



# BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ

*BANU Journal of Health Science and Research*

DOI: 10.46413/boneyusbad.1105519

Derleme Makale / Review Article

## Beslenmenin ve Mikrobiyotanın Depresyon Üzerine Olası Etkileri *The Possible Effects of Nutrition and Microbiota on Depression*

Elif Nida KOÇ<sup>1</sup>  Emre DUMAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Diyetetik Anabilim Dalı,  
Yüksek Lisans Öğrencisi

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Sağlık  
Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü, Araş. Gör.

Sorumlu yazar /  
Corresponding author:

Emre DUMAN

[eduman58@gmail.com](mailto:eduman58@gmail.com)

Geliş tarihi / Date of  
receipt: 18.04.2022

Kabul tarihi / Date of  
acceptance: 11.07.2022

Atf / Citation: Koç, E.N.,  
Duman, E. (2022).  
Beslenmenin ve  
mikrobiyotanın depresyon  
üzerine olası etkileri. *BANÜ  
Sağlık Bilimleri ve  
Araştırmaları Dergisi*, 4(2),  
156-165. doi:  
10.46413/boneyusbad.11055  
19

### ÖZET

Depresyon, dünya çapında 300 milyondan fazla insanın etkilendiği, yaygın olarak görülen bir duyu durum bozukluğudur. Depresyonu tedavi etmek için uygulanan yöntemlerin olumlu etkilerinin düşük ve yan etki oranlarının yüksek olması farklı tedavi arayışlarına yol açmaktadır. Nörotransmitter ve endokrin salgılar, inflamasyon ve bağışıklık mekanizmaları, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve hipotalamus hipofiz adrenal aksı (HPA) gibi faktörler aracılığıyla bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişimin depresyon oluşumu ve tedavisinde etkili olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Beslenme ise hem mikrobiyota hem de depresyon üzerindeki etkilerinden dolayı önemsenmesi gereken bir konudur. Bu nedenle beslenmenin ve mikrobiyotanın depresyon üzerine etkileri kanuta dayalı veriler ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme, Depresyon, Mikrobiyota

### ABSTRACT

Depression is common mental disorder which affects more than 300 million people worldwide. Treatment of depression's methods have low positive effect and high side effect on patients. Therefore, new treatment methods have being researched. Studies show that microbiota can affect both occurrence and treatment of depression because of secretes neurotransmitter and endocrine, inflammation and immune mechanism, brain derived neurotrophic factor (BDNF), hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis. Nutrition, on the other hand, is an issue that should be considered because of its effect on both the microbiota and depression. Therefore, the effects of nutrition and microbiota on depression have been discussed in the light of the evidence based data.

**Keywords:** Nutrition, Depression, Microbiota

## GİRİŞ

Depresyon, dünya çapında her yaşta 300 milyondan fazla insanın etkilendiği, yaygın olarak görülen bir duygu durum bozukluğudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) depresyonun küresel çapta hastalık yükünü arttırdığını ve dünyada engelliliğin önde gelen nedenleri arasında olduğunu ifade etmektedir (WHO, 2017). Depresyonun önlenmesi ya da tedavi edilmesi, toplumsal ve bireysel çapta oluşturduğu yüklerden dolayı büyük önem arz etmektedir. Ayrıca genetik ve çevresel faktörlerin depresyon geliştirme ihtimali üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Beslenmenin de depresyon ile karşılıklı etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir (Bear ve ark., 2020).

Mikrobiyota insan vücudunda yaşayan bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmaların tamamını adlandırmak için kullanılan terimdir. Mikrobiyotanın büyük çoğunluğu bakterilerden oluşmakta ve bu bakteriler vücudun pek çok bölgesinde yer almasına rağmen çoğunlukla bağırsaklarda bulunmaktadır. İnsan genomu yaklaşık 23 bin gen içerirken, gastrointestinal sistem (GİS) mikrobiyotası 3,3 milyon gen ve daha fazla hücre içermektedir (Al Bander, Nitert, Mousa ve Naderpoor, 2020; Hao, Li, Zhan ve Chen, 2020). Mikrobiyota üzerinde yaş, doğum şekli, stres, kullanılan ilaçlar, hijyen, beslenme ve çevre gibi pek çok faktörün etkili olduğu bilinmektedir (Evrensel ve Tarhan, 2021). Özellikle beslenme, değiştirilebilir bir faktör olması sebebiyle mikrobiyota sağlığı için üzerinde durulması gereken bir konudur.

Bağırsak mikrobiyotasında oluşacak herhangi bir bozukluk; enterik sinir sistemi ile santral sinir sistemi arasındaki bağlantılar, bağırsaktan salgılanan hormon ve nörotransmitter gibi salgılar ve bağışıklık sistemi mekanizmaları sayesinde sadece GİS ile sınırlı kalmayıp, tüm vücudu etkileyebilmektedir (Barandouzi, Starkweather, Henderson, Gyamfi ve Cong, 2020). Bu durum depresyon, parkinson, multiple skleroz, otizm spektrum bozukluğu, irritable bağırsak sendromu ve obezite gibi pek çok hastalığa sebep olabilir (Louwies, Johnson, Orock, Yuan ve Greenwood-Van Meerveld, 2020; Myhrstad, Tunsjø, Charnock ve Telle-Hansen, 2020).

Depresyon için kullanılan mevcut tedavilere yanıtlar düşük olduğu için farklı tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (Romeo, Blecha, Locatelli, Beyamina ve Martelli, 2018). Yapılan

çalışmalar, depresyon ve mikrobiyotanın ilişkisinin yeni tedavi yaklaşımları ortaya koyabileceğini göstermektedir (Hao ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020; Meyyappan, Forth, Wallace ve Milev, 2020). Beslenme ise gerek depresyon gerek mikrobiyota üzerine olan etkilerinden dolayı önemsenmelidir. Bu nedenle derleme olarak planlanan bu çalışmada kanıta dayalı veriler ışığında beslenmenin ve mikrobiyotanın depresyon üzerine etkileri tartışılmıştır.

## Beslenme ve Depresyon İlişkisi

Depresyon; psikolojik, biyolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimleri ile oluşmaktadır. Kişinin üretkenliğinden, sosyal hayatına kadar her alanda etkili olmakta ve fiziksel sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir (WHO, 2017). Depresyon semptomlarının giderilmesinde tedavi yöntemi olarak antidepresanlar kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemi çeşitli yan etkiler barındırmakta ve bazı hastalar tedaviye yanıt verememektedir (Meyyappan ve ark., 2020). Bilinen tedavi yöntemlerinin yanı sıra sağlıklı beslenmenin sağlanması da oldukça önemlidir (Klimova, Novotny ve Valis, 2020). Antiinflamatuvar ve antioksidan gibi özelliklere sahip besinlerden oluşan bir beslenme düzeni, sağlıklı diyet olarak tanımlanmaktadır. Bu beslenme düzeni içerisinde posa, sağlıklı yağ asitleri, vitamin ve mineraller bulunmakta ve beslenme düzenine örnek olarak Akdeniz diyeti verilebilmektedir (Marx ve ark., 2021).

Molendijk, Molero, Sánchez-Pedreño, Van der Does, ve Martínez-González'in (2018) incelediği 24 kohort çalışmasına göre, sağlıklı beslenme düzeninin depresyon belirtileri üzerinde etkili olabileceği ancak sağlıksız beslenme düzeninin direkt olarak depresyon riski üzerinde etkili olmadığı ifade edilmiştir. Shafiei, Salari-Moghaddam, Larijani ve Esmailzadeh (2019) Akdeniz diyetinin depresyon üzerindeki etkisi ile ilgili kohort ve kesitsel çalışmaları dahil ettikleri meta-analiz çalışmasında, kohort çalışmalarda anlamlı bir ilişki olmadığı, kesitsel çalışmalarda ise diyet uyumunun depresyon riskini azalttığı tespit edilmiştir. Li ve ark. (2017) yaptığı yüz on yedi binin üzerinde katılımcı içeren meta-analiz çalışmasında ise, sağlıklı beslenme düzeninin depresyon riskini azalttığı, sağlıksız beslenme düzeninin ise riski arttırdığı sonucuna ulaşmıştır.

## Mikrobiyota ve Depresyon İlişkisi

Bağırsaktaki bakterilerin insan vücudu üzerinde çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır. Besinlerin sindirim, emilim gibi metabolize işlemleri ve immünitede yer alan savunma mekanizmaları bu fonksiyonlardan bazılarıdır (Al Bander ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotasında Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacteria bakteri filumları baskın olarak bulunmaktadır. Mikrobiyotada oluşacak bir dengesizlik disbiyozis olarak adlandırılmakta ve depresyon dahil pek çok hastalık ile ilişkili olabilmektedir (Li ve ark., 2020; Myhrstad ve ark., 2020). Ancak sağlıklı mikrobiyotanın tanımını yapmak oldukça zordur (Meyyappan ve ark., 2020).

Mikrobiyotadaki Bifidobacterium ve Lactobacillus cinsleri, gama aminobütirik asit (GABA) ve asetilkolin; Esheria, Streptococcus ve Enterococcus cinsleri ise serotonin, dopamin ve norepinefrin üretimini sağlamaktadır. Mikrobiyota salgıladığı bu nörotransmitterler sayesinde, bağırsak sinirleri ile merkezi sinir sistemi arasındaki afferent sinirleri (duyusal bilgiyi merkezi sinir sistemine getiren) uyarabilmekte ve aynı şekilde beyinden gelen motor veya efferent sinirlerin (uyarılı merkezi sinir sisteminden gerekli bölgeye götüren) salgıladığı nörotransmitterleri alabilmektedir (Louwies ve ark., 2020). Bununla birlikte mikrobiyota, sinir hücrelerinin yapımı ve bağışıklık hücrelerinin aktivitesinde de etkili olabilmektedir (Rudzki ve ark., 2021). Bağırsak ve beyin arasındaki bu çift yönlü iletişimde, bağırsaktaki enterik sinir sistemi ile beyindeki vagus siniri arasındaki etkileşim, endokrin sistem salgıları ve bağışıklık sistemi elemanları etkili olmaktadır (Simpson, Mu, Haslam, Schwartz ve Simmons, 2020). Mikrobiyota ve beyin ilişkisi, depresyon oluşumu ve tedavisi için araştırılan konulardan biridir. Depresyon için risk faktörü olan stres de mikrobiyota üzerinde etkili olabilmektedir (Liu ve ark., 2020). Ayrıca bağırsak bakterileri tarafından oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak peptidlerinin salgılanmasını sağlayarak mikrobiyotayı değiştirebilmekte ve böylece bağırsak beyin iletişimini etkileyebilmektedir (Lach, Schellekens, Dinan ve Cryan, 2018).

Mikrobiyotanın depresyon oluşumundaki etki mekanizmaları net olmamakla birlikte mikrobiyota; depresyon ile ilişkili olan nörotransmitterler, inflamasyon, hipotalamus hipofiz adrenal aksı (HPA) ve beyinden türetilen

nörotrofik faktör (BDNF) gibi faktörleri etkileyebilmektedir. Böylece bağırsak-beyin-mikrobiyota etkileşimindeki herhangi bir bozukluk, depresyon oluşumunda etki gösterebilmektedir (Liu ve ark., 2020). Aynı zamanda sağlıklı mikrobiyotaya sahip olmanın hastalığı düzeltmede etkili olabileceği düşünülmektedir (Louwies ve ark., 2020).

## Mikrobiyota ve Depresyon İlişkisinde Olası Faktörler

### Monoamin Nörotransmitterler

Depresyon oluşumunda serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi monoamin nörotransmitterlerin azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple depresyon tedavisinde nörotransmitterleri hedef alan yaklaşımlar kullanılmaktadır (Fond ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotasının bu nörotransmitterler ile ilişkisini saptamak için yapılan bir çalışmada, nörotransmitterleri ve nörotransmitterler ile sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan asetilkolini içerdiği görülmüştür (Ma ve ark., 2021).

Depresyon ile ilişkili nörotransmitterlerden biri olan serotonin, mutluluk hormonu olarak bilinmekte ve ruh halinin iyiliği ile ilişkilendirilmektedir. Elzem bir aminoasit olan triptofanın beslenme ile vücuda alınmasıyla, beyinde ve çoğunlukla GİS'in enterokromafin hücrelerinde üretilmektedir. Bu üretimde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz, kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitlerden etkilenebilmektedir (Klimova ve ark., 2020; Meyyappan ve ark., 2020). Depresyon ile ilişkili nörotransmitterlerden bir diğeri olan dopamin; ödül, bağımlılık, motivasyon ve duygu durumu ile ilişkilidir (Romeo ve ark., 2018). Bir aminoasit olan fenilalaninin, tirozine ve daha sonra da L-dopa'ya dönüşümüyle üretilmektedir (Ma ve ark., 2021). Dopamin ayrıca beyin bağırsak iletişimde etkili olabilmektedir (Du, Gao, Peng ve Ge, 2020). Dopaminden sentezlenen norepinefrinin fonksiyonundaki bozulmalar da depresyon oluşumunda rol oynayabilmektedir. Ayrıca mikrobiyota içeriğinin dopamin ve norepinefrin düzeylerini etkileyebildikleri bilinmektedir (Liu ve ark., 2020). Özellikle GABA, bağırsak bakterileri tarafından elde edilen ve beyinde inhibitör etki gösteren bir nörotransmitterdir. Eksikliğinde ya da fonksiyon bozukluğunda nörolojik hastalıklar görülebilmektedir (Du ve ark., 2020).

## İnflamasyon ve Bağışıklık

İnflamasyonun depresyon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Osimo, Baxter, Lewis, Jones ve Khandaker, 2019). Mikrobiyota da inflamasyon ve bağışıklık mekanizmaları üzerinde etki göstermektedir. Disbiyozis ve stres gibi durumlarda bağırsak epitel hücreleri arasında meydana gelecek kopukluk ve bağırsak bariyer fonksiyonunun azalmasıyla dışarı sızan bakteri ve metabolitleri, asemptomatik olarak nöroinflamasyonu başlatabilmektedir (Lach ve ark., 2018; Evrensel ve Tarhan, 2021). Aynı zamanda mikrobiyota içerisindeki bazı bakteriler, vücutta inflamasyonu tetiklerken; bazı bakterilerin kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik yan ürünleri, antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir (Al Bander ve ark., 2020). Çözünür posa tüketimi ile bağırsak mikrobiyotası tarafından oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri, beyin ve bağırsaktaki bağışıklık hücrelerini ve bağırsak bariyer fonksiyonunun güçlenmesini sağlamaktadır. Bağırsak bariyer fonksiyonunun güçlü olması, patojen mikroorganizmaların kan dolaşımına karışmasını önleyerek bağışıklığı desteklemektedir (Meyyappan ve ark., 2020; Myhrstad ve ark., 2020). Depresyon riski, inflamasyon ve bağışıklık ile alakalı hastalıkları bulunan insanlarda daha yüksek olabilmektedir. Ancak depresyon hastalarının tamamında inflamasyon belirteçleri bulunmamaktadır. Depresyon hastalarının inflamasyon düzeylerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, dört depresyon hastasından birinde C-reaktif protein (CRP) düzeyinin  $>3$  mg/L olduğu saptanmış ve inflamasyon düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyon şüphesi olan hastalar hariç tutulduğunda oran, altıda bire düşmüştür. Bu sonuç depresyon hastalarında inflamasyon ile alakalı diğer hastalıklar için dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca inflamasyon belirteçleri yüksek olan hastaların antidepresan tedavilere yanıtları daha düşük olabilmektedir. Bu nedenle inflamasyonu tedavi etmek, depresyon tedavisi için etkili bir yaklaşım olabilir (Osimo ve ark., 2019).

Vücutta inflamasyon sonucu artan proinflamatuvar sitokinler, triptofanın kinürenine dönüşüm yoluyla da depresyon üzerinde etkili olabilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, triptofanın kinürenin metabolizmasında harcanmasını arttırarak serotonine dönüşümünü azaltmaktadır. Oksidatif stres de bozulmuş triptofan yolağında etkili olabilmektedir (Rudzki ve ark., 2021). Ayrıca triptofan, bağırsak bariyer

fonksiyonu ve inflamasyona yanıtta sorumlu olan aril hidrokarbon reseptörü (AhR) aracılığıyla da depresyon oluşumunu etkileyebilmektedir. Bu yola giren triptofanın azalması ya da disbiyozis gibi durumların bu yolda değişiklikler yapması sonucunda depresyonun oluşabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Li ve ark., 2017).

## Hipotalamus Hipofiz Adrenal Aksı (HPA)

Depresyon oluşumunda etkili olduğu düşünülen HPA, vücutta stres mekanizması ile ilgili nöroendokrin bir sistemdir. Mikrobiyotada meydana gelen disbiyozis gibi bozulmalar, vücutta proinflamasyonu tetikleyerek HPA'nın çalışma sistemini olumsuz yönde etkilemektedir. Bozulan HPA çalışması, kanda stres hormonu olarak bilinen kortizolu arttırmaktadır. Artan kortizol; bağırsak, beyin, bağışıklık ve düz kasların aktiviteğini değiştirmektedir. Ayrıca artan HPA aktivasyonu, kortizolle birlikte adrenokortikotropik hormon ve kortikotropin hormon seviyelerini de arttırmaktadır. Bu hormonlardaki artışlar, depresyon mekanizmasında etkili olabilmekte ve tekrar bağırsak bariyer fonksiyonun bozulmasına sebep olmaktadır. Depresyon görülme sıklığının kadınlarda daha yüksek olma sebebinin vücutlarındaki kortizol miktarının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Hipotalamus hipofiz adrenal aksının doğru şekilde çalışabilmesi için sağlıklı mikrobiyotaya ihtiyacı vardır (Du ve ark., 2020; Louwies ve ark., 2020; Simpson ve ark., 2020; Yuan, Chen, Xue, Zhang ve Leng, 2020).

## Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyinden türetilen nörotrofik faktörün, nöronların hayatta kalmasını sağlamak gibi pek çok işlevi bulunmaktadır ve azalmış düzeyi, beyin yapısının bozulması ve depresif hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle depresyon tedavisinde kullanılan bazı antidepresanların mekanizması, BDNF'yi hedef almaktadır (Du ve ark., 2020). Ayrıca mikrobiyotada bulunan bazı bakterilerin BDNF'yi üretebildikleri bilinmektedir (Hao ve ark., 2020). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, nikotinamid ribozitin alkol ile indüklenen depresyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. Alkol ile indüklenen depresyon grubundaki farelerin BDNF seviyeleri ve mikrobiyota bileşimlerinin, kontrol grubu ve nikotinamid ribozit alan farelerden farklı olduğu ve mikrobiyota ile BDNF'nin korelasyon halinde olduğu gözlenmiştir. Meydana gelen bu

değişikliklerin depresyon oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (Jiang ve ark., 2020). Farklı bir çalışmada kronik kısıtlama stresi ile depresyon oluşturulan farelerin hipokampuslarındaki BDNF seviyelerinin azaldığı, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyelerinin arttığı gözlenmiştir ve bu durum krosin-I'in uygulanması ile düzelmiştir. Aynı zamanda kısa zincirli yağ asitlerinden bütiratın, BDNF düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (Xiao ve ark., 2020).

## **Mikrobiyota Temelli Müdahalelerin Depresyon Üzerindeki Etkisi**

### **Sağlıklı Diyet**

Beslenme, tüketilen besinin içeriği ile mikrobiyota üzerinde çeşitli etkiler göstermektedir. Ancak beslenme düzeni üzerinden mikrobiyotaya müdahale etmek, bireysel farklılıklardan dolayı oldukça zor olmaktadır (Jacka, 2017). Hala tartışılan bir konu olmakla birlikte, mikrobiyota beslenme şekline göre üç enterotipe ayrılabilir. Birinci enterotip protein ve hayvansal yağdan zengindir ve kendini *Bacteroides* ile göstermektedir, ikinci enterotip çay şekerinde yüksektir ve kendini *Prevotella* ile göstermektedir, üçüncü enterotip ise alkol ve çoklu doymamış yağ asitlerinde yüksektir ve kendini *Firmicutes* ile göstermektedir (Klimova ve ark., 2020). Beslenme ile mikrobiyotada oluşabilecek değişikliklerin, depresyon geliştirme ihtimali üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir (Bear ve ark., 2020).

Sağlıklı diyetin, depresyon oluşumunda etkili olan inflamasyon, oksidatif stres, HPA, BDNF, triptofan-kinürenin yolu ve bağırsak mikrobiyota dengesi gibi faktörler üzerinde olumlu etki göstererek depresyonun önlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Robertson ve ark., 2017; Marx ve ark., 2021; Park, Choi ve Lee, 2020). Mikrobiyotadaki bireysel farklılıklar, diyetin faydasını etkileyebilmektedir. Ayrıca sağlıklı diyetler tüketen ve sağlıklı bir bedene sahip olan insanlar da depresif bozukluklar yaşayabilmektedir (Jacka, 2017).

Sağlıklı bir diyetin içerisinde bulunabilecek, antioksidan olarak bilinen polifenollerin alt grubu olan flavanoidler; meyve, sebze, kakao, çay, kahve gibi besinlerde bulunmaktadır. Flavanoidlerin antioksidan etkisi ve mikrobiyota üzerinde yaptıkları değişiklikler nedeniyle depresyon tedavisindeki etkinliğini gözlemlemek için yapılan bir çalışmada 40 depresyon hastası

rastgele iki gruba ayrılmıştır. Sekiz hafta boyunca flavanoidden zengin portakal suyu tüketen depresyon hastalarının mikrobiyotalarında, kısa zincirli yağ asidi üretimini sağlayan bakterilerin sayısının arttığı belirlenmiştir (Park ve ark., 2020). Polifenollerin diğer alt grubu olan fenolik asitlerden koniferil ferulat (coniferyl ferulate); antioksidan, antibakteriyal, vazodilatasyon gibi özelliklere sahiptir. Yapılan bir çalışmada, farelerde kronik öngörülemez hafif stres uygulanması sonucu oluşan depresif davranışlar ve kilo kaybı üzerinde mikrobiyotayı düzenleyerek ve proinflamatuvar bileşenleri azaltarak olumlu etkiler göstermiştir. Ayrıca koniferil ferulattan etkilenen metabolitlerin, B1 vitamini olarak bilinen tiaminin ve dopamin öncüsü olan tirozinin metabolizmasında da etkili oldukları ifade edilmiştir (Hao, Ma, Tao, Huang ve Chen, 2021).

Çay içerisindeki fitokimyasalların da depresyon üzerinde hafif antidepresan etki gösterebileceği görülmüştür. Çay bu etkilerini bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asitleri ve BDNF gibi faktörleri etkileyerek göstermektedir. Farklı çay çeşitlerinin farklı faktörleri etkilemesinden dolayı, aynı çeşit çayı tüketmek yerine çeşitlilik sağlamanın daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Rothenberg ve Zhang, 2019).

Mikrobiyota üzerinden depresyonu etkileyebilen diğer bir bitki de safrandır. Safran bitkisine rengini veren ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir karotenoid olan krosinin depresyon üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (Xiao ve ark., 2020). Xiao ve ark.'nın (2020) kronik kısıtlama stresi uygulanan erkek fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, krosinin aktif bileşenlerinden olan krosin-I'in; bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirme, nöroinflamasyonu azaltma ve kısa zincirli yağ asitlerini artırma gibi özellikleri olduğu, bu sayede depresyon tedavisinde etkili olabileceği görülmüştür. Ancak doz seviyelerinin belirlenmesi ve ileride kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlıklı bir diyetle bulunması gereken besin öğelerinin eksiklikleri sonucunda da depresyon oluşumu görülebilmektedir. Robertson ve ark. (2017) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada depresif davranışların, omega-3'ten fakir beslenme sonucu oluşabilecek bağırsak geçirgenliği, mikrobiyota bileşen değişikliği ve inflamasyondan kaynaklanabileceğini saptamışlardır. Ayrıca mikrobiyota ve beynin sağlıklı gelişimi için fetal dönem ve yaşamın ilk

yılları başta olmak üzere yaşam boyu yeterli seviyede omega- 3 alımının önem arz ettiği belirtilmektedir. Winther ve ark. (2015) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, magnezyum eksikliği sonucunda mikrobiyota bileşeninin değişmesi, bağışıklık sisteminin zayıflaması, HPA aktivasyonu ve monoamin nörotransmitterlerin etkilenmesi ile depresif benzeri davranışların gelişebildiğini gözlemlemiştir. Bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilebilen ve prebiyotik besinlerde bulunan B vitaminlerinin eksikliği, sinir sistemlerinde bozukluğa sebep olabilmektedir. Örneğin, kinürenin metabolizmasında kofaktör olan B2 ve B6 vitaminleri ile kinürenin metabolizmasının son ürünlerinden olan B3 vitamininin eksikliğinde, triptofanın kinürenin metabolizmasında harcanması artmakta ve vücutta kinürenin birikmesi olmaktadır. B1 vitamininin eksikliğinde GABA seviyeleri olumsuz etkilenmektedir. B9 ve B12 vitaminlerinin eksikliği sonucu oluşan homosistein artışı ise, bağırsak bariyer fonksiyonunu bozma gibi etkileri ile depresyonu tetikleyebilmektedir (Rudzki ve ark., 2021). Alkol ile indüklenen depresyonun fareler üzerinde incelendiği bir çalışmada, mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerin BDNF ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak depresyona neden olduğu ve bu durumun farelere B3 vitamininin bir formu ve nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) öncüsü olan nikotinamid ribozit verilmesi ile önenebileceği saptanmıştır (Jiang ve ark., 2020). Farklı bir çalışmada alkol bağımlısı bireylerin mikrobiyotasının fekal transplantasyon yoluyla nakledildiği farelerde, mikrobiyotada etanol üreten bakterilerin ve etanolün artışı gerçekleşmiştir. Bunun sonucunda lipoliz, esterleşmemiş yağ asitleri ve  $\beta$ -hidroksibütiratın azaldığı gözlenmiştir. Meydana gelen bu değişikliklerin farelerin beyin çalışmasında bozukluk, GABA'da dengesizlik gibi sonuçlar ile depresif davranışlara yol açtığı saptanmıştır (Leclercq ve ark., 2020).

### **Psikobiyotikler**

Depresyon tedavisinde psikobiyotiklerin etkileri de araştırılmaktadır. Psikobiyotikler, nörolojik hastalıklar üzerinde etki gösteren probiyotiklerdir (Evrensel ve Tarhan, 2021). Probiyotikler ise, yeterli kullanımda sağlık için faydalı olan canlı mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar, mikrobiyota bileşimi ya da depresyon oluşumunda etkili olan bağışıklık mekanizmaları, HPA aktivitesi ve vagus siniri gibi faktörler üzerindeki olumlu etkileri sayesinde tedavide

kullanılabilmektedir (Goh ve ark., 2019).

Gu ve ark.'nın (2020) yaptığı bir çalışmada, kronik öngörülemez hafif stres uygulanan farelere, bir probiyotik olan *Lactobacillus casei* verilmiştir. Sonuçta farelerin stres tepkilerinde azalma, nörotransmitterlerden dopamin, serotonin ve nörepinefrin düzeylerinde artma ve mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerde iyileşme görülmüştür.

İnsanlarda probiyotiklerin depresif semptomlar üzerine etkisini inceleyen, 19 çalışma ve 1901 katılımcı içeren bir meta-analiz çalışmasında ise probiyotiklerin, majör depresif bozukluğu bulunan grupta (probiyotik n=68, plasebo n=76) depresif semptomları azaltmada etkili, genel popülasyon ve diğer klinik rahatsızlıkları bulunan gruplarda etkisiz olduğu gözlenmiştir. Ayrıca birden çok suş kullanımının, tek suş kullanımına kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiş ancak özel olarak suşların etkisi tanımlanamamıştır (Goh ve ark., 2019). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında probiyotik takviyesinin depresif semptomlar üzerinde etkisinin olduğu, ancak stres ve anksiyete gibi diğer psikolojik bozukluklar üzerinde etkisinin bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Zagórska, Marcinkowska, Jamrozik, Wiśniowska ve Paško, 2020). Le Morvan de Sequeira, Hengstberger, Enck ve Mack'in (2022) yaptığı sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında probiyotik takviyesinin nitel çoğunlukla plaseboya kıyasla ruh hali, stres, kaygı, depresyon ve psikiyatrik sıkıntı üzerine anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı, nicel düzeyde ise depresyon ve psikiyatrik sıkıntı üzerine oldukça az etkisinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Probiyotiklerin stres seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, probiyotiklerin kişisel stres seviyesi ve stres ile ilişkili depresyon üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark., 2020). Hofmeister ve ark.'nın (2021) yaptığı sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında ise, probiyotiklerin depresyonu olan ve olmayan bireylerde depresif semptomlar üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu ancak kesin sonuçlara varabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Heym ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada, *Lactobacillus* cinslerinin, inflamasyon ve depresyon gibi hastalıkların gelişiminde rol oynayan, empati ve kendine şefkat duyguları üzerinde etki göstererek, depresyon tedavisi için etkili bir yaklaşım olabileceğini saptamışlardır. Liu, Walsh ve Sheehan (2019) yaptığı bir meta-

analiz çalışmasında ise, *Lactobacillus*'un, depresyon üzerinde diğer probiyotik bakterilerden daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı meta-analiz çalışmasında probiyotiklerin besinleri olarak bilinen prebiyotiklerin de depresyon üzerindeki etkisi incelenmiş ve kontrol grubuna kıyasla bir fark saptanmamıştır. Louzada ve Ribeiro (2020) sağlıklı görünen yaşlı bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanımıyla oluşan sinbiyotiklerin, depresyon üzerindeki etkisini incelemiş ve sinbiyotiklerin, depresyon belirtileri üzerinde zayıf etkilere sahip olduğunu görmüşlerdir.

### Diğer Müdahaleler

Beyin ve ruh sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, mikrobiyota üzerinde yapılacak değişikliklerin depresyon tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Goh ve ark., 2019). Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gen (Fat mass and obesity-associated gene, FTO) ve NLRP3 (Nod-Like Receptor Pyrin Domain-Containing 3) geni üzerine yapılan çalışmalar, fekal mikrobiyota transplantasyonu, beslenme eğitimi ve melatonin gibi uygulamalar bu müdahalelerden bazılarıdır (Sun ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2019; Meyyappan ve ark., 2020).

Obezitenin, mikrobiyota üzerinde yaptığı değişiklikler ile depresyon oluşumundaki etkisinin incelendiği bir çalışmada, sekiz hafta boyunca yüksek yağlı diyet (enerjinin %60'ı) verilen farelerde, yağın türü de etkili olmak üzere diyetin; mikrobiyota, nöropeptid Y ve GABA gibi faktörlere etki ederek depresyon belirtileri oluşturabileceği gözlenmiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin mikrobiyotasında, depresyon hastalarının mikrobiyota bileşeni ile uyumlu olarak Bacteroidetes'te azalma, Firmicutes/Bacteroidetes oranında artma ve aile düzeyinde Lachnospiraceae, cins düzeyinde Ruminococcus seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Hassan ve ark., 2019). Obezitenin, FTO geni üzerinden depresyon ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise, fareler üzerinde FTO gen eksikliği oluşturulmuştur. Bu farelerin depresyon duyarlılıklarında ve stres tepkilerinde azalma ve bağırsak mikrobiyotalarında proinflamatuvar sitokinlere direnç gözlenmiştir (Sun ve ark., 2019).

Proinflamatuvar belirteçlerle ilişkili olan NLRP3 geni de depresyon üzerinde etkili olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada NLRP3 geninin işlev dışı

birakıldığı farelerden yapılan fekal transplantasyon, kronik öngörülemez strese maruz kalan farelerin mikrobiyotasını düzenleyerek ve depresyon durumunda bozulan astrosit aktivitesinin iyileştirilmesini sağlayarak, depresyon benzeri davranışlarda etkili olmuştur (Zhang ve ark., 2019).

Depresyon tedavisi için araştırılan diğer bir konu ise, nakledilen insanın mikrobiyotasını düzenleyen ya da yeni bir mikrobiyota sağlayan, fekal mikrobiyota transplantasyon yöntemidir. Bu yöntem, probiyotik kullanımı gibi tedavi yöntemlerinden daha etkili olabilmektedir. Uygulamada ciddi yan etkiler henüz bildirilmemiş olsa da karın ağrısı gibi bazı yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca bağırsık bireyin çeşitli hastalıklar yönünden iyi bir şekilde taranması gerekmektedir (Fond ve ark., 2020). Meyyappan ve ark. (2020) fekal mikrobiyota transplantasyon yolu ile fare ve insanlar üzerinde yapılan çalışmaları incelemiştir. Çalışmalarda mikrobiyota bileşiminin, depresyon semptomlarını iyileştirme ya da sağlıklı kişilerde depresyon semptomları oluşturabilme etkisine sahip olduğu tespit edilmiştir ancak etkilerin süresi ile ilgili sonuçlar tutarlı değildir.

Beslenme eğitiminin de depresyon tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Obez ve 40 yaş üstü Japon kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada beslenme eğitiminin; mikrobiyota çeşitliliğini arttırdığı, depresyon ölçek puanlarını ve obezite ile ilişkili göstergeleri ise azalttığı saptanmıştır. Ayrıca müdahale grubunda (n=22) kontrol grubuna göre (n=22) sebze, diyet lifi ve süt ve süt ürünleri tüketiminin anlamlı düzeyde artış gösterdiği gözlenmiştir (Uemura ve ark., 2019).

Karaciğerin bağırsak ile etkileşim halinde çalışması, depresyon ile karaciğer hastalıklarının ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Karaciğerde sentezlenen safra asitlerinin içerdiği melatonin üzerine yapılan bir çalışmada melatoninin, dekstran sülfat sodyum verilen farelerin mikrobiyotalarında değişiklikler yaparak ve kısa zincirli yağ asitleri üretme gibi etkiler göstererek depresif davranışları önleyebileceği saptanmıştır (Lv ve ark., 2020).

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Bağırsak mikrobiyotasının; beyin ile kurduğu etkileşim, bakterilerin salgıları ve inflamasyon durumunda oluşan değişiklikler üzerinden

depresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Mevcut depresyon tedavilerinin olumlu geri dönüş oranlarının düşüklüğü ve yan etki görülme oranlarının yüksekliği nedeniyle, bu sonuç depresyon tedavisi için alternatif bir yol oluşturabilir. Beslenme, mikrobiyota dengesi ve depresyon üzerinde önemli bir yer tutmasından dolayı, zihin ve bağırsak sağlığı için dikkat edilmesi gereken bir konudur. Akdeniz diyeti gibi sağlıklı diyet yaklaşımlarını benimsemek, beslenmede antioksidan ve antiinflamatuvar besin içeriklerine yer vermek, aynı zamanda dengeyi ve çeşitliliği sağlamak ve bununla birlikte gerektiğinde hekim önerisi ile probiyotik ve eksik besin öğelerinin takviyelerini kullanmak, sağlıksız diyet yaklaşımlarından kaçınmak, fazla ağırlık kazanımını önlemek; mikrobiyota ve depresyon ile ilişkili mekanizmalar üzerinde olumlu etkiler gösterecektir.

#### Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: E.N.K., E.D.; Tasarım: E.D.; Denetleme/Danışmanlık: E.D.; Analiz ve/veya Yorum: E.N.K., E.D.; Kaynak Taraması: E.N.K., E.D.; Makalenin Yazımı: E.N.K., E.D.; Eleştirel İnceleme: E.N.K., E.D.

#### Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız.

#### Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

#### Finansal Destek / Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

#### KAYNAKLAR

Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., Naderpoor, N. (2020). The gut microbiota and inflammation: an overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7618. doi:10.3390/ijerph17207618.

Barandouzi, Z. A., Starkweather, A. R., Henderson, W. A., Gyamfi, A., Cong, X. S. (2020). Altered composition of gut microbiota in depression: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 541. doi: 10.3389/fpsy.2020.00541.

Bear, T. L., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A., Gopal, P. K. (2020). The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. *Advances in Nutrition*, 11(4), 890-

907. doi: 10.1093/advances/nmaa016.

Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., Ge, J. F. (2020). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6(6), e04097. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097.

Evrensel, A., Tarhan, K. N. (2021). Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110138. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110138.

Fond, G. B., Lagier, J. C., Honore, S., Lancon, C., Korchia, T., Verville, P. L. S. D., ... Boyer, L. (2020). Microbiota-orientated treatments for major depression and schizophrenia. *Nutrients*, 12(4), 1024. doi: 10.3390/nu12041024.

Goh, K. K., Liu, Y. W., Kuo, P. H., Chung, Y. C. E., Lu, M. L., Chen, C. H. (2019). Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry research*, 282, 112568. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112568.

Gu, F., Wu, Y., Liu, Y., Dou, M., Jiang, Y., Liang, H. (2020). *Lactobacillus casei* improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota. *Food & Function*, 11(7), 6148-6157. doi: 10.1039/d0fo00373e.

Hao, W. Z., Li, X. J., Zhang, P. W., Chen, J. X. (2020). A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry Research*, 284, 112691. doi:10.1016/j.psychres.2019.112691.

Hao, W. Z., Ma, Q. Y., Tao, G., Huang, J. Q., Chen, J. X. (2021). Oral coniferyl ferulate attenuated depression symptoms in mice via reshaping gut microbiota and microbial metabolism. *Food & Function*, 12(24), 12550-12564. doi: 10.1039/d1fo02655k.

Hassan, A. M., Mancano, G., Kashofer, K., Fröhlich, E. E., Matak, A., Mayerhofer, R., ... Holzer, P. (2019). High-fat diet induces depression-like behaviour in mice associated with changes in microbiome, neuropeptide Y, and brain metabolome. *Nutritional Neuroscience*, 22(12), 877-893. doi: 10.1080/1028415X.2018.1465713.

Heym, N., Heasman, B. C., Hunter, K., Blanco, S. R., Wang, G. Y., Siegert, R., ... Sumich, A. L. (2019). The role of microbiota and inflammation in self-judgement and empathy: implications for understanding the brain-gut-microbiome axis in depression. *Psychopharmacology*, 236(5), 1459-1470. doi: 10.1007/s00213-019-05230-2.

Hofmeister, M., Clement, F., Patten, S., Li, J., Dowsett,



- L. E., Farkas, B., ... Taylor, V. H. (2021). The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Open Access Journal*, 9(4), E1195-E1204. doi: 10.9778/cmajo.20200283.
- Jacka, F. N. (2017). Nutritional psychiatry: where to next?. *EBioMedicine*, 17, 24-29. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.020.
- Jiang, Y., Liu, Y., Gao, M., Xue, M., Wang, Z., Liang, H. (2020). Nicotinamide riboside alleviates alcohol-induced depression-like behaviours in C57BL/6J mice by altering the intestinal microbiota associated with microglial activation and BDNF expression. *Food & Function*, 11(1), 378-391. doi: 10.1039/c9fo01780a.
- Klimova, B., Novotny, M., Valis, M. (2020). The impact of nutrition and intestinal microbiome on elderly depression—A systematic review. *Nutrients*, 12(3), 710. doi: 10.3390/nu12030710.
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2018). Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics*, 15(1), 36-59. doi: 10.1007/s13311-017-0585-0.
- Le Morvan de Sequeira, C., Hengstberger, C., Enck, P., Mack, I. (2022). Effect of Probiotics on Psychiatric Symptoms and Central Nervous System Functions in Human Health and Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(3), 621. doi: 10.3390/nu14030621.
- Leclercq, S., Le Roy, T., Furgieue, S., Coste, V., Bindels, L. B., Leyrolle, Q., ... Delzenne, N. M. (2020). Gut microbiota-induced changes in  $\beta$ -hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder. *Cell Reports*, 33(2), 108238. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108238.
- Li, S., Hua, D., Wang, Q., Yang, L., Wang, X., Luo, A., Yang, C. (2020). The role of bacteria and its derived metabolites in chronic pain and depression: recent findings and research progress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(1), 26-41. doi: 10.1093/ijnp/pyz061.
- Li, Y., Lv, M. R., Wei, Y. J., Sun, L., Zhang, J. X., Zhang, H. G., Li, B. (2017). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 373-382. doi: 10.1016/j.psychres.2017.04.020.
- Liu, S., Guo, R., Liu, F., Yuan, Q., Yu, Y., Ren, F. (2020). Gut microbiota regulates depression-like behavior in rats through the neuroendocrine-immune-mitochondrial pathway. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 859. doi:10.2147/NDT.S243551.
- Liu, R. T., Walsh, R. F., Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
- Louwies, T., Johnson, A. C., Orock, A., Yuan, T., Greenwood-Van Meerveld, B. (2020). The microbiota-gut-brain axis: an emerging role for the epigenome. *Experimental Biology and Medicine*, 245(2), 138-145. doi:10.1177/1535370219891690.
- Louzada, E. R., Ribeiro, S. M. L. (2020). Synbiotic supplementation, systemic inflammation, and symptoms of brain disorders in elders: A secondary study from a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 23(2), 93-100. doi: 10.1080/1028415X.2018.1477349.
- Lv, W. J., Liu, C., Yu, L. Z., Zhou, J. H., Li, Y., Xiong, Y., ... Guo, S. N. (2020). Melatonin alleviates neuroinflammation and metabolic disorder in DSS-induced depression rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. doi: 10.1155/2020/1241894.
- Ma, S. R., Yu, J. B., Fu, J., Pan, L. B., Yu, H., Han, P., ... Wang, Y. (2021). Determination and application of nineteen monoamines in the gut microbiota targeting phenylalanine, tryptophan, and glutamic acid metabolic pathways. *Molecules*, 26(5), 1377. doi: 10.3390/molecules26051377.
- Marx, W., Lane, M., Hockey, M., Aslam, H., Berk, M., Walder, K., ... Jacka, F. N. (2021). Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 134-150. doi: 10.1038/s41380-020-00925-x.
- Meyyappan, A. C., Forth, E., Wallace, C. J., Milev, R. (2020). Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1-19. doi: 10.1186/s12888-020-02654-5.
- Molendijk, M., Molero, P., Sánchez-Pedreño, F. O., Van der Does, W., Martínez-González, M. A. (2018). Diet quality and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*, 226, 346-354. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022.
- Myhrstad, M. C., Tunsjø, H., Charnock, C., Telle-Hansen, V. H. (2020). Dietary fiber, gut microbiota, and metabolic regulation—Current status in human randomized

- trials. *Nutrients*, 12(3), 859. doi:10.3390/nu12030859.
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*, 49(12), 1958-1970. doi: 10.1017/S0033291719001454.
- Park, M., Choi, J., Lee, H. J. (2020). Flavonoid-rich orange juice intake and altered gut microbiome in young adults with depressive symptom: a randomized controlled study. *Nutrients*, 12(6), 1815. doi: 10.3390/nu12061815.
- Robertson, R. C., Oriach, C. S., Murphy, K., Moloney, G. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., ... Stanton, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, 21-37. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.145.
- Romeo, B., Blecha, L., Locatelli, K., Benyamina, A., Martelli, C. (2018). Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: efficacy and safety. *Journal of Psychopharmacology*, 32(4), 385-396. doi: 10.1177/0269881118760661.
- Rothenberg, D. O. N., Zhang, L. (2019). Mechanisms underlying the anti-depressive effects of regular tea consumption. *Nutrients*, 11(6), 1361. doi: 10.3390/nu11061361.
- Rudzki, L., Stone, T. W., Maes, M., Misiak, B., Samochowiec, J., Szulc, A. (2021). Gut microbiota-derived vitamins—underrated powers of a multipotent ally in psychiatric health and disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 107, 110240. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110240.
- Shafiei, F., Salari-Moghaddam, A., Larijani, B., Esmailzadeh, A. (2019). Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews*, 77(4), 230-239. doi: 10.1093/nutrit/nuy070.
- Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S., Simmons, J. G. (2020). Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 266, 429-446. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.124.
- Sun, L., Ma, L., Zhang, H., Cao, Y., Wang, C., Hou, N., ... Nie, Y. (2019). Fto deficiency reduces anxiety- and depression-like behaviors in mice via alterations in gut microbiota. *Theranostics*, 9(3), 721. doi: 10.7150/thno.31562.
- Uemura, M., Hayashi, F., Ishioka, K., Ihara, K., Yasuda, K., Okazaki, K., ... Ohira, T. (2019). Obesity and mental health improvement following nutritional education focusing on gut microbiota composition in Japanese women: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 58(8), 3291-3302. doi: 10.1007/s00394-018-1873-0.
- Winther, G., Jørgensen, B. M. P., Elfving, B., Nielsen, D. S., Kihl, P., Lund, S., ... Wegener, G. (2015). Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatrica*, 27(3), 168-176. doi: 10.1017/neu.2015.7.
- World Health Organisation. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *Geneva: World Health Organization*. Erişim tarihi 25.03.2021, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- Xiao, Q., Shu, R., Wu, C., Tong, Y., Xiong, Z., Zhou, J., ... Fu, Z. (2020). Crocin-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating “microbiota-gut-brain” axis in mice exposed to chronic restraint stress. *Journal of Affective Disorders*, 276, 476-486. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.041.
- Yuan, Z., Chen, Z., Xue, M., Zhang, J., Leng, L. (2020). Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 80, 169-181. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.013.
- Zagórska, A., Marcinkowska, M., Jamrozik, M., Wiśniowska, B., Paśko, P. (2020). From probiotics to psychobiotics—the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Beneficial Microbes*, 11(8), 717-732. doi: 10.3920/BM2020.0063.
- Zhang, N., Zhang, Y., Li, M., Wang, W., Liu, Z., Xi, C., ... Zhai, S. (2020). Efficacy of probiotics on stress in healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Brain and Behavior*, 10(9), e01699. doi: 10.1002/brb3.1699.
- Zhang, Y., Huang, R., Cheng, M., Wang, L., Chao, J., Li, J., ... Yao, H. (2019). Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. *Microbiome*, 7(1), 1-16. doi: 10.1186/s40168-019-0733-3.