalarda çoğunlukla 8–12 hafta arasında değişirken, nüksü önlemeye yönelik protokollerde 12 ay ve üzeri süreler boyunca devam ettirilmiştir⁵⁵.

Majör depresyonda antidepresanlara ek olarak folat türevlerinin verilmesinin faydasını değerlendiren klinik çalışmalar, genel olarak umut verici sonuçlar sunmaktadır. SSRI kullanan depresyon hastalarını içeren yedi randomize kontrollü çalışmanın birleştirildiği meta-analizde, folat takviyesi alan gruplarda depresif belirtilerin plaseboya kıyasla daha belirgin azaldığı saptanmıştır⁵⁶. Etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak çalışmalar arasında yüksek düzeyde değişkenlik olduğu rapor edilmiştir. Bu farklılığın, kullanılan folat formunun (folik asit veya L-metilfolat), uygulanan dozların ya da hasta profillerinin çeşitliliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir⁵⁷.

L-metilfolat üzerine odaklanan klinik araştırmalar, folik asit çalışmalarına kıyasla daha tutarlı ve güçlü sonuçlar bildirmiştir. Özellikle Papakostas ve arkadaşlarının yürüttüğü iki randomize kontrollü çalışmada günde 15 mg L-metilfolat'ın tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında antidepresan tedaviye eklenmesiyle belirgin bir iyileşme elde edilmiştir. Bu iki çalışmanın birleştirilmiş analizinde, L-metilfolat grubunda depresif belirtilerde orta-yüksek büyüklükte bir azalma gözlenmiştir⁵⁷.

Çinko

Çinko takviyesinin depresif bozukluk üzerindeki etkisini inceleyen dört randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, sonuçların oldukça umut verici olduğunu göstermektedir. Analizde, ortalama 25 mg/gün elemental çinko (çinko sülfat formunda) eklenen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla depresyon belirtilerinde belirgin bir iyileşme saptanmıştır⁴³.

Ranjbar ve ark. (2013) yılındaki çalışmasında, SSRI tedavisine ek olarak günde 25 mg çinko verilen MDD hastalarında, yalnızca SSRI alan kontrollere kıyasla 12 hafta sonunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanlarında daha fazla düşüş gözlenmiştir.⁵⁴ Benzer biçimde Siwińska ve ark. (2010) da altı haftalık çinko desteğinin Beck Depresyon Envanteri skorlarını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını bildirmiştir⁵⁵.

S-adenozilmetionin (SAME)

SAME (S-adenosil-L-metiyonin), beyindeki temel metil donörlerinden biri olup, hem DNA metilasyon süreçlerini hem de nörotransmitter sentezini düzenleyen kritik bir moleküldür. Bu sayede davranış, duygudurum ve bilişle ilişkili genlerin aktivitesini dolaylı biçimde etkiler. Ancak bu biyokimyasal döngünün sağlıklı işleyebilmesi için folat ve B12 vitaminlerinin yeterli düzeyde olması gerekir; bu vitaminlerdeki eksiklik, SAME sentezinin azalmasına ve monoamin üretiminin bozulmasına yol açar⁵⁸.

Majör depresyon tedavisinde SAME (S-adenosil-L-metiyonin) ile ilgili araştırmalar, son yıllarda dikkat çekici biçimde artmış ve etkinliğine dair güçlü kanıtlar ortaya konmuştur. 2016'da Sarris ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir meta-analiz, farklı besinsel destekleri karşılaştırmış ve SAME'yi depresyon belirtilerini azaltmada en umut verici seçeneklerden biri olarak öne çıkarmıştır¹⁰. Papakostas ve arkadaşlarının 2010 tarihli

çalışmasında, SSRI tedavisine 800–1600 mg/gün SAME eklenmesiyle altı hafta içinde klinik iyileşme oranı yaklaşık iki kat artmıştır⁵⁷.

Klinik pratikte 800–1600 mg/gün doz aralığında kullanılır ve genellikle etkisi hızlı başlar. Tedavi süresi çoğunlukla 2 ile 15 hafta arasında değişir. SAME genellikle iyi tolere edilir; nadiren hafif bulantı, ishal veya mide rahatsızlığı gibi yan etkiler bildirilmiştir⁵⁸.

N-asetilsistein (NAC)

Bir glutatyon prekürsörü ve antienflamatuar olan NAC (N-asetilsistein) aynı zamanda glutamat - dopamin yollarını modüle eder. Fernandes ve arkadaşlarının (2016) yürüttüğü meta-analiz, farklı psikiyatrik tanılarda NAC kullanımını incelemiş ve depresif belirtiler üzerinde klinik açıdan anlamlı ancak sınırlı büyüklükte iyileşme sağladığını bildirmiştir⁵⁹.

Firth ve ark. 2019 yılındaki çalışmasında NAC'ın duygudurum bozuklukları üzerindeki etkilerini yeniden değerlendirmiştir. Bu analizde, günde yaklaşık 2.000 mg NAC takviyesinin, plaseboya göre küçük ila orta düzeyde depresif belirti azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür⁶⁰.

BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNU HEDEF ALAN TEDAVİLER

Probiotikler

Probiyotikler, çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinden oluşan, sindirim sisteminde yeterli miktarda bulunduklarında konağa çeşitli fizyolojik faydalar sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bu bakteriler, yalnızca disbiyozis olarak tanımlanan mikrobiyal dengesizliği önlemekle kalmaz, aynı zamanda bağırsak mukozal bütünlüğünü koruyarak immün homeostazın sağlanmasına da katkıda bulunurlar⁶¹.

İnsan çalışmalarında en sık kullanılan türler ve günlük doz aralıkları şu şekildedir: *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 CFU/g), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 CFU/g), *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* (10^{10} CFU/5 g saşe) ve *Lactobacillus plantarum* P8 (2×10^{10} CFU/saşe/gün)⁶².

Majör depresyon hastalarında yürütülen bir araştırmada, *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium longum* içeren probiyotik karışımı verilen grubun depresyon belirtilerinde belirgin

azalma görülmüş, ayrıca plasebo grubuna kıyasla kinurenin/triptofan oranı daha düşük bulunmuştur⁶³.

Bipolar bozuklukta yapılan az sayıdaki çalışmadan birinde, *B. lactis*, *B. longum* ve *L. acidophilus* kombinasyonunun sekiz haftalık kullanımının ardından hem mani hem depresyon ölçeklerinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir. ⁶⁴Başka bir çalışmada ise *L. rhamnosus* GG ve *B. animalis* Bb12 içeren preparatın, hastaların mani nedeniyle yeniden hastaneye yatış oranlarını 6 ay içinde anlamlı biçimde azalttığı saptanmıştır⁶⁵.

Bu sonuçlara karşı, Bipolar Bozuklukta probiotiklerin etkisini plasebodan farklı bulmayan birçok çalışma bulunmaktadır. Konu ile ilgili daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Prebiyotikler

Prebiyotikler, bağırsak mikroorganizmaları tarafından fermente edilebilen, sindirilemeyen karbonhidrat türevlerinden oluşan besin bileşenleridir. Genellikle en az on veya daha fazla monomerik ünitelerden oluşan lifli karbonhidrat polimerleri şeklindedir⁶⁶. Bu maddeler, konak organizmanın sindirim enzimleri tarafından parçalanamaz ancak kolondaki faydalı bakteriler tarafından metabolize edilerek kısa zincirli yağ asitleri üretimini artırır ve bağırsak ekosisteminin çeşitliliğini destekler⁶⁷.

Bu maddeler, konak organizmanın sindirim enzimleri tarafından parçalanamaz ancak kolondaki faydalı bakteriler tarafından metabolize edilerek kısa zincirli yağ asitleri üretimini artırır ve bağırsak ekosisteminin çeşitliliğini destekler⁶⁷. En çok araştırılan prebiyotikler arasında inülin tipi fruktanlar, fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler, epigallokateşin içeren prebiyotik fitokimyasallar, insan sütü oligosakkaritleri ve arabinoksilanlar yer almaktadır⁶⁶. Bu bileşikler, başta meyve, sebze, süt, bal, soğan, muz, kuşkonmaz, sarımsak, enginar, buğday ve soya olmak üzere pek çok doğal gıdada bulunur.

Duygudurum üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların büyük bölümü sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülmüştür. Bu araştırmalarda genellikle inülin veya GOS (galaktooligosakkarit) verilmiş ve katılımcıların kısa süreli bellek ve öznel mutluluk hissinde kısmi iyileşme gözlenmiştir. Ancak majör depresyon tanılı bireylerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda, klinik depresyon ölçeklerinde belirgin bir düzelme gösterilememiştir⁶⁸.

SONUÇ

Mevcut kanıtlar, Akdeniz tipi beslenmenin, omega-3 yağ asitleri, polifenoller, lif ve antioksidanlardan zengin yapısı sayesinde proinflatuar sitokinleri baskıladığını, oksidatif stresi azalttığını ve nörotrofik faktörlerin düzeyini artırarak duygudurum stabilizasyonuna katkı sağladığını göstermektedir. Buna karşın, işlenmiş gıdalar ve yüksek glisemik indeksli Batı tipi diyetlerin, inflammatuar sitokinlerde artışa ve depresif belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, probiyotik ve prebiyotik desteklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek serotonin ve GABA üretimini artırdığı; bu yolla anksiyete ve depresyon semptomlarını hafiflettiği saptanmıştır.

Omega-3 yağ asitleri, D vitamini, B12 ve folat gibi mikrobelerin; mitokondri fonksiyonlarını iyileştirerek enerji metabolizmasını desteklediği, inflamasyonu baskıladığı ve nörotransmitter sentezine katkı sağladığı klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. N-asetilsistein, S-adenozilmetionin ve koenzim Q10 gibi nutrasötik ajanlar da antioksidan sistemin güçlendirilmesi yoluyla farmakolojik tedavilere anlamlı düzeyde destek sunmaktadır. Bu etkiler, depresyon ve bipolar bozuklukta relaps oranlarını azaltmakta, tedaviye dirençli vakalarda semptom şiddetini hafifletmektedir.

Nutrisyonel psikiyatri alanındaki bulgular, beslenmenin yalnızca genel sağlık üzerinde değil, ruhsal iyilik hâli üzerinde de belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, duygudurum bozukluklarının yönetiminde beslenme artık ikincil bir unsur değil; farmakoterapi, psikoterapi ve yaşam tarzı düzenlemeleriyle eşdeğer önemde bir tedavi bileşeni olarak değerlendirilmelidir. Gelecekte, inflamasyon ve mikrobiyota profiline dayalı kişiselleştirilmiş diyet modellerinin geliştirilmesi; depresyon ve bipolar bozukluk tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayacaktır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasanımı: EDA, ÖF, LT; Veri toplama: EDA, LT; Veri analizi ve yorumlama: ÖF, LT; Yazı taslağı: EDA, ÖF, LT; İçerğin eleştirel incelenmesi: ÖF, LT; Son onay ve sorumluluk: EDA, ÖF, LT; Teknik ve malzeme desteği: ÖF, LT; Süpervizyon: EDA, ÖF, LT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik onay: Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zhang Q, Chen B, Zhang JH, Dong JY, Ma JL, Zhang YY et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23:477.
2. Taquet M, Quoidbach J, Gross JJ, Saunders KEA, Goodwin GM. Mood homeostasis, low mood, and history of depression in two large population samples. *JAMA Psychiatry*. 2020;77:944–51.
3. Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E. Bipolar disorders: an update on critical aspects. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;48:101135.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;16:420–9.
5. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30:495–553.
6. Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord*. 2009;116:51–5.
7. Sönmez D, Hocaoglu Ç. Beslenme ve ruh sağlığı. In: *Nutrisyonel psikiyatri: Beslenme ile ruh sağlığını iyileştirmeye doğru*. Türkiye Klinikleri. 2024.
8. Wijsekara T, Xu B. New insights into the connection between food and mood: Unlock the science-backed benefits of dietary bioactive components toward emotional wellbeing. *Trends Food Sci Technol*. 2025;162:105105.
9. Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, Jiménez-López E, Núñez de Arenas-Arroyo S, Saz-Lara A, et al. The impact of the Mediterranean diet on alleviating depressive symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2025;83:29–39.
10. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173:575–87.
11. Dal N, Bilici S. An Overview of the Potential Role of Nutrition in Mental Disorders in the Light of Advances in Nutripsychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2024;13:69–81.
12. Ventriglio A, Sancassiani F, Contu MP, Latorre M, Di Salvatore M, Fornaro M, Bhugra D. Mediterranean diet and its benefits on health and mental health: a literature review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2020;16:156.
13. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the epigenome. *J Physiol Anthropol*. 2014;33:22.
14. Abukmail E, Pradeep NK, Ahmed S, Albarqouni L. Moderate- to long-term effect of dietary interventions for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2025;178:987–99.
15. Teixeira AL, Scholl JN, Bauer ME. Psychoneuroimmunology of mood disorders. *Methods Mol Biol*. 2025;2868:49–72.
16. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Diaz-Pedrero R, Lopez-Gonzalez I, Monserrat J, Barrena-Blázquez S, Alvarez-Mon MA, Lahera G, Alvarez-Mon M. Understanding immune system dysfunction and its context in mood disorders: psychoneuroimmunoendocrinology and clinical interventions. *Mil Med Res*. 2024;11:80.
17. Kiecolt-Glaser JK. Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom Med*. 2010;72:365–69.
18. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135:373–87.
19. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1355–61.
20. Arnone D, Saraykar S, Salem H, Teixeira AL, Dantzer R, Selvaraj S. Role of kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:477–85.
21. Marx W, Lane MM, Hockey M, Aslam H, Walder K, Borsini A et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021;26:134–50.
22. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G, Carvalho AF, Scaini G, Quevedo J et al. The role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Front Psychiatry*. 2021;12:546801.
23. Cubillos S, Engmann O, Brancato A. BDNF as a Mediator of Antidepressant Response: Recent Advances and Lifestyle Interactions. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14445.
24. Gravesteijn E, Mensink RP, Plat J. Effects of nutritional interventions on BDNF concentrations in humans: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2022;25:1425–36.
25. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Santesteban-Echarri I et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2020;82:265–80.
26. Alufer L, Tsaban G, Rinott E, Kaplan A, Meir AY, Zelicha H et al. Long-term green-Mediterranean diet

- may favor fasting morning cortisol stress hormone; the DIRECT-PLUS clinical trial. *Front Endocrinol.* 2023;14:1243910.
27. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:220–9.
 28. Trifu SC, Trifu AC, Aluaş E, Tătaru MA, Costea RV. Brain changes in depression. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61:361–70.
 29. Milton DC, Ward J, Ward E, Lyall DM, Strawbridge RJ, Smith DJ et al. The association between C-reactive protein, mood disorder, and cognitive function in UK Biobank. *Eur Psychiatry.* 2021;64:e14.
 30. Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:694–713.
 31. Forester BP, Ongur D, Henriksen K, Cohen BM. Antidepressant effects of open label treatment with coenzyme Q10 in geriatric bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;32:27–32.
 32. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, Coit CE, Beaulieu A, Pope HG Jr, Renshaw PF, Cohen BM. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:627–35.
 33. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019;24:965–86.
 34. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression. *BMC Med.* 2017;15:23.
 35. Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:1288–301.
 36. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, Balanzá-Martínez V, Vinberg M, González-Pinto A et al. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:11–16.
 37. Needham N, Campbell IH, Grossi H, Kamenska I, Rigby BP, Simpson SA et al. Pilot study of a ketogenic diet in bipolar disorder. *BJPsych Open.* 2023 10;9:e176.
 38. Jain R, Larsuphrom P, Degremont A, Latunde-Dada GO, Philippou E. Association between vegetarian and vegan diets and depression: a systematic review. *Nutr Bull.* 2022;47:27–49.
 39. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:181–97.
 40. Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry.* 2019;18:308–24.
 41. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2017;76:427–36.
 42. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:271–4.
 43. Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E et al. A meta-review of “lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry.* 2020;19:360–80.
 44. Maes M, Stevens WJ, Declercq LS, Bridts CH, Peeters D, Schotte C et al. Significantly increased expression of T-cell activation markers (interleukin-2 and HLA-DR) in depression: further evidence for an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1993;17:241–55.
 45. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe H, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e756.
 46. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014;9:e96905.
 47. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2019;9:190.
 48. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:81–6.
 49. Kraguljac NV, Montori VM, Pavuluri M, Chai HS, Wilson BS, Unal SS. Efficacy of omega-3 fatty acids in mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42:39–54.
 50. Yılmaz Y, Erdoğan A, Hocaoglu C. Vitaminlerin psikiyatrideki rolü: bir gözden geçirme. *Troia Med J.* 2022;3:1–9.
 51. Wang L, Liu Y, Su S. Meta-analysis of the effect of vitamin D on depression. *Front Psychiatry.* 2025;16:1622796.
 52. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: a double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2017;95:48–53.

53. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr*. 2015;27:727–37.
54. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy and lipid oxidation in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2013;150:537–42.
55. Huang D, Lai S, Zhong S, Jia Y. Association between serum copper, zinc, and selenium concentrations and depressive symptoms in the US adult population. *BMC Psychiatry*. 2023;23:498.
56. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2004;18:251–6.
57. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1267–74.
58. Galizia I, Oldani L, Macritchie K, Amari E, Dougall D, Jones TN et al. S-adenosyl methionine (SAMe) for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:011286.
59. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine in depressive symptoms and clinical functioning: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;67:87–94.
60. Bradlow RC, Berk M, Kalivas PW, Back SE, Kanaan RA. The potential of N-acetyl-L-cysteine (NAC) in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2022;36:451–82.
61. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neurometabolic interactions. *Gut Microbes*. 2013;4:17–24.
62. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1167116.
63. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38:522–8.
64. Reininghaus EZ, Riedl R, Dalkner N et al. Probiotic treatment in individuals with bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychobiology*. 2018;78:41–9.
65. Eslami Shahrabaki M, Sabouri S, Sabahi A, Barfeh D, Divsalar P, Esmailzadeh M et al. The Efficacy of Probiotics for Treatment of Bipolar Disorder-Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Iran J Psychiatry*. 2020;15:10–16.
66. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502.
67. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:303–10.
68. Yang Y, Zhou B, Zhang S, Si L, Liu X, Li F. Prebiotics for depression: how does the gut microbiota play a role? *Front Nutr*. 2023;10:1206468.