



DERLEME / REVIEW

N-3 çoklu doymamış yağ asitleri alımı ve depresyon üzerine etkileri: güncel literatür ne öneriyor?

N-3 polyunsaturated fatty acids intake and effects on depression: what is suggested by the current literature?

Şeyma Kalkuz¹ , Reyhan Nergiz-Unal² 

¹Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, Turkey
²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;45(4):1803-1817

Abstract

Depression has become a current issue which is tried to be understood and where many researches are made on the causes of and treatment methods. According to the studies, it is important to examine the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet as depression is becoming an important public health problem both in individual and social dimensions. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of depression is being studied at an increasing rate due to the diagnosis of depression which has become widespread in the last decade. It has been reported in many studies that n-3 polyunsaturated fatty acids may be effective in the treatment of depression by presenting anti-inflammatory effects, increasing membrane fluidity, altering neurotransmitter passage, affecting the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, increasing levels of neurotrophic factors. Further research is being conducted as there is no identified side effect associated with the use of n-3 polyunsaturated fatty acids in appropriate amounts. Although the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids has been proven by many studies, the issues of "efficacy of their use individually or in combination" and "usability as an alternative therapy in the treatment of depression" remain controversial.

Keywords: Depression; fatty acids, omega-3; fish oils; lipids

Öz

Günümüzde depresyon, sebepleri anlaşılmaya çalışılan ve tedavi yöntemleri üzerine pek çok araştırma yapılan güncel bir konu haline gelmiştir. Yapılan çalışmalara göre hem bireysel hem de toplumsal boyutta önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmeye başlayan bu soruna, diyetteki n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin etkisinin irdelenmesi önemlidir. Depresyon tedavisinde n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin rolleri, son on yılda yaygınlaşan depresyon tanısı nedeniyle artan hızda çalışılmaktadır. Depresyon tedavisinde n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkiler göstererek, membran akışkanlığını artırarak, nörotransmitter geçişini değiştirerek, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivitesini ve nörotrofik faktörlerin seviyelerini etkileyerek ve nöroplastisiteyi artırarak etkili olabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir. Bireye özel uygun miktarlarda n-3 çoklu doymamış yağ asitleri kullanımı ile ilişkili bir yan etkinin henüz belirlenmemiş olması nedeniyle daha fazla araştırma yapılmaktadır. Birçok çalışma tarafından n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin etkinliği kanıtlanmış olsa da, 'ayrı ayrı ya da birlikte kullanımları' ve 'depresyon tedavisinde tek başına, alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği' konuları hala tartışmalıdır.

Anahtar kelimeler: Depresyon; yağ asitleri, omega-3; balık yağları; lipidler

GİRİŞ

Depresyon, toplumda görülme sıklığı %4,4 olan ve dünyada yaşam kalitesini en çok engelleyen hastalıklar

arasında yer alan yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir¹. Depresif ruh hali, ilgi kaybı, enerjisizlik, suçluluk hissi, düşük özdeğer hissi, bozulmuş uyku durumu, iştah kaybı ve konsantrasyonda zayıflık ile karakterizedir². Zamanla, bu problemler kronik hale

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Reyhan Nergiz Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey, E-mail: rnergiz@hacettepe.edu.tr; rnergizunal@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 17.08.2020 Kabul tarihi/Accepted: 25.10.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 30.12.2020

gelerek kişinin günlük sorumluluklarını yerine getirmesini zorlaştırmakta, hatta yaşamı tehdit edebilecek sorunlara yol açmaktadır². Depresyonun bireysel ve/veya sağlık sistemi üzerinde oluşturduğu maddi ve manevi yük sebebiyle hastalığın nedenlerinin iyi bir şekilde anlaşılabilir uygun tedavi yöntemlerinin bulunması oldukça önemlidir^{3,4}. Bu nedenle depresyon günümüzde, sebepleri anlaşılabilir çalışılan ve tedavi yöntemleri üzerine pek çok araştırma yapılan güncel bir konu haline gelmiştir.

Beyinde, hücre membran yapılarında bulunan ve pek çok önemli fonksiyonu olan lipidlerin büyük bir kısmını çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) oluşturmaktadır⁵. Beyin ÇDYA içeriğinin büyük bir kısmı ise n-6 ÇDYA'lardan biri olan arakidonik asit (ARA) ve n-3 ÇDYA'lardan biri olan dokozahexaenoik asitten (DHA) oluşmaktadır⁶. Linoleik asit (LA), α -linolenik asit (ALA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) gibi diğer ÇDYA'lar beyinde az miktarda bulunmaktadır⁶. Çalışmalar beyin ÇDYA içeriğinin ve n-3 ÇDYA'ların beyinde bulunma oranlarının hücre membran akışkanlığını ve bununla ilişkili olarak nörotransmitter transmisyonunu etkilediğini⁷, nöroinflamasyona ortam hazırlayabildiğini⁸, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın (HPA) aktivitesini ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) seviyesini etkilediğini, bu yolla nöroplastisite üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir^{9,10}. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar da n-3 CDYA'ların, depresyon patogeneğinde etkili olan bu mekanizmalar üzerinden depresyon tedavisinde destekleyici tedavi olarak olumlu etkilerini ortaya koymaktadır^{11,12}. Güncel çalışmalar, n-3 CDYA'ların depresyon tedavisinde tek başına ya da destekleyici tedavi olarak etkinliklerini ve ayrı ya da birlikte kullanımlarının etkilerini araştırmaktadır^{11,13}

Depresyon tedavisinde n-3 ÇDYA'ların klinik uygulamaları ile ilgili 2019 yılında yayınlanan bir rehberde, 1-2 g/gün EPA ya da 1-2 g/gün EPA içeren EPA/DHA (>2:1) takviyesinin yetişkinlerde depresyonda destekleyici tedavi olarak kullanılması önerilmektedir¹⁴. Ancak, n-3 ÇDYA'ların alternatif tedavi yöntemi olarak kullanımlarının etkinliği ve ayrı ya da birlikte kullanım halinde verilmesinin etki bakımından üstünlüğü konusunda görüş birliği sağlanamamıştır¹⁴. Ayrıca yeterli veri bulunmadığından, n-3 ÇDYA'ların uzun dönem tedavide etkileri ya da tekrarlayan majör depresif dönemler üzerindeki etkileriyle ilgili olumlu ya da olumsuz görüş belirtilememiştir¹⁴. Bu nedenle n-3

ÇDYA'ların uzun dönem etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹⁴.

Bu derleme ile n-3 ÇDYA'ların depresyon patogeneğinde etkili olabileceği mekanizmalara, depresyon tedavisinde kullanımlarına ve etkinliklerine güncel bir bakış açısı sunularak gelecekte yapılacak çalışmalar için literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

DEPRESYON TANIMI ETYOLOJİSİ

Depresyon; psikiyatrik bir bozukluk olup mental bozuklukların tanılma ve sayımsal el kitabının beşinci baskısına (DSM-5) göre depresyon alt grupları içerisinde yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, majör depresif bozukluk, süregiden depresyon bozukluğu (distimi), premenstrüel disforik bozukluk, madde-ilaç kaynaklı depresif bozukluk, başka medikal durum kaynaklı depresif bozukluk, diğer belirtilmiş depresif bozukluk ve tanımlanmamış depresif bozukluk olarak sınıflandırılmaktadır¹⁵. Depresyon denince ilk akla gelen majör depresif bozukluk olduğu için bu yazıda aksi belirtilmedikçe depresyon terimi ile majör depresif bozukluk kastedilmektedir.

Depresyonun etiolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında genetik, önde gelen faktörlerden biridir. Genetik, depresyon etiolojisinin yaklaşık %35'inden sorumludur¹⁶. Genetik yatkınlığın cinsiyet bazında farklılık gösterdiği düşünülmekte ve çalışmalar genetik faktörlerin kadınlarda erkeklere göre daha büyük bir role sahip olduğunu göstermektedir¹⁷⁻¹⁹. Depresyon oluşumunda rol oynayan faktörlerden bir diğerinin de başta serotonerjik ve noradrenerjik sistemler olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozukluklar olduğu düşünülmektedir^{20,21}. Nörokimyasal olarak depresyonun patofizyolojisinde en çok üzerinde durulan biyojenik aminler norepinefrin, dopamin ve serotoninidir^{20,21}. Depresif bireylerin beyinde başta indolamin serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) olmak üzere monoaminlerin azaldığı gösterilmektedir²².

Nöroplastisite depresyon etiolojisinde rol aldığı düşünülen mekanizmalardan bir diğeridir. Beynin iç veya dış ortamdaki değişikliklere yapısal olarak uyum sağlama yeteneği olarak tanımlanan nöroplastisitenin depresyon hastalarında bozulmuş olduğu öne sürülmektedir^{23,24}. Bu bozulmanın; stres, HPA aksı, bozulmuş nörotrofik sinyalizasyon ve bozulmuş

glutamat nörotransmisyonu gibi farklı mekanizmalar üzerinden ilerleyerek gerçekleştiği düşünülmektedir^{23,24}.

Yapılan çalışmalar; depresyon hastalarında HPA aksının aktivitesinde artış, hipotalamus ve serebrospinal sıvıda kortikotropin salıcı faktör (KSF) artışı ve kortizol seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir¹⁰. Ayrıca, beyindeki proteinlerle ilişkili bir molekül olan nörotrofin ailesinden BDNF seviyelerinin de depresyon hastalarında etkilenmiş olduğu öne sürülmektedir²⁵. BDNF seviyesindeki düşüşün stres kaynaklı depresif davranışlarla ilişkili olduğu ve antidepresan tedavisinin BDNF ifadesini arttırdığı ileri sürülmektedir²⁶.

Depresyon etiolojisinde rol aldığı düşünülen önemli mekanizmalardan bir diğeri de inflamasyon ve nöroinflamasyondur. Nöroinflamasyon, spinal kord veya beyinde oluşan inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır²⁷. Çalışmalar depresyon hastalarında inflamatuvar belirteç seviyelerinin yüksek olduğunu göstermektedir²⁸. İnflamasyonun yanı sıra hücre membran özelliklerinin de depresyon patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Membran akışkanlığı, membranda bulunan ÇDYA'ların çift bağ sayısı arttıkça artmaktadır^{10,29}. Membran akışkanlığındaki değişikliklerin; membranda yerleşik olan proteinlerin fonksiyonlarını ve yapısını etkileyerek, membrana bağlı reseptörlerin sayısını ve afinitesini, nörotransmitterlerin aktivitesi ve üretimini, sinyal transdüksiyonunu ve BDNF gibi nörotrofinleri etkileyerek depresyon etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir^{10,29}. Depresyonun etiolojisinde rol oynayan ve devamlılığını sağlayan etkenleri anlamak, bu etkenlerin sonuçlarının bilinmesi, önlenmesi ve tedavisi konusunda yapılan araştırmalar dikkatleri n-3 ÇDYA'lara çekmektedir.

DEPRESYONDA TEDAVİ

Depresyonun farmakolojik tedavisinde yaygın olarak antidepresan tedavisi kullanılmaktadır. Antidepresanlar etkinlik gösterme yöntemlerine göre selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin nörepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) türü antidepresanlar ve diğer antidepresanlar olarak sınıflandırılmaktadır³⁰. Antidepresanların plasebo tedavisine göre üstünlükleriyle ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır³⁰.

Etki mekanizmalarına bakıldığında, SSGİ türü ilaçlar

sinaptik boşluktan presinapsta 5-hidroksitriptamin (5-HT) geri alımını inhibe ederek etkili olmaktadır. Nöradrenalin taşıyıcıları için düşük, nörotransmitter reseptörleri için ise çok düşük bağlılık gösteren SNGİ türü ilaçlar, 5-HT taşıyıcıları için yüksek bağlılık göstermektedir³¹. Ayrıca hem serotonin hem de nörepinefrin geri alımını inhibe etmektedirler³².

Depresyon tedavisinde 1950'lerin sonundan beri TSA türü ilaçlar kullanılmaktadır³³. Güvenlik ve tolerasyon bakımından SSGİ türleri TSA türlerinden daha etkili bulunmasına rağmen, TSA türü antidepresanların SSGİ türü ilaçlardan yanıt alamayan hastalar için önemli bir alternatif olduğu belirtilmektedir³⁴. Katekolaminlerin eksikliği nedeniyle depresyon oluşumu teorisinden ortaya çıkan ilaç türü ise MAOI türü ilaçlardır³⁵. Bu ilaç türü; dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin ve tiramin de dahil olmak üzere monoamin ve indolamin nörotransmitterlerini metabolize eden ve sonrasında inaktive eden bir enzim ailesini temsil etmektedir³⁵.

Depresyon tedavisinde, davranışsal yaklaşımın yanı sıra güncel ilaç formları kullanılsa dahi ilaçların olumlu etkileriyle birlikte pek çok yan etkisi bulunduğu ayrıca ilaç direnci gelişebileceği bazı sistematik meta-analiz çalışmalarında yayınlanmıştır³⁶⁻⁴⁰. Böylece, depresyon için yeni destekleyici tedavi arayışları başlamıştır.

Yapılan çalışmalar ilaçla tedaviye ek olarak tamamlayıcı yöntemler arasında beslenme desteklerinin (n-3 ÇDYA, S-adenozil metionin, folat vb.) de yer aldığını göstermektedir^{41,42}. Tedaviyi destekleyici yöntemlerden n-3 ÇDYA'ların etkilerinin güncel literatürde oldukça fazla yer almaya başlaması nedeniyle günümüzde n-3 ÇDYA'lar araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalarda n-3 (EPA, DHA ya da kombine edilmiş halde) ÇDYA'ların depresyon semptomları üzerine bildirilen olumlu etkileri sebebiyle depresyon tedavisinde destekleyici tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir^{11,14,43}.

N-3 ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ

Çoklu doymamış yağ asitleri n-3 ve n-6 yağ asitlerini içermektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden olan ALA (18:3 n-3, ÇDYA), EPA (20:5, n-3 ÇDYA), DHA (22:6, n-3 ÇDYA) ve LA (18:2, n-6 ÇDYA) vücutta makro besin öğelerinden ve diğer yağ asitlerinden sentezlenemediği için esansiyel ya da elzem yağ asitleri olarak adlandırılmaktadır. Bununla

beraber ARA, LA'dan sentezlenebildiği için LA'nın yetersiz alındığı durumlarda elzem hale gelmektedir⁴⁴. Vücudun işlevlerini yerine getirmesinde gerekli pek çok önemli mekanizmada görev alan ÇDYA'lar, hücre zarının önemli bir bileşenidir. Hücre zarında özellikle akışkanlık, geçirgenlik, membrana bağlı enzimlerin, reseptörlerin aktivitesi ve sinyal iletiminde rol oynamaktadır⁴⁸. Özellikle ARA ve EPA kan basıncı, böbrek fonksiyonu, kan pıhtılaşması, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonların düzenlenmesinde görevli eikozanoidlerin sentezinde görev almaktadır⁴⁸.

Depresyon ve anksiyete bozukluğu olan bireylerde n-3 ve n-6 ÇDYA düzeylerine bakılan bir çalışmada, hasta bireylerin n-3 ÇDYA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir⁴⁹. Gözlemsel çalışmalardan oluşan bir meta-analizde n-3 ÇDYA alımının düşük depresyon riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Depresyon riskini en aza indiren doz 1800 mg/gün n-3 ÇDYA alımı olarak açıklanmıştır⁵⁰. Bai ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise günlük >1500 mg n-3 ÇDYA takviyesinin istatistiksel olarak etkili olduğu bildirilmiştir⁵¹. Yaşlı bireylerin sağlıklı mental durumda olanlar ve depresyonu olanlar olarak ikiye ayrıldığı bir çalışmada ortalama 1300 mg/gün n-3 ÇDYA uygulaması sonucu, hafif-orta düzeyde depresyonu olan bireylerde n-3 ÇDYA'ların depresif semptomlar üzerinde anlamlı olarak yarar sağladığı gözlenmiştir⁵². Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre ise, içeriğinde %60 ve daha fazla EPA içeren ≤ 1000 mg/gün dozunda n-3 ÇDYA takviyesinin depresif semptomlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir⁵³. Başka bir çalışmada, n-3 ÇDYA takviyesinin depresif semptomlar üzerinde olumlu etki gösterdiği ortaya konmuş, EPA takviyesinin dozu arttıkça olumlu etkilerin de arttığı bildirilmiştir⁴². Depresyon tanılı hastalar ile tanı konmamış fakat depresif semptomlar gösteren bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, hem depresyon tanılı hastalarda hem de tanı konmayan hastalarda n-3 ÇDYA takviyesinin olumlu etkisi ortaya konmuş ve bu olumlu etkiye daha çok EPA'nın katkı sağladığı belirtilmiştir⁴¹. Yine benzer bir çalışmada EPA'nın DHA'ya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir¹³. Scheffert ve ark. tarafından yapılan çalışmada komorbiditesi olmayan depresyon hastalarında n-3 ÇDYA'ların yararlı etkileri olduğu gösterilirken⁵⁴, Lin ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada perinatal depresyonu olan hastalarda n-3 ÇDYA seviyelerinin düşük olduğunu ve n-6/n-3 oranının yükselmiş olduğunu ortaya koymuştur⁵⁵.

Yaşlılarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada deney grubuna 1670 mg/gün EPA ve 830 mg/gün DHA takviyesi yapılmıştır. Sekiz haftanın sonunda deney grubunda depresyon ölçek puanları anlamlı olarak düşmüştür¹¹. Yine 8 hafta süreli bir çalışmada, 6600 mg/gün EPA+DHA takviyesinin depresyon ölçeği skorlarında plaseboya göre anlamlı olarak düşüş sağladığı bildirilmiştir⁵⁶. Başka bir çalışmada hafif-orta seviye depresif yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada, bireylere 300 mg/gün EPA + DHA takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda düşük doz n-3 ÇDYA takviyesinin hafif-orta seviye depresif bireyler üzerinde plaseboya göre anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir¹². Sekiz hafta süren başka bir çalışmada ise depresyon tanısı almış 46 kadın hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba 2500 mg/gün EPA+DHA takviyesi verilirken, diğer gruba plasebo verilmiştir. Sonuçta, hastaların Geriatrik Depresyon Ölçeği skorları ile tam kan ve kırmızı kan hücresi membran fosfolipidleri ARA/EPA oranlarında düşüş olduğu gözlenmiştir⁵⁸.

Depresyon belirteçleri üzerine n-3 ÇDYA alımının etkisini gösteren diğer güncel müdahale çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda çeşitli dozlarda (260-1750 mg/gün DHA, 480-3500 mg/gün EPA) ve belirli sürede (genellikle 12 hafta) n-3 ÇDYA takviyesinin depresyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri gösterilirken^{4,5,5-6} bir çalışmada artmış n-3 düzeyi ile depresif semptomlarda iyileşme arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiş ancak azalmış ARA/EPA oranının depresyon skorlarında iyileşmede etkili olduğu belirtilmiştir⁶⁷. Adolesanlarda yapılan bir çalışmada ise n-3 ÇDYA'lar depresif semptomlar üzerinde etkili bulunamamıştır⁶⁸. Maternal depresyon üzerine yapılan çalışmalardan birinde n-3 ÇDYA'ların depresif semptomlar üzerinde olumlu etkileri gözlenirken⁶⁹, diğerinde gözlenememiştir⁷⁰. Geriatri grubunda yapılan bir çalışmada ise n-3 ÇDYA'ların etkinliği gösterilirken⁷¹, Multiple Skleroz hastalarında görülen depresyonda etkinlikleri gösterilememiştir⁷². Depresyon tedavisinde n-3 ÇDYA'ların klinik uygulamaları ile ilgili 2019 yılında yayınlanan güncel bir rehberde ise literatürdeki mevcut çalışmalar değerlendirilmiş ve 1-2 g/gün EPA ya da 1-2 g/gün EPA içeren EPA/DHA (>2:1) takviyesinin yetişkinlerde depresyonda destekleyici tedavi olarak kullanılması önerilmiştir¹⁴.

Depresyonda olası mekanizmalar

Depresyonun etiolojisinde nöroplastisite, HPA aksı,

nörotrofik faktör, inflamasyon ve hücre membran akışkanlığı gibi faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir. Depresyon etiolojisinde rol oynayan bu etkenlerin işleyişini değiştiren n-3 ÇDYA'ların, depresif semptomlar üzerinde bu mekanizmalarla etkili olduğu bildirilmektedir⁷⁻¹⁰. Bu nedenle beyin yağ asitleri içeriğinin nöroplastisite, HPA aksı ve

nörotrofik faktörün işleyişi üzerine etkileri, beyin yağ asitleri oranının inflamasyon belirteçleri ve hücre membran özellikleri üzerine etkileri depresif semptomlar üzerinde n-3 ÇDYA'ların etkili olabileceği olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir⁷⁻¹⁰.

Tablo 1. Randomize kontrollü insan müdahale çalışmalarında N-3 ÇDYA ve depresyon belirteçleri üzerine etkisi

Kaynak	n	Yaş	Dahil edilme kriterleri	N-3 ÇDYA türü ve günlük doz	Süre	Ölçek	Sonuç
Smith, 2018 (43)	26	18-65	DSM-IV'e göre depresyon tanılı olması ve HDDÖ skorunun >17 olması; çalışma başlangıcından önceki 4 hafta boyunca sabit antidepresan ve psikolojik tedavi alıyor olması	260 mg DHA (n= 21) 520 mg DHA (n= 5)	8 hafta	HDDÖ	Depresif semptomlarda anlamlı olarak düşüş
Ginty, 2015 (57)	21	18-21	BDE skoru ≥ 10 olan lisans öğrencisi olmak	1000 mg EPA + 400 mg DHA (n= 12) Mısır yağı (n= 9)	3 hafta	BDE	Müdahale grubunda depresif semptomlarda anlamlı olarak düşüş
Amini, 2018 (59)	54	18-40	Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanılı olmak	480 mg EPA + 320 mg DHA (n= 27) Plasebo (n= 27)	12 hafta	BDE GSA-28 DASÖ	N-3 takviyesi ile BDE skorlarında plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düşüş
Jahangard, 2018 (60)	25	18-65	DSM-V'e göre depresyon tanılı hastalar; psikiyatrist tarafından reçete edilmiş 'Sertraline' kullanıyor olmak; nöromodülasyon, spor/egzersiz, psikoterapi, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, anksiyolitik ve hipnotikler gibi diğer tedavilere ara verilmesi	1000 mg n-3 ÇDYA (n= 25) Plasebo (n=25)	12 hafta	BDE MADDÖ	Sertraline ile tedavi edilen depresyonda, n-3 ÇDYA takviyesi ile hastalarda depresif semptomlarda iyileşme
Keshavarz, 2018 (61)	45	18-50	BKİ ≥ 25 olması, DSM-V tanı kriterlerine göre depresyon tanısı konulması	1080 mg EPA + 720 mg DHA (n= 24) Plasebo (n=21)	12 hafta	BDE	Obezite ve diğer eşlik eden hastalıkların bulunduğu depresyonlu bireylerde, n-3 ÇDYA takviyesi ile depresif semptomlarda azalma
Su, 2018 (62)	49	18-65	DSM-IV'e göre depresyon tanısı almış olmak; HDDÖ ölçeğinde 18 ya da daha fazla puana sahip olmak ve KGIÖ ölçeğine göre hafif-orta düzeyde hasta olmak; fiziksel olarak sağlıklı olmak; son 2 haftadır herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olmak	3500 mg EPA (n= 14) 1750 mg DHA (n= 13) Kontrol grubu (n= 22)	12 hafta	HDDÖ BDE	EPA ve DHA'nın ayrı ayrı uygulamalarında depresif semptomlarda anlamlı düşüş EPA takviyesi ile DHA'ya göre HDDÖ skorlarında anlamlı olarak daha fazla düşüş

Watanabe, 2018 (63)	40	20-59	20-59 yaş aralığında kadın olması; yatan hasta servisinde çalışan hemşire olması; yönetim kısmında değil, hasta bakımı kısmında çalışıyor olması	1200 mg EPA + 600 mg DHA (n= 40) Plasebo (n= 40)	52 hafta	HADÖ	Müdahale sonucu depresyon şiddeti ve HADÖ skorlarında plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşüş
Tayama, 2019 (64)	79	18-40	K6-PSÖ skoru <13 olmak; EAMDS skoru 10-15 arasında olması	558 mg DHA + 1064 mg EPA + psikoeğitim (n= 42) Plasebo + psikoeğitim (n= 37)	12 hafta	BDE-II	N-3 ÇDYA tedavisi ve psikoeğitimin birlikte uygulanması sonucu hafif-orta şiddette depresyon semptomlarında iyileşme N-3 ÇDYA ve psikoeğitimin birlikte tedavisinin yalnız psikoeğitime göre üstünlüğü yok
Yang, 2019 (65)	85	18-65	DSM-IV'e göre MDB tanısı almış olmak; çalışma öncesi HDDÖ ölçeğinde 18 ve daha fazla puan almış olmak; fiziksel olarak sağlıklı olmak; son 2 haftadır herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olmak	3000 mg EPA (n= 27) 1400 mg DHA (n= 32) 1500 mg EPA+ 700 mg DHA (n= 26)	12 hafta	HDDÖ	Klinik iyileşme oranları EPA ve EPA+DHA alan gruplarda DHA grubuna göre daha yüksek ve eikozapentaenoyl etanolamid düzeylerinde daha fazla artış
Van der Burg, 2019 (66)	83	18-70	En az 4 haftadır SSGİ, SNGİ, SNGAL, tetrasiklik ya da 5-HT2c antagonisti kullanıyor olmak (en az 2 haftadır stabil bir dozda alıyor olmak) veya normal medikal bakım olarak stabil bir tedavi alıyor olmak; DSM-V'e göre MDB kriterlerini karşılıyor olmak; orta-şiddetli seviyede depresyonu olmak (MADDÖ ≥ 18); klinik bir çalışmaya katılmak için ADSDD 2.0 kriterini karşılıyor olmak	1000 mg EPA + 656 mg DHA (n= 42) Plasebo (n= 41)	8 hafta	MADDÖ	Müdahale sonucunda kırmızı kan hücrelerindeki EPA-DHA seviyelerinde yükselme Kırmızı kan hücreleri EPA-DHA seviyeleri depresif semptomlarda azalma ile ilişkili
Parletta, 2019 (67)	85	18-65	Depresyon tanısı almış olmak ya da 2 aydan fazla süredir depresif semptomların olması	900 mg DHA + 200 mg EPA	24 hafta	DASÖ-21	Azalmış ARA/EPA oranı ile depresyon skorlarında iyileşme Artmış n-3 düzeyi ile depresif semptomlarda iyileşme arasında anlamlı bir korelasyon yok
Gabbay, 2018 (68)	39	12-19	En az 6 hafta süreli DSM-IV'e göre tanısı konulmuş depresyon hastası olmak ve ÇDDÖ ölçeğinde ≥40 ham puana sahip olmak; IQ >80 olması	1200 - 3600 mg/gün EPA+DHA (2:1) (n= 18) Mısır ve soya yağı (n=21)	10 hafta	BDE ÇDDÖ	Tek başına n-3 ÇDYA takviyesinin depresyon üzerinde plaseboya göre üstünlüğü yok

Nishi, 2020 (69)	49	≥20	Gebeliğin 12-24. haftasında olan kadınlar; EDSDÖ ölçeğinde ≥9 puan almış olmak	1206 mg EPA + 609 mg DHA (n= 49) Plasebo (n= 51)	12 hafta	HDDÖ	Hamilelik sırasında EPA ve E2 seviyelerinde artış ile antenatal depresyonda hafifleme
Vaz, 2017 (70)	32	20-40	Çalışma başlangıcında hamileliğin 5-13. haftasında olmak; obezite hariç herhangi bir kronik hastalığı olmamak; EDSDÖ skoru ≥ 9 olması ve DSD riski taşıyor olmak	1080mg EPA + 720mg DHA (n= 15) Soya yağı (n= 17)	16 hafta	EDSDÖ	Müdahale sonucu maternal depresyonu önleyici etki gözlenmemiş
Duffy, 2015 (71)	51	66-82	K10-PSÖ ölçeğinde 16-30 puan alarak MDB riski taşıyor olmak	1200 mg EPA + 800 mg DHA (n= 28) Plasebo (n= 23)	12 hafta	HSA-9	N-3 ÇDYA takviyesi, depresyon riski altındaki yaşlı bireylerde talamusta GSH değişikliğinde azalma ile ilişkili (beyin GSH seviyelerinde artış depresyon şiddetinde artışla ilişkili)
Shinto, 2016 (72)	31	18-85	MS tanılı ve DSM-IV kriterlerine göre hafif-orta dereceli depresyon (BDE-I skoru 10-30) tanılı olmak; çalışma başlangıcından önce 3 ay kadar sabit antidepressan ve 6 ay kadar sabit MS ilacı kullanıyor olmak	1950 mg EPA + 1350 mg DHA (n= 15) Plasebo (n= 16)	12 hafta	MADDÖ	MS hastalarında tedaviye dirençli depresyonda n-3 ÇDYA takviyesinin plaseboya göre üstünlüğü yok

DSM-IV: Mental bozuklukların tanılma ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı; HDDÖ: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği; BDE: Beck depresyon envanteri; K6-PSÖ: Kessler psikolojik sıkıntı ölçeği; EAMDS: Epidemiyolojik araştırmalar merkezi depresyon skalası; MADDÖ: Montgomery-Asberg depresyon değerlendirme ölçeği; KGİÖ: Klinik global izlenim ölçeği; SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörü; SNGİ: Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü; SNGAİ: Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü; ADSDD: Acil durum sevkleri için destek ve değerlendirme; MDB: Majör depresif bozukluk; PKOS: Polikistik over sendromu; GSA-28: Genel sağlık anketi-28; DASÖ: Depresyon anksiyete stres ölçeği; HADÖ: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği; HSA-9: Hasta sağlık anketi-9; ÇDDÖ: Çocuklar için Depresyon Ölçeği

Beyinde bulunan yağ asitleri ve nöroplastisite

Nöroplastisite, beynin iç veya dış ortamdaki değişikliklere yapısal olarak uyum sağlama yeteneği olarak tanımlanmaktadır²³. Birçok farklı mekanizmayı kapsamaktadır. Bu mekanizmalardan birinin proliferatif bölgelerde yeni nöronların oluşumu olarak tanımlanan nörogenез olduğu düşünülmektedir. Diğer bir mekanizmanın da omurga yoğunluğunda ve sinaptogenezde bir artışla beraber olgunlaşmış nöral morfolojinin modifikasyonu olduğu öne sürülmektedir^{23,73}. İşlevsel düzeyde, uzun vadeli güçlenme, plastisiteyi yönlendiren ana mekanizma olarak görünmektedir. Sinaptik plastisite ise bilgiyi algılama, değerlendirme, saklama ve sonraki uyarıcılara göre sinaptik aktarımı değiştirme yeteneği olarak tanımlanmaktadır^{23,73,74}.

Sinaptik plastisite mekanizmasındaki sorunların bazı nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabileceği öne sürülmektedir⁷⁴.

Depresyon hastalarında nöroplastisite mekanizmasının bozulmuş olduğu düşünülmektedir. Depresyon patofizyolojisinde önemli bir etmen olan stresin nöroplastisiteyi etkilediği öne sürülmektedir²⁴. Ek olarak depresyon patofizyolojisi ile ilişkili etmenlerin ve nöroplastisitenin en çok görüldüğü beyin bölgelerinin hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala olduğu ve depresyon hastalarında beyin bu kısımlarında farklılıklar olduğu bildirilmektedir²⁴. Bir çalışmada depresif kadınlarda hipokampal hacim anormalliklerine dikkat çekilmiştir⁷⁵. Başka bir çalışmada azalmış hipokampal hacmin depresyonla ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁷⁶. Depresyon ve azalmış amigdala yanıtının⁷⁷ ve prefrontal korteks

disfonksiyonu ile depresif semptomların ilişkili olduğu bildirilmektedir⁷⁸.

Lipidler beyinde yapı ve sinyal molekülleri olarak önemli rol oynamaktadır. Sinir sisteminde yağ asitleri; gliserofosfolipid, serebrosit, gangliositler gibi bileşiklerin sentezi ve proteolipid protein gibi yapı ve sinyal proteinlerinin lipid modifikasyonu için gereklidir⁷⁹. Plazma ve sinir sistemi bölümleri arasında yağ asitlerinin nasıl dolaştığı hala tartışılabilir, albümine bağlı esterleşmemiş yağ asitlerinin pasif difüzyon ile kan beyin bariyerini geçebileceği gösterilmiştir. Hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi, özellikle elzem yağ asitlerini elde etmek için dolaşım sistemine ihtiyaç duymaktadır⁷⁹.

Beynin yağ asitleri bileşiminin %50'sini ÇDYA'lar oluşturmaktadır. Bu miktarın büyük bir kısmını da, n-6 ÇDYA'lardan olan ARA ve n-3 ÇDYA'lardan olan DHA oluşturmaktadır. Diğer n-3 ÇDYA'lar ALA, LA ve EPA ise beyinde az miktarda bulunmaktadır⁶. Sinaptik zar fosfolipidlerinin yapısında yüksek oranda (%32-40) bulunan DHA, gri maddedeki yapısal yağ asitlerinin de %25-30'unu oluşturmaktadır^{6,10}. Beyin hücre zarındaki DHA oranı çift katmanlı tabakanın kalınlığını, açıl zincirlerinin serbest hacmini ve sinyal iletiminin düzenlenmesini sağlayan lipidlerin şekillendirilmesinde rol oynamaktadır⁸⁰. Beyindeki lipid kompozisyonu büyük ölçüde bireyin algısını, modunu, ve emosyonel davranışını da etkilemektedir⁸¹.

Nöroplastisite ve lipidler arasındaki ilişkiye bakıldığında ÇDYA'ların sinaptik fonksiyon, bütünlük ve nörokimya üzerine geniş çaplı etkilerinin olduğu görülmektedir⁸². Veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT) ile ilişkili veziküllerde ve VMAT'ta azalma gibi nörokimyasal değişikliklerle ÇDYA alımında azalmanın (prenatal, postnatal dönem ve yetişkinlik dönemi boyunca) ilişkili olduğu düşünülmektedir⁸². Presinaptik veziküllerdeki azalışın n-3 ÇDYA yetersizliğinde görülen nörotransmitter azalışına sebep olduğu bildirilmektedir. Hipokampusta en çok bulunan yağ asidi olan DHA'nın nöronal farklılaşmayı sağlayabileceği öne sürülmektedir^{82,83}. Hayvan çalışmalarına göre artmış beyin DHA seviyeleri hipokampal nörojenезi⁸⁴⁻⁸⁶ ve sinaptik transmisyonu arttırmaktadır⁸⁷. Bir hayvan çalışmasında, n-3 ÇDYA yetersiz diyetin nöral plastisiteyle ilişkili gen ekspresyonunu değiştirdiği belirtilmiştir⁸⁸. Başka bir çalışmada ise gebe ratlar ve onların erkek yavruları iki gruba ayrılarak 15 hafta

boyunca n-3 ÇDYA yeterli veya yetersiz diyetle beslenmiştir. Çalışma sonucunda, beyin gelişimi boyunca eksik DHA alımının plastisiteyi ve BKNF seviyelerini azalttığı gösterilmiştir⁸⁹. Sonuç olarak beyinde önemli işlevlere sahip olan n-3 ÇDYA'ların depresyon patogeneğinde etkili mekanizmalardan biri olduğu düşünülen nöroplastisiteyi etkileyerek depresyonda etkili olabileceği öne sürülmektedir.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve nörotrofik faktör

Glukokortikoid üretimini düzenleyen beyin, hipofiz ve adrenal bezlerin dahil olduğu ileri ve geri bildirim engelleme döngülerinden oluşan HPA aksının, depresyon patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Artmış HPA aktivitesi hipotalamusta KSF'yi artırarak kortizol seviyesinin yükselmesine sebep olmaktadır^{10,90,91}. Glukokortikoid hormonlarından biri olan kortizol, adrenal bezlerden salınır ve beyinde yüksek bağlulukla mineralokortikoid reseptörleri (MR) ve düşük bağlulukla glukokortikoid reseptörleri'ne (GR) bağlanır. Depresyon gelişiminde hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal sistemde MR ve/veya GR'nin düzenlenmesindeki bir bozukluğun rol alabileceği belirtilmektedir^{10,90,91}.

Pro-inflamatuar belirteçlerin HPA aksını aktive ederek, kortizol salınımıyla beraber serotonin öncü mevcudiyetini azalttığı ve bu mekanizmanın depresif semptomlara yol açtığı öne sürülmektedir⁹². Pro-inflamatuar belirteçler ve HPA aksı arasındaki güçlü ilişki depresyon hastalarının çoğunda artmış KSF ve kortizol seviyeleri ile kurulmaktadır. Depresyon benzeri bulgulara KSF'nin merkezi sinir sistemine girişinin sebep olduğu bildirilmektedir^{10,24}. Aynı zamanda kortizol, intraselüler glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak; metabolizma, nöral bağlantılar, sinaptik transmisyon gibi nöral fonksiyonun çeşitli kısımlarını etkileyen pek çok gen için bir transkripsiyon faktörü olarak davranmaktadır^{10,24}. Azalmış n-3 ve artmış n-6 ÇDYA seviyeleri majör depresyonda pro-inflamatuar belirteçlerin salınımını aktiveleştirerek HPA aksı aktivitesini arttırmaktadır^{10,24}.

Çalışmalarda depresyon ile hem düşük hem de yüksek kortizol seviyeleri ilişkilendirilmektedir. Özellikle şiddetli depresyon geçiren hastalarda (psikotik ve melankolik alt gruplarda) kortizol seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilirken^{90,93}, daha hafif bulgularla seyreden depresyon hastalarında kortizol seviyelerinin daha

düşük olduğu bildirilmektedir⁹⁴. Cinsiyet tabanlı bir çalışmaya göre depresif semptomlar gösteren ya da depresyon tanılı erkeklerin daha yüksek, kadınların ise daha düşük kortizol seviyesine sahip olduğu görülmektedir⁹⁵. Yine, yaşlı bireyler üzerinde yürütülen bir çalışmada akşam ölçülen kortizol seviyelerinin düşük olmasının depresyonda kötü prognozu ön görebileceği öne sürülmüştür⁹⁶.

Nörotrofinler, nöronların büyümesini ve gelişmesini sağlayan beyindeki proteinlerle ilişkili bir moleküldür ve öğrenme, hafıza gibi süreçlerde rol alırlar⁹⁷. Nörotrofik bileşenlerden biri olan BDNF, depresyon etiolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer bir bileşiktir. Yaralanma, inflamasyon ve antidepresan alımını takiben hedef nöronlar tarafından periferik ve merkezi sinir sisteminde sentezlenmektedir⁹⁷. Öğrenme ve hafıza üzerine önemli katkıları olduğu düşünülmektedir²⁶. Bu düşünce, hipokampal BDNF seviyesindeki düşüşün stres kaynaklı depresif davranışlarla ilişkili olmasına ve antidepresan tedavisinin BDNF ifadesini arttırmasına dayanmaktadır²⁶.

Güncel çalışmalar depresif semptomlar ile serum BDNF seviyeleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermektedir^{98,99}. Depresif semptomlar üzerinde n-3 ÇDYA'ların BDNF seviyelerini arttırarak etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bir hayvan çalışmasında EPA takviyesinin BDNF seviyesini arttırdığı gösterilmiştir¹⁰⁰. Başka bir hayvan çalışmasında n-3 ÇDYA'dan yetersiz diyetle beslenen gebe farelerin yavrularının BDNF seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir⁹. Depresif semptomlar ve BDNF seviyeleri üzerine n-3 ÇDYA takviyesinin etkilerini incelemek amacıyla yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, deney grubuna 26 hafta boyunca 2200 mg/gün EPA+DHA takviyesi yapılmıştır. Sonuçta, deney grubunda plasebo grubuna göre BDNF seviyelerinde anlamlı olarak bir artış bulunurken, bu artışın hastaların depresif semptomlarıyla negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰¹. Adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışma diyetle n-3 ÇDYA alımı ile serum BDNF seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir¹⁰². Sonuçta, n-3 ÇDYA alımının doğrudan ve dolaylı olarak (pro-inflamatuar bileşenleri arttırması sonucu) HPA aksını, kortizol salınımını ve BDNF seviyelerini etkileyerek depresif semptomlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

İnflamasyon ve hücre membranı

İnflamasyonun depresyon patofizyolojisinde önemli

bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Depresyon hastalarında IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , C-reaktif protein (CRP) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir¹⁰³. Bir çalışmada geç başlangıçlı depresyonu olan erkeklerin depresif olmayan akranlarına göre daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴. Bir kohort çalışmasında ise depresif semptomlar, stresli yaşam tarzı ve CRP seviyeleri arasında güçlü bir ilişki gözlenirken, bu ilişkinin zamanla azaldığı bildirilmiştir¹⁰⁵.

Beyinde bulunan uzun zincirli ÇDYA'lar inflamatuvar süreçlerde rol oynayan klasik (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar ve lipoksinler) ve klasik olmayan (endokannabinoidler, nöroprotektinler ve resolinler) eikozanoidlerin sentezine katılmaktadır⁷⁹. Eikozanoid sentezini siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Arakidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünde COX enzimleri görev alırken, lipoksinlere dönüşümünde LOX enzimi görev almaktadır^{79,106}. Özellikle ARA'dan sentezlenenler daha çok pro-inflamatuar özellik (klasik eikozanoidler) gösterirken, n-3 ÇDYA'lardan sentezlenenler anti-inflamatuar özellik (klasik olmayanlar) göstermektedir^{106,107}. ÇDYA'lardan EPA ve DHA'nın hücre membran fosfolipidlerine dahil olmak için ARA ile yarışarak pro-inflamatuar eikozanoidlerin üretimini azalttıkları düşünülmektedir²⁹. Ayrıca interferon gama, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını engellediği düşünülmektedir. Ek olarak EPA'nın nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yoluyla da TNF- α ve interlökin-1 seviyelerini azalttığı düşünülmektedir¹⁰⁸.

Deneysel çalışmalar n-3 ÇDYA'lardan zengin beslenmenin nöroinflamasyonu azalttığını göstermektedir¹⁰⁹⁻¹¹². Bir çalışmada, 12 hafta boyunca ayrı ayrı 3500 mg EPA ve 1750 mg DHA takviyesi verilen depresyon hastalarının depresyon ölçüğü skorlarının anlamlı olarak düştüğü ve her iki grubun siklooksijenaz-2 (COX-2) gen ekspresyonlarının azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir⁶². Sonuç olarak, n-6 ÇDYA'lar pro-inflamatuar süreçleri desteklerken n-3 ÇDYA'lar anti-inflamatuar süreçleri desteklemektedir. EPA ve DHA gibi n-3 ÇDYA'ların anti-inflamatuar etkileri ile depresyon hastalarında nöroinflamasyonu azaltarak depresif semptomlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Membran akışkanlığı, membranda bulunan ÇDYA'ların çift bağ sayısı arttıkça artmaktadır. Çift bağ sayısının fazla olması sebebiyle n-3 ÇDYA'lar, hücre membran bütünlüğü ve akışkanlığının sürdürülmesinde n-6 ÇDYA'lara göre daha etkilidir^{10,29}. Düşük n-3 ÇDYA seviyeleri doymuş yağ asitlerinin ve kolesterolün hücre membran fosfolipidlerine dahil edilmelerine yol açarak membranın akışkanlığını azaltmaktadır. Membran akışkanlığındaki değişiklikler, membranda yerleşik olan proteinlerin yapısını, fonksiyonlarını, membrana bağlı reseptörlerin sayısını, afinitesini, nörotransmitterlerin üretimini, aktivitesini, sinyal transdüksiyonunu ve nöroplastisiteyi etkilemektedir^{10,29}.

Hücre membran n-3 ÇDYA oranının depresyon hastalarının monoamin nörotransmitterleri ve reseptörlerinin seviyelerinde değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir. Azalmış membran akışkanlığı serotoninin, reseptörüne (5-HT2) bağlanmasını azaltmakta ve artmış n-6/n-3 ÇDYA oranı frontal kortekste 5-HT2 reseptör miktarını artırmaktadır¹⁰. Çalışmalar n-3 ÇDYA yetersiz diyetin dopamin havuzunda azalmayla ilişkili olduğunu¹¹³⁻¹¹⁵ ve n-3 ÇDYA takviyesinin dopamin seviyelerini düzelttiğini göstermektedir¹¹⁶. 2014'te yayınlanan bir hayvan çalışması n-3 ÇDYA takviyesinin yaşlı farelerde etkili bir nörokoruma sağladığı ve nörodejenerasyonu azalttığını göstermektedir¹¹⁷. Sonuçta, n-3 ÇDYA alımında azalmanın pro-inflamatuar belirteçlerin seviyelerini artırıp, hücre membran akışkanlığını azalttığı ve bu durumun depresif semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Günümüzde sıklığı giderek artan ve yaşam kalitesini bozan bir sorun olan depresyonun tedavisinde destekleyici olarak n-3 ÇDYA takviyesinin olumlu etkileri güncel çalışmalarda gösterilmektedir. Buna karşın, n-3 ÇDYA'ların depresyonun tedavisi ve semptomların azaltılması ile ilgili herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Farklı deney tasarımları, örneklem büyüklüğündeki farklılıklar, hastalar/bireyler arasındaki biyolojik ve genetik farklılıklar ve çevresel değişkenler gibi birçok faktör bu değişken sonuçlardan sorumlu olabilir. Diğer yandan depresyon çok faktörlü bir hastalıktır ve yetersiz n-3 ÇDYA alımının eşlik ettiği depresyonu olan hastalar,

yüksek seviyelerde n-3 ÇDYA içeren diyetle iyi yanıt verebilir ve depresyon tedavisi ile ilgili olumlu belirtiler gösterebilir. Etkinliğin görüldüğü çalışmalara göre, n-3 ÇDYA'lar özellikle antiinflamatuar etkiler göstererek, membran akışkanlığını arttırarak, nörotransmitter transmisyonunu değiştirerek, HPA aksını, BKNF seviyelerini etkileyerek ve nöroplastisiteyi artırarak depresyon tedavisinde etkilidir.

Depresyon tedavisinde n-3 ÇDYA'ların klinik uygulamaları ile ilgili Uluslararası Psikiyatri Araştırmaları Birliği'ne göre, 1-2 g/gün EPA takviyesinin ya da 1-2 g/gün EPA içeren EPA/DHA (>2:1) takviyesinin yetişkinlerde destekleyici tedavi olarak kullanılması önerilmektedir¹⁴. Ancak, n-3 ÇDYA'ların yetişkinlerde depresyon tedavisinde tek başına kullanımlarının etkinliği ve EPA'nın tek ya da DHA ile birlikte verilmesinin etki bakımından üstünlüğü konusunda görüş birliği sağlanamamıştır¹⁴. Ayrıca rehberde, yeterli veri olmadığından n-3 ÇDYA'ların uzun dönem tedavisi ya da tekrarlayan majör depresif dönemler üzerindeki etkileri ilgili olumlu ya da olumsuz görüş belirtilmemektedir¹⁴. Bu nedenle n-3 ÇDYA'ların uzun dönem etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki çalışmaların n-3 ÇDYA klinik uygulamalarının depresyon alt gruplarına (düşük n-3 ÇDYA alımı olan bireyler ya da yüksek inflammatuar belirteçlere sahip bireyler gibi) göre kişiselleştirilmesi düşünülebilir. Dolayısıyla, n-3 ÇDYA'ların klinisyenler tarafından depresyon tedavisinde etkinliği ile ilgili öneri verebilmek için bireylerin fizyolojik, biyolojik, genetik farklılıkları, eşlik eden hastalıkları, kullanılan ilaçlar, beslenmesi ve çevresel değişkenler değerlendirilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ŞK, RNÜ; Veri toplama: -; Veri analizi ve yorumlama: ŞK, RNÜ; Yazı taslağı: ŞK, RNÜ; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ŞK, RNÜ; Son onay ve sorumluluk: ŞK, RNÜ; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: ŞK, RNÜ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma derleme olduğu için etik onay alınmasına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : ŞK, RNÜ Data acquisition: -; Data analysis and interpretation: ŞK, RNÜ Drafting manuscript: ŞK, RNÜ Critical revision of manuscript: ŞK, RNÜ Final approval and accountability: ŞK, RNÜ; Technical or material support: -; Supervision: ŞK, RNÜ; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval is not required as this study is a review.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates, 2017. Geneva, WHO, 2017.
2. World Health Organization. Depression: A Global Public Health Concern, 2012 . Geneva, WHO, 2012.
3. Mullins N, Lewis CM. Genetics of depression: progress at last. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19:43.
4. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014;81:484-503.
5. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res.*1990;31:237-47.
6. Hashimoto M, Maekawa M, Katakura M, Hamazaki K, Matsuoka Y. Possibility of polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of neuropsychiatric illnesses. *J Pharmacol Sci.* 2014;124:294-300.
7. Rego AC, Oliveira CR. Influence of lipid peroxidation on [3H] ketanserin binding to 5-HT₂ prefrontal cortex receptors. *Neurochem Int.* 1995;27:489-96.
8. de Andrade AM, da Cruz Fernandes M, de Fraga LS, Porawski M, Giovenardi M, Guedes RP. Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. *Metab Brain Dis.* 2017;32:1871-81.
9. Fan C, Fu H, Dong H, Lu Y, Lu Y, Qi K. Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation during pregnancy and lactation affects neurogenesis and apoptosis in adult offspring: associated with DNA methylation of brain-derived neurotrophic factor transcripts. *Nutr Res.* 2016;36:1013-21.
10. Husted KS, Bouzinova EV. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina (Kaunas).* 2016;52:139-47.
11. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2010;29:55-64.
12. Tajalizadekhoob Y, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z et al. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261:539-49.
13. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:525-42.
14. Guu T-W, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2019;88:263-73.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
16. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry.* 2019;9:114.
17. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163:109-14.
18. Kendler KS, Gardner C, Neale M, Prescott C. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med.* 2001;31:605-16.
19. Bierut LJ, Heath AC, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Madden PA, Statham DJ et al. Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:557-63.
20. Jokinen J, Nordström A-L, Nordström P. The relationship between CSF HVA/5-HIAA ratio and suicide intent in suicide attempters. *Arch Suicide Res.* 2007;11:187-92.
21. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of monoaminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol.* 2018;9:2201.
22. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:173-92.
23. Kraus C, Castren E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:317-26.
24. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plast.* 2017;2017:6871089.
25. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1116-27.
26. Peng GJ, Tian JS, Gao XX, Zhou YZ, Qin XM. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:514-23.
27. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139:136-53.

28. Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not the cortisol. *J Psychosom Res.* 2007;62:207-14.
29. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57:212-23.
30. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. *Am J Psychiatry.* 2010;167:1.
31. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Selective serotonin reuptake inhibitors pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:907-9.
32. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11:37.
33. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther.* 2014;36:1087-95.
34. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord.* 1998;51:237-54.
35. Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatric Pract.* 2004;10:239.
36. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38:69-77.
37. Lezak W, Mokros L, Karbownik MS, Witusik A, Kosmalski M, Kowalczyk E et al. Metabolic safety of antidepressant medicines. *Pol Merkur Lekarski.* 2017;42:210-3.
38. Zhuo C, Xue R, Luo L, Ji F, Tian H, Qu H et al. Efficacy of antidepressive education for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6698.
39. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:Cd010558.
40. Olgiati P, Serretti A, Souery D, Dold M, Kasper S, Montgomery S et al. Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2018;227:777-86.
41. 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(5):e96905.
42. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e756.
43. Smith DJ, Sarris J, Dowling N, O'Connor M, Ng CH. Adjunctive low-dose docosahexaenoic acid (DHA) for major depression: An open-label pilot trial. *Nutr Neurosci.* 2018;21:224-8.
44. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill Jr AH, Murphy RC et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2005;107:337-64.
45. World Health Organization. *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Report of an expert consultation,* 2010. Geneva, WHO, 2010
46. Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CR, Shimizu T et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2009;50:9-14.
47. Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1811:637-47.
48. Raatz S, Conrad Z, Johnson L, Picklo M, Jahns L. Relationship of the reported intakes of fat and fatty acids to body weight in US adults. *Nutrients.* 2017;9:438.
49. Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, Giltay EJ, Penninx BW. Omega-3 and omega-6 fatty acid levels in depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;87:53-62.
50. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* 2016;205:269-81.
51. Bai Z-G, Bo A, Wu S-J, Gai Q-Y, Chi I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;241:241-48.
52. Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res.* 2018;50:1-9.
53. 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.
54. Scheffl C, Kilarski LL, Bschor T, Kohler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27:1090-109.
55. Lin PY, Chang CH, Chong MF, Chen H, Su KP. Polyunsaturated Fatty Acids in Perinatal Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2017;82:560-9.

56. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13:267-71.
57. Ginty AT, Conklin SM. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. *Psychiatry Res.* 2015;229:485-9.
58. Rizzo AM, Corsetto PA, Montorfano G, Opizzi A, Faliva M, Giacosa A et al. Comparison between the AA/EPA ratio in depressed and non depressed elderly females: omega-3 fatty acid supplementation correlates with improved symptoms but does not change immunological parameters. *Nutr J.* 2012;11:82.
59. Amini M, Bahmani F, Foroozafard F, Vahedpoor Z, Ghaderi A, Taghizadeh M et al. The effects of fish oil omega-3 fatty acid supplementation on mental health parameters and metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018:1-9.
60. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, Haghghi M et al. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *J Psychiatric Res.* 2018;107:48-56.
61. Keshavarz SA, Mostafavi SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Hosseini S, Eshraghian MR et al. Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;25:37-43.
62. Su KP, Yang HT, Chang JP, Shih YH, Guu TW, Kumaran SS et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have different effects on peripheral phospholipase A2 gene expressions in acute depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(Pt C):227-33.
63. Watanabe N, Matsuoka Y, Kumachi M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. *J Psychiatric Res.* 2018;102:72-80.
64. Tayama J, Ogawa S, Nakaya N, Sone T, Hamaguchi T, Takeoka A et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. *J Affect Disord.* 2019;245:364-70.
65. Yang B, Lin L, Bazinet RP, Chien YC, Chang JP, Satyanarayanan SK et al. Clinical Efficacy and biological regulations of omega-3 PUFA-derived endocannabinoids in major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2019;88:215-24.
66. Van der Burg KP, Cribb L, Firth J, Karmacoska D, Mischoulon D, Byrne GJ et al. EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in major depressive disorder. *Eur J Nutr.* 2020;59:2439-47.
67. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci.* 2019;22:474-87.
68. Gabbay V, Freed RD, Alonso CM, Senger S, Stadterman J, Davison BA et al. A double-blind placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids as a monotherapy for adolescent depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79:17m11596..
69. Nishi D, Su KP, Usuda K, Chang JP, Hamazaki K, Ishima T et al. Plasma estradiol levels and antidepressant effects of omega-3 fatty acids in pregnant women. *Brain Behav Immun.* 2020;85:29-34.
70. Vaz JDS, Farias DR, Adegboye ARA, Nardi AE, Kac G. Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:180.
71. Duffy SL, Lagopoulos J, Cockayne N, Lewis SJ, Hickie IB, Hermens DF et al. The effect of 12-wk omega-3 fatty acid supplementation on in vivo thalamus glutathione concentration in patients "at risk" for major depression. *Nutrition.* 2015;31:1247-54.
72. Shinto L, Marracci G, Mohr DC, Bumgarner L, Murchison C, Senders A et al. Omega-3 fatty acids for depression in multiple sclerosis: a randomized pilot study. *PLoS One.* 2016;11:e0147195.
73. Levy MJ, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DL, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology.* 2018;235:2195-220.
74. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:18-41.
75. Nifosi F, Toffanin T, Follador H, Zonta F, Padovan G, Pigato G et al. Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;184:23-8.
76. Chan SW, Harmer CJ, Norbury R, O'Sullivan U, Goodwin GM, Portella MJ. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *J Affect Disord.* 2016;189:199-202.

77. Wonch KE, de Medeiros CB, Barrett JA, Dudin A, Cunningham WA, Hall GB et al. Postpartum depression and brain response to infants: differential amygdala response and connectivity. *Soc Neurosci*. 2016;11:600-17.
78. Grajny K, Pyata H, Spiegel K, Lacey EH, Xing S, Brophy C et al. Depression symptoms in chronic left hemisphere stroke are related to dorsolateral prefrontal cortex damage. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016;28:292-8.
79. Cermentati G, Mitro N, Audano M, Melcangi RC, Crestani M, De Fabiani E et al. Lipids in the nervous system: from biochemistry and molecular biology to patho-physiology. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:51-60.
80. Trebatická J, Dukát A, Ďuračková Z, Muchová J. Cardiovascular diseases, depression disorders and potential effects of omega-3 fatty acids. *Physiol Res*. 2017;66(3).
81. Muller CP, Reichel M, Muhle C, Rhein C, Gulbins E, Kornhuber J. Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:1052-65.
82. Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr Med Chem*. 2013;20(24):2953-63.
83. Ma D, Zhang M, Larsen CP, Xu F, Hua W, Yamashita T et al. DHA promotes the neuronal differentiation of rat neural stem cells transfected with GPR40 gene. *Brain Res*. 2010;1330:1-8.
84. Tanabe Y, Hashimoto M, Sugioka K, Maruyama M, Fujii Y, Hagiwara R et al. Improvement of spatial cognition with dietary docosahexaenoic acid is associated with an increase in Fos expression in rat CA1 hippocampus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31:700-3.
85. Cao D, Kevala K, Kim J, Moon HS, Jun SB, Lovinger D et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem*. 2009;111:510-21.
86. He C, Qu X, Cui L, Wang J, Kang JX. Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neurogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:11370-5.
87. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement*. 2008;4:153-68.
88. Madore C, Nadjar A, Delpech JC, Sere A, Aubert A, Portal C et al. Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. *Brain Behav Immun*. 2014;41:22-31.
89. Bhatia HS, Agrawal R, Sharma S, Huo YX, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood. *PLoS One*. 2011;6:e28451.
90. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Jr et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22:527-36.
91. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261:55.
92. Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol Psychiatry*. 1998;43:313-4.
93. Herane-Vives A, Fischer S, de Angel V, Wise T, Cheung E, Chua KC et al. Elevated fingernail cortisol levels in major depressive episodes. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:17-23.
94. Wichmann S, Kirschbaum C, Bohme C, Petrowski K. Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:135-41.
95. Powers SI, Laurent HK, Gunlicks-Stoessel M, Balaban S, Bent E. Depression and anxiety predict sex-specific cortisol responses to interpersonal stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;69:172-9.
96. Kabia FM, Rhebergen D, van Exel E, Stek ML, Comijs HC. The predictive value of cortisol levels on 2-year course of depression in older persons. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:320-6.
97. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. *Neural Plast*. 2017;2017:7260130.
98. Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. *Brain Res*. 2017;1663:29-37.
99. Wang Y, Liu H, Du XD, Zhang Y, Yin G, Zhang BS et al. Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:73-8.
100. Dong Y, Xu M, Kalueff AV, Song C. Dietary eicosapentaenoic acid normalizes hippocampal omega-3 and 6 polyunsaturated fatty acid profile, attenuates glial activation and regulates BDNF function in a rodent model of neuroinflammation induced by central interleukin-1 β administration. *Eur J Nutr*. 2018;57:1781-91.
101. Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Szemraj J, Żurner N, Pawelczyk A. An increase in plasma brain derived neurotrophic factor levels is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Psychopharmacology*. 2019;236:2811-22.
102. Ferreira CF, Bernardi JR, Bosa VL, Schuch I, Goldani MZ, Kapczinski F et al. Correlation between n-3

- polyunsaturated fatty acids consumption and BDNF peripheral levels in adolescents. *Lipids Health Dis.* 2014;13:44.
103. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr.* 2017;27:101-11.
 104. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, Kluf C, Neuteboom J, Hoogendijk W et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e79.
 105. Jones SM, Weitlauf J, Danhauer SC, Qi L, Zaslavsky O, Wassertheil-Smoller S et al. Prospective data from the Women's Health Initiative on depressive symptoms, stress, and inflammation. *J Health Psychol.* 2017;22:457-64.
 106. Adibhatla RM, Hatcher JF. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol.* 2007;2:403-22.
 107. Bosch-Bouju C, Layé S. Dietary omega-6/omega-3 and endocannabinoids: implications for brain health and diseases. In *Cannabinoids in Health and Disease* (Eds Meccariello R, Chianese R):2016;111-42. London, IntechOpen, 2016.
 108. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res.* 2015;4:132-41.
 109. Labrousse VF, Nadjar A, Joffre C, Costes L, Aubert A, Grégoire S et al. Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. *PLoS One.* 2012;7:e36861.
 110. Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, Mount HT, Kang JX, Greenwood CE et al. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J Neurochem.* 2013;127:378-93.
 111. Dehkordi NG, Noorbakhshnia M, Ghaedi K, Esmacili A, Dabaghi M. Omega-3 fatty acids prevent LPS-induced passive avoidance learning and memory and CaMKII- α gene expression impairments in hippocampus of rat. *Pharmacol Rep.* 2015;67:370-5.
 112. Hopperton KE, Trépanier M-O, Giuliano V, Bazinet RP. Brain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate microglia cell number and morphology in response to intracerebroventricular amyloid- β 1-40 in mice. *J Neuroinflammation.* 2016;13:257.
 113. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aïoun J, Durand G, Chalon S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett.* 2000;284:25-8.
 114. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D, Durand G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids.* 2001;36:937-44.
 115. Fedorova I, Hussein N, Baumann MH, Di Martino C, Salem Jr N. An n-3 fatty acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze. *Behav Neurosci.* 2009;123:196.
 116. de Theije CG, van den Elsen LW, Willemsen LE, Milosevic V, Korte-Bouws GA, da Silva SL et al. Dietary long chain n-3 polyunsaturated fatty acids prevent impaired social behaviour and normalize brain dopamine levels in food allergic mice. *Neuropharmacology.* 2015;90:15-22.
 117. Cutuli D, De Bartolo P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:220.