

Majör Depresif Bozukluk ve Omega 3 Yağ Asitleri

Major Depressive Disorder and Omega 3 Fatty Acids

Merve PEHLİVAN^{1*}, Neslişah DENKÇİ^{2*}

ÖZET

Bu derlemenin amacı, omega 3 yağ asitleri ile majör depresif bozukluk arasındaki ilişkiye genel bir bakış sunmaktır. Majör depresif bozukluk, dünya çapında 280 milyon insanı etkileyen yaygın bir mental bozukluktur ve etiolojisi tam olarak belli değildir. Majör depresif bozukluğu olan bireylerde, eritrosit membranlarında veya plazma fosfolipitlerinde düşük eikosapentaenoik asit + dokosaheksaenoik asit seviyeleri görülmektedir. Bu nedenle, eritrosit membranlarında ve diyetle omega 3 yağ asitleri, özellikle eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit eksikliği ile majör depresif bozukluğun etiolojisi ve patofizyolojisi arasında olası bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda omega-3 yağ asitleri, merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel antidepresan etkileri nedeniyle depresyon tedavisinde dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalar, omega-3 takviyesi sonrasında depresif semptomlarda anlamlı azalmalar bildirirken, diğer çalışmalar bu etkileri doğrulamamıştır. Bu tutarsız bulgular, çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan veya bireysel faktörlerden kaynaklanabilir. Ancak omega-3 takviyeleri genel olarak güvenli kabul edilmekte ve standart antidepresan tedavisine ek olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu alanda, daha geniş örneklem gruplarıyla ve tutarlı çalışma tasarımlarıyla yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: balık yağı, DHA, EPA, majör depresif bozukluk, omega 3 yağ asitleri

ABSTRACT

This review aims to offer an overview of the correlation between omega 3 fatty acids and major depressive disorder. Major depressive disorder is a common mental disorder that affects 280 million people worldwide and its etiology is not entirely clear. In individuals with major depressive disorder, low levels of eicosapentaenoic acid + docosahexaenoic acid in erythrocyte membranes or plasma phospholipids is seen. This is why a possible correlation between the deficiency of omega 3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, in erythrocyte membranes and diet and the etiology and pathophysiology of major depressive disorder has been accepted. In recent years, omega-3 fatty acids have gained attention in depression treatment due to their potential antidepressant effects on the central nervous system. While some studies have reported significant reductions in depressive symptoms following omega-3 supplementation, other studies have not confirmed these effects. These inconsistent findings may be due to differences in study designs or individual factors. However, omega-3 supplements are generally considered safe and can be used as an adjunct to standard antidepressant treatment. Further research in this area with larger sample sizes and consistent study designs is needed.

Keywords: fish oil, DHA, EPA, major depressive disorder, omega 3 fatty acids

¹ Merve PEHLİVAN, Dr. Öğr. Üyesi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne.

E-posta adresi: pehlivan.merve@hotmail.com

² Neslişah DENKÇİ, Yüksek Lisans Öğrencisi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Edirne.

E-posta adresi: denkcineslisah@gmail.com

* Sorumlu yazar: Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne.



GİRİŞ

Omega 3 Yağ Asitleri ve Majör Depresif Bozukluk

Omega 3 yağ asitlerinin önemi ilk olarak Grönland Eskimolarında keşfedilmiştir.¹ Esansiyel bir yağ asidi olan omega 3 yağ asitleri, insan hücrelerinin birincil bileşenidir. Beyin hücre zarları, vücutta sentezlenemeyen ve dışarıdan diyet yoluyla alınması gereken omega 3 yağ asitlerinden oluşmaktadır. Bu nedenle, hücre zarının çoklu doymamış yağ asidi bileşimindeki anormallikler, zarın mikro yapısını değiştirerek sinyal iletimi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde anormalliklere yol açmaktadır.² Zar fosfolipitlerindeki değişen yağ asidi bileşiminin, birçok psikiyatrik bozuklukla güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Özellikle dokuların esansiyel yağ asidi bileşimi, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaktadır.³

Patrick ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında, düşük omega 3 yağ asidi düzeylerinin serotonin aktivasyonunu ve işlevini bozduğu öne sürülmüştür. Bu durum, depresyona ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilen önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.⁴ Omega-3 yağ asitlerinin diyetle alımının, omega-3/omega-6 oranlarındaki dengesizlikle birlikte önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu dengesizlik, merkezi sinir sistemini etkileyen bazı kronik bozuklukların artan yaygınlığına katkıda bulunmaktadır.³ Ayrıca, perinatal beyin gelişimi sırasında omega-3 yağ asitlerinin diyetle yetersiz alımının, majör depresif bozuklukta (MDB) rol

oynayan serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ve dopamin gibi nörotransmitter sistemler üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür.⁵

Omega 3 yağ asitlerinin diyetle alımının artırılması, depresyon ve diğer ruh hali bozukluklarını düzenlemede önemli bir rol oynayan beyin bölgesindeki gri madde üretimini artırmaktadır.⁶ Bu nedenle, bu yağ asitlerinin, özellikle depresyon olmak üzere ruh hali bozukluklarından muzdarip bireyler üzerindeki olumlu etkileri gözlemlenmiştir.⁷ Ek olarak, omega 3 yağ asitlerinin hipokampal nörojeneze yardımcı olarak depresyonun önlenmesi ve tedavisini destekleyebileceği düşünülmektedir.⁸ MDB'nin, proinflatuar sitokinlerin serotonin metabolizmasını değiştirmesi, sinaptik plastisiteyi azaltması ve inflammatuar durumla ilişkili hastalıkların gelişme riskini artırması nedeniyle sekonder proinflatuar bir bozukluk olabileceği varsayılmaktadır.⁹⁻¹¹ Omega 3 yağ asitlerinin antiinflammatuar kapasitesi, majör depresyonun inflammatuar sürecinde önemli bir rol oynamaktadır.¹² Omega 3 yağ asitlerinin serotonin salınımının kolaylaştırarak, prostaglandin E-2 üretimini inhibe ederek ve membran geçirgenliğini artırarak serotonin metabolizmasıyla etkileşime girdiği gösterilmiştir.⁴ Ayrıca, annelerin balık yağı takviyesi almalarının frontal kortekste serotonin konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı ve genç yetişkinlikte kronik stresin frontal kortekste neden olduğu serotonin tükenmesini belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir.⁵

Bu bulgular, omega 3 yağ asitlerinin majör depresyon tedavisindeki etkinliği ile ilgili olarak omega 3 yağ asidi takviyelerinin önemine dikkat çekmektedir.¹³ Bu derlemenin amacı, omega 3 yağ asitleri ile majör depresyon arasındaki ilişkiye genel bir bakış sağlamaktır.

Omega 3 Yağ Asitleri ve Biyosentezleri

Çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) olan omega 3 yağ asitleri, esansiyel olup² insan hücrelerinin temel bileşenlerinden biridir ve hem yapısal (hücre zarları) hem işlevsel (sinir iletimi ve reseptör işlevi) rolleri bulunmaktadır.¹⁴ Omega 3 yağ asitleri insan vücudunda sentezlenemez ancak beyin, retina ve spermatozoa gibi fosfolipid zarları açısından zengin dokuların sağlıklı üretimi için gereklidir.¹⁵

Alfa-linolenik asit (ALA), omega 3 yağ asitlerinden biri olup diğer omega 3 yağ asitlerinin de öncüsüdür. ALA (18:3, n-3), 18 karbon atomu ve üç çift bağa sahiptir. İlk çift bağ, metil ucundan üçüncü karbondan yer aldığından omega-3 olarak adlandırılmaktadır. İnsan vücudunda ALA, Δ6 ve Δ5 desaturaz ve ilgili elongaz enzimleri tarafından eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5, n-3) ve dokosaheksaenoik aside (DHA, 22:6, n-3) dönüştürülmektedir.¹⁶ EPA, antiinflamatuar özelliklere sahip 3. seri prostaglandinler, tromboksanlar ve 5. seri lökotrienlerin yanı sıra DHA'nın da öncüsüdür.¹⁷

DHA, memeli beyninin gri maddesinde bulunan başlıca uzun zincirli omega 3 yağ asididir ve toplam yağ asidi bileşiminin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır.^{18, 19} Öte yandan EPA, kan-

beyin bariyerini geçmesine rağmen hızla oksitlendiği için beynin toplam yağ asidi bileşiminin yalnızca %1'ini oluşturmaktadır.²⁰ Sağlıklı yetişkinlerde ALA'dan EPA biyosentezi sınırlıdır, ALA ve EPA'dan DHA biyosentezi ise ihmal edilebilir düzeydedir.²¹

Omega 3 Yağ Asitleri Kaynakları ve Gereksinimi

Hayvansal kaynaklar açısından omega 3 yağ asitleri, balıklarda (ringa balığı, uskumru, sardalya, alabalık ve somon) ve daha az miktarda yumurtada bulunmaktadır. Bitkisel kaynaklar olarak ise keten tohumu yağı, kanola yağı, perilla yağı, soya fasulyesi yağı, ceviz, kabak çekirdeği, kenevir tohumu yağı, semizotu gibi yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller ve kolza yağı ALA açısından zengindir. İnsan sütü de önemli miktarda omega 3 yağ asidi içermektedir. EPA ve DHA'nın ana kaynağı ise tuzlu su balıklarıdır.¹⁷ Tablo 1'de, yaş ve cinsiyete göre belirlenen diyet referans alımı önerilerine dayanan günlük ALA gereksinim miktarları yer almaktadır.²²

Tablo 1. Diyet Referans Alım (DRI) Önerilerine Göre Alfa Linolenik Asidin Önerilen Günlük Alım Miktarı (22)

Yaş Grupları (Yıl)	Gereksinim (g/gün)
Çocuklar	
1-3	0.7
4-8	0.9
Erkekler	
9-13	1.2
≥14	1.6
Kadınlar	
9-13	1.0
≥14	1.1
Hamilelik	1.4
Emziliklik	1.3

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), majör depresyon hastalarında günde 1 g EPA + DHA dozu için Amerikan Kalp Birliği'nin önerilerini kabul etmektedir.⁵ Uluslararası Beslenme Psikiyatrisi Araştırmaları Derneği (ISNPR), MDB tedavisinde adjuvan olarak saf EPA veya EPA + DHA (>2:1) kombinasyonundan günlük 1-2 g net EPA alımını önermektedir.²³ Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), EPA + DHA takviyelerinin günde 5 g'a kadar olan dozlarda kullanılmasının güvenli olduğu görüşündedir.²⁴ Benzer şekilde, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), günde en fazla 5 g EPA + DHA sağlayan diyet takviyelerinin tavsiye edilen şekilde alındığında güvenli olduğu sonucuna varmıştır.²⁵

Omega 3 Yağ Asitlerinin Yan Etkileri ve Toksisitesi

Çoklu doymamış omega 3 yağ asidi takviyeleriyle ilişkili olası yan etkiler arasında ishal, gastroözofajial reflü, geğirme ve nadiren kusma gibi gastrointestinal sorunlar yer almaktadır. Balık yağının yüksek alımı (>3 g/gün), antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama süresinin uzamasıyla ilişkilendirilebilse de, aspirinle veya aspirinsiz kronik yüksek EPA+DHA alımının (>3 g/gün) kanama süresinde klinik olarak anlamlı artışa neden olan risk faktörlerini artırmadığı bildirilmiştir.⁵ Ayrıca, EFSA tarafından, günde 5 g EPA+DHA takviyesi alımının, kanama atakları, glikoz düzeylerinin bozulmuş düzenlenmesi veya bozulmuş bağışıklık fonksiyonu gibi olumsuz etki riskini artırmadığı bildirilmiştir.²³ Yapılan bir çalışmada, altı ay boyunca günde 7,5 g'a kadar omega 3 yağ

asitleri ile tedavi edilen yetişkinlerin, tedaviyi iyi tolere ettikleri bildirilmiştir.²⁶ Ancak, hastalara omega 3 yağ asitleri ile ilişkili gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek için bu kapsülleri öğünlerle birlikte almaları önerilmektedir.⁵

Güvenlikle ilgili bir diğer husus, balık ve deniz ürünlerinin metil cıva, poliklorlu bifeniller (PCB'ler) ve diğer çevre kirleticileri ile olası kontaminasyonudur. Ancak, reçetesiz satılan balık yağı takviyelerinin çoğunun oldukça saflaştırılmış olduğu ve FDA tarafından PCB'ler için belirlenen sınırı aşamayacağı bildirilmiştir. Yine de tüm ilaçlarda olduğu gibi, hastalara omega 3 yağ asidi ile ilişkili olası yan etkiler bildirilmeli ve deniz ürünlerine alerjisi olan hastalar yakından izlenmelidir.⁵

Majör Depresif Bozukluk (MDB)

MDB, dünya çapında yaklaşık 280 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur.²⁷ Son derece yaygın olan bu durum, 'psikopatolojinin soğuk algınlığı' olarak adlandırılmaktadır. Neredeyse her birey hayatının bir döneminde bu bozukluğa ait semptomlar yaşamaktadır. Depresyon, derin üzüntü, suçluluk, değersiz hissetme, insanlardan uzaklaşma ve uyku, iştah, cinsel istek veya olağan aktivitelere ilgi kaybı ile ortaya çıkan bir ruh hali bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.²⁸ MDB'nin etiyolojisi henüz tamamen açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin eksikliği veya hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin disfonksiyonunun MDB gelişimine neden

olabileceği düşünülmektedir. Glukokortikoidler gibi HPA hormonlarının sürekli artışı, nöral atrofiye yol açarak hipokampüste nörogenezi inhibe edebilir ve bilişsel bozukluklara neden olabilir.^{29, 30}

Majör Depresif Bozuklukta Omega 3 Yağ Asidi Düzeyleri

MDB'de, EPA ve DHA düzeylerinde önemli düşüşler gözlemlenmekte olup en büyük anormallikler eritrosit membranındaki omega-3 yağ asitlerinin düşük seviyelerinden kaynaklanmaktadır.³¹ MDB'si olan yetişkin hastaların eritrosit membran veya plazma fosfolipid EPA ve DHA düzeyleri önemli ölçüde daha düşük olmaktadır. Yağ asidi kompozisyonlarına ilişkin 14 kesitsel çalışmanın meta-analizinde MDB'li hastaların EPA ve DHA seviyelerinde önemli bir düşüş tespit edilmesine rağmen, araşidonik asit (AA) seviyelerinde böyle bir düşüş bulunmamıştır.³² Kronik olarak ve MDB sırasında azalan EPA konsantrasyonları ve eritrosit membranlarındaki yüksek AA/EPA oranları hafif bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir.³³ Mamalakis ve arkadaşları (2002) tarafından 247 sağlıklı yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, orta düzeyde depresyonu olan hastaların yağ dokusunda depresyonu olmayan hastalara kıyasla daha düşük DHA düzeyleri olduğu saptanmıştır.³⁴

Genç majör depresyon hastalarında eritrosit EPA+DHA bileşiminin $\leq 4\%$ olması oldukça yaygındır.³⁵ Bu nedenle eritrosit veya kan EPA+DHA bileşiminin $\leq 4\%$ olması düzeltici müdahale gerektiren bir 'eksiklik' olarak kabul

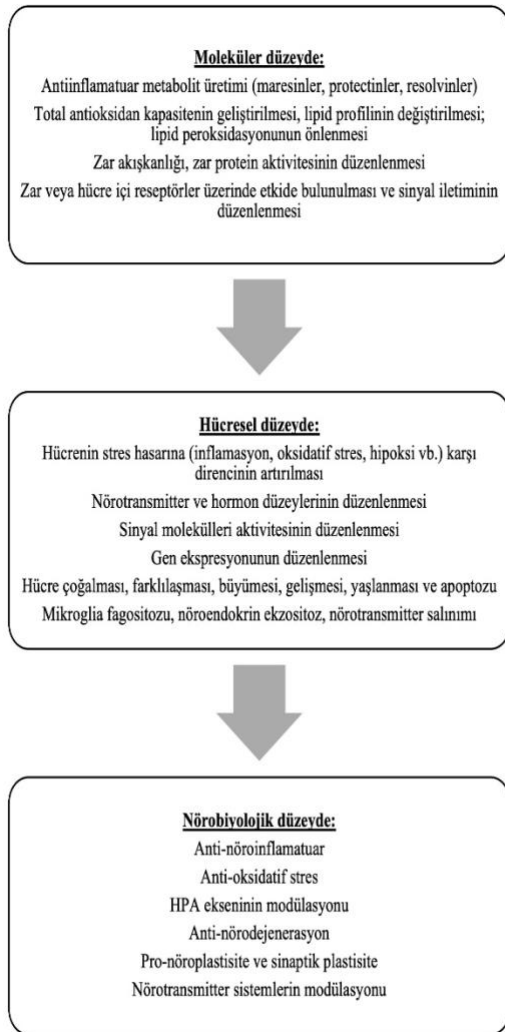
edilmektedir.⁵ Majör depresyon hastalarında karşılaşılan düşük eritrosit EPA+DHA düzeyleri, trigliseritlerin ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar moleküllerin serum düzeylerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.^{36, 37}

Majör Depresif Bozuklukta Omega 3 Yağ Asitlerinin Etki Mekanizmaları

Depresyondan muzdarip bireylerin omega-3 yağ asidi düzeylerinde azalma, fosfolipitler ve kolesterol esterlerindeki omega-6/omega-3 oranında ise artış gözlenmektedir. Hücre zarlarındaki düşük omega-3 yağ asidi düzeyleri, nöronal işlevleri olumsuz etkileyebilir ve depresyon riskini artırabilir.⁶ Depresyon gelişiminde rol oynayan faktörler tam olarak anlaşılmamış olsa da, depresyonun interlekin (IL) 6, serotonin eksikliği ve glukokortikoid direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.³⁸ Dokularda reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonunun antioksidan kapasiteden yüksek olması durumunda ortaya çıkan oksidatif stres, depresyon gibi ciddi psikiyatrik bozuklukların patolojik sürecine katkıda bulunan önemli bir faktördür.³⁹ Majör depresyon genellikle artmış inflamatuvar biyobelirteç ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir.⁴⁰ İnterferon α (IFN- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin ekzojen uygulanması depresyonu tetiklemektedir.⁴¹ Sonuç olarak, omega 3 yağ asitlerinin hücresel yapıyı korumadaki önemi ve antiinflamatuvar etkileri açıktır.⁴² EPA, araşidonik asitten proinflamatuvar eikosanoidlerin sentezini baskılamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, EPA ve DHA depresyonla bağlantılı olan IFN- γ , tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-

2 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi azaltıp salgılanmasını engelleyerek inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir.^{13, 42-44} EPA ve DHA'nın siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleri (D ve E serisi resolvinler) de antiinflamatuvar etkilere sahiptir.³⁸

Şekil 1. Omega 3 Yağ Asitlerinin Moleküler, Hücresel ve Nörobiyolojik Düzeydeki Etkileri (54)



Şekil 1, omega 3 yağ asitlerinin merkezi sinir sistemi üzerindeki moleküler, hücresel ve nörobiyolojik düzeydeki potansiyel antidepresan etki mekanizmalarını göstermektedir.⁴⁵ Tablo 2, omega 3 yağ asidi takviyelerinin MDB üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaları özetlemektedir.

Tablo 2. Omega 3 Yağ Asidi Takviyesinin Majör Depresif Bozukluk Üzerindeki Etkilerine İlişkin Çalışmalar (Makalenin Sonunda Yer almaktadır)

SONUÇ

Omega-3 yağ asitlerinin, özellikle EPA ve DHA'nın, antinöroinflamatuvar etkileri, nöroplastisiteyi koruyucu özellikleri ve nörotransmitter modülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla antidepresan özellikler gösterebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, omega-3 yağ asidi takviyelerinin depresyon üzerindeki etkisine ilişkin yapılan bazı çalışmalarda, depresif semptomlarda anlamlı iyileşmeler bildirilirken, diğerlerinde herhangi bir fayda sağlamadığı öne sürülmüştür. Bu tutarsızlıklar, omega-3 yağ asitlerinin günlük dozu, takviye kullanım süresi, EPA:DHA oranı ve içerdiği diğer aktif maddeler (örneğin E vitamini) gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, eşlik eden antidepresan kullanımı veya psikoterapi gibi tedavi yöntemleri, depresyon şiddetindeki farklılıklar ve depresyon semptomlarının ölçülmesinde kullanılan ölçeklerin çeşitliliği de çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, eşlik eden hastalıklar ve beslenme durumu gibi bireysel farklılıklar da çalışma sonuçlarındaki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Omega-3 yağ asitlerinin depresyon tedavisindeki tek başına etkinliği konusunda belirsizlikler bulunsun da, bu takviyeler düşük yan etki riski nedeniyle genel olarak güvenli kabul edilmektedir. Bu nedenle, standart antidepresan tedavisine ek olarak kullanıldıklarında faydalı etkileri olabileceği

düşünülmektedir. Ümit verici bulgulara rağmen, bu alanda daha geniş örneklem grupları ve tutarlı çalışma tasarımlarıyla yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu araştırma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Fikir/kavramsallaştırma: M.P

Tasarım: MP

Literatür Taraması: MP, ND

Makalenin Yazımı: MP, ND

Eleştirel İnceleme: MP

KAYNAKÇA

1. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic West Coast Eskimos. *Acta Med Scand*. 1972;192(1-2):85-94. doi: 10.1111/j.0954-6820.1972.tb04782.x.
2. Chiu C, Huang S, Su K, Lu M, Huang M, Chen C, et al. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(2):99-103. doi: 10.1016/s0924-977x(02)00130-x.
3. Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):107-13. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.07.005.
4. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J*. 2015;29(6):2207-22. doi: 10.1096/fj.14-268342.
5. McNamara RK. Role of omega-3 fatty acids in the etiology, treatment, and prevention of depression: current status and future directions. *J Nutr Intermed Metab*. 2016;5:96-106. doi: 10.1016/j.jnim.2016.04.004.
6. 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(3):132-41. doi: 10.1016/j.imr.2015.07.003.
7. Sontrop J, Campbell MK. ω -3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med*. 2006;42(1):4-13. doi: 10.1016/j.ypmed.2005.11.005.
8. Kang J, Gleason E. Omega-3 fatty acids and hippocampal neurogenesis in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(4):460-5. doi: 10.2174/1871527311312040004.
9. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(1):64-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.022.
10. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013:695925. doi: 10.1155/2013/695925.
11. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):27-53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1.
12. Parletta N, Milte CM, Meyer BJ. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):725-43. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.01.002.
13. 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(1):212-3. doi: 10.1080/10408398.2013.876959.
14. Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2004;55(9):891-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.01.021.
15. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008;178(2):177-80. doi: 10.1503/cmaj.071356.
16. Saini RK, Prasad P, Sreedhar RV, Akhilender Naidu K, Shang X, Keum Y. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs): emerging plant and microbial sources, oxidative stability, bioavailability, and health benefits—a review. *Antioxidants*. 2021;10(10):1627. doi: 10.3390/antiox10101627.
17. Konukoğlu D. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri. *Türk Aile Hek Derg*. 2008; 12(3):121-9. doi:10.2399/tahd.08.121.
18. Ahmad SO, Park J, Radel JD, Levant B. Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: A stereological study. *Neurosci Lett*. 2008;438(3):303-7. doi: 10.1016/j.neulet.2008.04.073.
19. McNamara RK, Liu Y, Jandacek R, Rider T, Tso P. The aging human orbitofrontal cortex: Decreasing polyunsaturated fatty acid composition and associated increases in lipogenic gene expression and stearoyl-CoA desaturase activity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78(4-5):293-304. doi: 10.1016/j.plefa.2008.04.001.

20. Chen CT, Domenichiello AF, Trépanier M, Liu Z, Masoodi M, Bazinet RP. The low levels of eicosapentaenoic acid in rat brain phospholipids are maintained via multiple redundant mechanisms. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2410-22. doi: 10.1194/jlr.M038505.
21. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC. α -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(2-3):85-91. doi: 10.1016/j.plefa.2009.01.004.
22. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services. Omega-3 fatty acids; 2023 Feb 15 (cited 2023 Feb 20). Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>
23. Guu T, 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(5):263-73. doi: 10.1159/000502652.
24. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J.* 2012;10(7):2815. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2815
25. U.S. Food and Drug Administration. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and reduction of blood pressure in the general population. [Internet] Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2019 [Erişim tarihi: 10.11.2024]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/qualified-health-claims-letters-enforcement-discretion>
26. Yee LD, Lester JL, Cole RM, Richardson JR, Hsu JC, Li Y, et al. ω -3 Fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1185-94. doi: 10.3945/ajcn.2009.29036.
27. Kim KY, Shin KY, Chang K. Potential inflammatory biomarkers for major depressive disorder related to suicidal behaviors: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):13907. doi: 10.3390/ijms241813907.
28. Gerrig JR, Zimbardo PG. *Psychology life*. 19th ed. New Jersey: Pearson Education; 2010. p. 454-5.
29. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected?. *Neurochem Res.* 2007;32(10):1749-56. doi: 10.1007/s11064-007-9385-y.
30. Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanese E, et al. Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacol.* 2013;38(5):872-83. doi: 10.1038/npp.2012.253.
31. Su K, Huang S, Chiu C, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(4):267-71. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00032-4.
32. Lin P, Huang S, Su K. A Meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68(2):140-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.018.
33. Chiu C, Frangou S, Chang C, Chiu W, Liu H, Sun I, et al. Associations between n-3 PUFA concentrations and cognitive function after recovery from late-life depression. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):420-7. doi: 10.3945/ajcn.111.015784.
34. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;67(5):311-8. doi: 10.1054/plef.2002.0435.
35. McNamara RK, Strimpfel J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Welge JA, et al. Detection and treatment of long-chain omega-3 fatty acid deficiency in adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder. *PharmaNutrition.* 2014;2(2):38-46. doi: 10.1016/j.phanu.2014.02.002.
36. Baek D, Park Y. Association between erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with and without depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(5):291-6. doi: 10.1016/j.plefa.2013.09.008.
37. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D, et al. Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low omega-3 index. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(09):1242-7. doi: 10.4088/JCP.09m05895blu.
38. Lotrich FE, Sears B, McNamara RK. Elevated ratio of arachidonic acid to long-chain omega-3 fatty acids predicts depression development following interferon-alpha treatment: relationship with interleukin-6. *Brain Behav Immun.* 2013;31:48-53. doi: 10.1016/j.bbi.2012.08.007.

39. Duffy SL, Lagopoulos J, Cockayne N, Lewis SJ, Hickie IB, Hermens DF, et al. The effect of 12-wk ω -3 fatty acid supplementation on in vivo thalamus glutathione concentration in patients "at risk" for major depression. *Nutrition*. 2015;31(10):1247-54. doi: 10.1016/j.nut.2015.04.019.
40. Scapagnini G, Davinelli S, Drago F, De Lorenzo A, Oriani G. Antioxidants as antidepressants: fact or fiction? *CNS Drugs*. 2012;26(6):477-90. doi: 10.2165/11633190-000000000-00000.
41. Yoshikawa E, Nishi D, Matsuoka Y. Fish consumption and resilience to depression in Japanese company workers: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2015;14(1):51. doi: 10.1186/s12944-015-0048-8.
42. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1577-84. doi: 10.4088/JCP.10m06634.
43. Hegarty B, Parker G. Fish oil as a management component for mood disorders – an evolving signal. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):33-40. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835ab4a7.
44. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):769-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.008.
45. Zhou L, Xiong J, Chai Y, Huang L, Tang Z, Zhang X, et al. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Front Psychiatry*. 2022;13:933704. doi: 10.3389/fpsy.2022.933704.
46. Grenyer BF, Crowe T, Meyer B, Owen AJ, Grigoris-Deane EM, Caputi P, et al. Fish oil supplementation in the treatment of major depression: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1393-6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.004.
47. Freeman MP, Davis M, Sinha P, Wisner KL, Hibbeln JR, Gelenberg AJ. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2008;110(1-2):142-8. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.228.
48. Rees A, Austin M, Parker GB. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(3):199-205. doi: 10.1080/00048670701827267.
49. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D, Hayward RC, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2008;99(2):421-31. doi: 10.1017/S0007114507801097
50. Su K, Huang S, Chiu T, Huang K, Huang C, Chang H, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):644-51. doi: 10.4088/jcp.v69n0418.
51. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin M, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):641-51. doi: 10.3945/ajcn.2008.26749.
52. 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(1):55-64. doi: 10.1080/07315724.2010.10719817.
53. 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(8):539-49. doi: 10.1007/s00406-011-0191-9.
54. Lépérance F, Frasare-Smith N, St-André E, Turecki G, Lépérance P, Wisniewski SR. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):1054-62. doi: 10.4088/JCP.10m05966blu.
55. Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):61-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f3b5f.
56. Krawczyk K, Rybakowski J. Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression. *Psychiatr Pol*. 2012;46(4):585-98.
57. 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. doi: 10.1186/1475-2891-11-82.

58. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA+DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012;107(11):1682-93. doi: 10.1017/S0007114511004788.
59. Meyer BJ, Grenyer BFS, Crowe T, Owen AJ, Grigoris-Deane EM, Howe PRC. Improvement of major depression is associated with increased erythrocyte DHA. *Lipids*. 2013;48(9):863-8. doi: 10.1007/s11745-013-3801-7.
60. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi S. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(7):636-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.003.
61. Gharekhani A, Khatami M, Dashti-Khavidaki S, Razeghi E, Noorbala A, Hashemi-Nazari S, et al. The effect of omega-3 fatty acids on depressive symptoms and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):655-65. doi: 10.1007/s00228-014-1666-1.
62. Ginty AT, Conklin SM. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomatology among young adults with depression: a preliminary randomized and placebo controlled trial. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):485-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.072.
63. Park Y, Park Y, Kim SH, Oh DH, Park Y. Supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial in Korea. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):141-8. doi: 10.1159/000377640.
64. Khajehnasiri F, Akhondzadeh S, Mortazavi SB, Allameh A, Sotoudeh G, Khavanin A, et al. Are supplementation of omega-3 and ascorbic acid effective in reducing oxidative stress and depression among depressed shift workers?. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85(5-6):299-310. doi: 10.1024/0300-9831/a000249.
65. Mischoulon D, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkadee BL, Fehling K, Martinson MA, et al. A double-blind, randomized controlled clinical trial comparing eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid for depression. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(1):54-61. doi: 10.4088/JCP.14m08986.
66. Ravi S, Khalili H, Abbasian L, Arbabi M, Ghaeli P. Effect of Omega-3 fatty acids on depressive symptoms in HIV-positive individuals. *Ann Pharmacother*. 2016;50(10):797-807. doi: 10.1177/1060028016656017.
67. Mazereeuw G, Herrmann N, Oh PI, Ma DW, Wang CT, Kiss A, et al. Omega-3 fatty acids, depressive symptoms, and cognitive performance in patients with coronary artery disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):436-44. doi: 10.1097/JCP.0000000000000565.
68. 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(1):e0147195. doi: 10.1371/journal.pone.0147195.
69. Farshbaf-Khalili A, Mohammad-Alizadeh S, Farshbaf-Khalili A, Mohammadi F, Ostadrahimi A. Fish-Oil supplementation and maternal mental health: a triple-blind, randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19(1):e36237. doi: 10.5812/ircmj.36237.
70. 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 Psychiatr Res*. 2018;107:48-56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.016.
71. Keshavarz SA, Mostafavi S, 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. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.03.001.
72. Jiang W, Whellan DJ, Adams KF, Babyak MA, Boyle SH, Wilson JL, et al. Long-chain omega-3 fatty acid supplements in depressed heart failure patients. *JACC Heart Fail*. 2018;6(10):833-43. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.011.
73. 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 Psychiatr Res*. 2018;102:72-80. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.03.015.
74. Su K, Yang H, Chang JP, Shih Y, Guu T, 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;80:227-33. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.020.
75. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. A randomized placebo-controlled trial of omega-3 and sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):19m12742. doi: 10.4088/JCP.19m12742.

76. 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. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.039.
77. El Baz AH, El Wakeel LM, El-Shafie TM, Zaki, MA. The effect of eicosapentanoic acid administration on inflammatory markers and clinical outcome of patients with major depression: A pilot study. *J Food Nutr Res.* 2019;7(12):815-20.
78. Chang JP, Chang S, Yang H, Chen H, Chien Y, Yang B, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular diseases comorbid major depressive disorder – Results from a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2020;85:14-20. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.012.
79. Moghaddam MA, Farid M, Natanzi MM, Khodaii Z, Badrfam R, Zandifar A. Omega-3 as an adjunctive therapy of sertraline and venlafaxine substantially improves symptoms of major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr. Psychopharmacol.* 2021;10(3):244-50. doi: 10.2174/2211556010666210712185437.
80. Yang R, Wang L, Jin K, Cao S, Wu C, Guo J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation alleviate anxiety rather than depressive symptoms among first-diagnosed, drug-naïve major depressive disorder patients: a randomized clinical trial. *Front Nutr.* 2022;9:876152. doi: 10.3389/fnut.2022.876152.
81. Mehdi S, Manohar K, Shariff A, Kinattingal N, Wani SUD, Alshehri S, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in the treatment of depression: an observational study. *J Pers Med.* 2023;13(2):224. doi: 10.3390/jpm13020224.
82. Mac Giollabhui N, Mischoulon D, Dunlop BW, Kinkead B, Schettler PJ, Liu RT, et al. Individuals with depression exhibiting a pro-inflammatory phenotype receiving omega-3 polyunsaturated fatty acids experience improved motivation-related cognitive function: preliminary results from a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun Health.* 2023;32:100666. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100666.

Tablo 2. Omega 3 Yağ Asidi Takviyesinin Majör Depresif Bozukluk Üzerindeki Etkilerine İlişkin Çalışmalar

	Omega 3 Yağ Asidi Takviyesinin Günlük Alım Miktarı	Omega 3 yağ Asidi Takviyesinin Alım Süresi	Hasta Sayısı	Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	Sonuçlar
Grenyer ve arkadaşları (2007) ⁴⁶	Müdahale grubu (40): EPA (0.6 g/gün) + DHA (2.2 g/gün) + E vitamini (80 mg/gün) Kontrol grubu (43): Zeytinyağı	16 hafta	18-75 yaş aralığında majör depresyonu olan 83 hasta	Antidepresan	16 hafta sonunda her iki grubun HDRS ile ölçülen depresyon şiddetinde azalma gözlemlenmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
Freeman ve arkadaşları (2008) ⁴⁷	Müdahale grubu (28): EPA (1.1 g/gün) + DHA (0.8 g/gün) Kontrol grubu (23): Mısır yağı + %1 balık yağı	8 hafta	Hamilelik sırasında majör depresyon yaşayan 51 kadın	Psikoterapi	8 hafta sonunda her iki grubun EPDS ve HDRS ile değerlendirilen depresyon semptomlarında azalma gözlemlenmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
Rees ve arkadaşları (2008) ⁴⁸	Müdahale grubu (13): EPA (0.4 g/gün) + DHA (1.6 g/gün) Kontrol grubu (13): Sunola yağı	6 hafta	Hamilelik sırasında MDB'si olan 26 kadın	X	6 hafta sonunda hem müdahale hem de plasebo grubunun, EPDS, HDRS ve MADRS ile ölçülen depresyon şiddetinde iyileşmeler gözlemlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
Rogers ve arkadaşları (2008) ⁴⁹	Müdahale grubu (96): EPA (0.63 g/gün) + DHA (0.85 g/gün) Kontrol grubu (94): Zeytinyağı	12 hafta	Tedavi edilmemiş hafif ile orta şiddette depresyonu olan 190 hasta	X	12 hafta sonunda DASS ve BDI ile değerlendirilen depresif ruh hali açısından tedavi ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Su ve arkadaşları (2008) ⁵⁰	EPA (2.2 g/gün) + DHA (1.2 g/gün)	8 hafta	Hamilelik sırasında MDB'si olan 24 kadın	X	Omega-3 takviyesi alan grubun HDRS, EPDS ve BDI puanlarıyla değerlendirilen depresyon şiddetinin plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir.
Lucas ve arkadaşları (2009) ⁵¹	Müdahale grubu (59): Etil EPA (1.05 g/gün) + Etil DHA (0.15 g/gün) Kontrol grubu (61): Ayçiçek yağı	8 hafta	Orta ile şiddetli psikolojik sıkıntı yaşayan 120 kadın	X	Başlangıçta MDE tanısı olmayan kadınlarda, müdahale grubunun plaseboya kıyasla PGWB ile değerlendirilen psikolojik sıkıntı ve HSCLD ve HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda anlamlı iyileşmeler gösterdiği bulunmuştur. Ancak MDE tanısı olan kadınlarda bu farkın gözlemlenmediği belirlenmiştir.
Rondanelli ve arkadaşları (2010) ⁵²	Müdahale grubu (22): EPA (1.67 g/gün) + DHA (0.83 g/gün) Kontrol grubu (24): Parafin yağı	8 hafta	66 yaş ve üzeri 46 kadın	X	Omega-3 grubunda, plasebo grubuna kıyasla GDS ile ölçülen depresif semptomlarda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.
Tajalizadekhoob ve arkadaşları (2011) ⁵³	Müdahale grubu (33): 1 g/gün balık yağı (180 mg/gün EPA + 120 mg/gün DHA) Kontrol grubu (33): Hindistan cevizi yağı	24 hafta	65 yaş ve üzeri hafif ile orta şiddette depresyonu olan 66 katılımcı	Antidepresan	Her iki grubun GDS puanı ile değerlendirilen depresyon şiddeti arasında anlamlı fark bulunmuş ve omega 3 PUFA'larla tedavinin depresyon tedavisinde klinik olarak daha etkili olduğu görülmüştür.
Lespérance ve arkadaşları (2011) ⁵⁴	Müdahale grubu (218): 1050 mg/gün EPA + 150 mg/gün DHA), Kontrol grubu (214): %2 balık yağı içeren ayçiçek yağı	8 hafta	MDB'si olan 432 yetişkin ayakta tedavi hastası	Antidepresan	Omega-3 takviyesinin, depresif semptomları azaltmada plaseboya kıyasla üstünlük sağladığına dair bir eğilim gözlenmiştir. Özellikle, komorbid anksiyete bozuklukları bulunmayan hastalarda omega-3 takviyesinin plasebodan daha etkili olduğu belirlenmiştir.
Gertsik ve	Müdahale grubu (21):	8 hafta	42 katılımcı	Sitalopram (20	8 hafta sonunda omega 3 + Sitalopram tedavisinin, HDRS ile ölçülen

arkadaşları (2012) ⁵⁵	EPA (900 mg/gün) + DHA (200 mg/gün) + diğer n-3 yağ asitleri (100 mg/gün) Kontrol grubu (21): 2000 mg/gün zeytinyağı			mg/gün)	depresif semptomları azaltmada yalnızca Sitalopram tedavisinden daha etkili olduğu bulunmuştur.
Krawczyk (2012) ⁵⁶	EPA (2.2 g/gün) + DHA (0.7 g/gün) + vitamin E (40 mg/gün, antioksidan olarak)	4 hafta	Tedaviye dirençli ciddi atakları olan 21 hasta	Venlafaksin (300 mg/gün) Paroksetin (60 mg/gün)	Standart antidepresan tedavisine 4 hafta boyunca omega-3 takviyesi eklenmesi sonucunda, HDRS ile ölçülen depresyon semptomlarının şiddetinde azalma olduğu bulunmuştur.
Rizzo ve arkadaşları (2012) ⁵⁷	Müdahale grubu (22): n-3 yağ asidi (2.5 g/gün, EPA:DHA 2:1) Kontrol grubu (24): Parafin yağı	8 hafta	66 yaş ve üzeri 46 kadın	Bilinmiyor	8 haftalık omega-3 takviyesi sonrasında, GDS ile ölçülen depresyon semptomlarının şiddetinde ve eritrosit membran fosfolipitlerindeki araşidonik asit/EPA oranında azalma olduğu bulunmuştur.
Sinn ve arkadaşları (2012) ⁵⁸	Müdahale grubu (17): EPA'dan zengin yağ (1.67 g/gün EPA + 0.16 g/gün DHA) Müdahale grubu (18): DHA'dan zengin yağ (1.55 g/gün DHA + 0.4 g/gün EPA) Kontrol grubu (15) Linoleik asit (2,2	6 ay	65 yaş ve üzeri orta düzeyde bilişsel bozukluğu olan 50 birey	Bilinmiyor	EPA ve DHA açısından zengin yağların 6 ay boyunca kullanımı sonucunda GDS ile değerlendirilen depresif semptomlarda azalma olduğu bulunmuştur.

g/gün)					
Meyer ve arkadaşları (2013) ⁵⁹	Müdahale grubu (32): EPA (0.6 g/gün) + DHA (2 g/gün)+ vitamin E (10 mg/gün) Kontrol grubu (28): Zeytinyağı	16 hafta	60 katılımcı	Psikoterapi	16 haftanın sonunda, eritrosit DHA seviyelerinde artış ve depresyon şiddeti ile eritrosit DHA seviyelerindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.
Mozaffari-Khosravi ve arkadaşları (2013) ⁶⁰	Müdahale grubu (21): EPA (1 g/gün) Müdahale grubu (20): DHA (1 g/gün) Kontrol grubu (21)	12 hafta	Hafif ile orta derecede depresyonu olan 81 hasta	Antidepresan	12 hafta sonunda, EPA takviyesi alan grubun HDRS ile ölçülen depresyon şiddetinin, DHA takviyesi alan gruba ve plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. EPA takviyesi alan hastalardan altısı tedaviye yanıt verirken, DHA ve plasebo gruplarında hiçbir hasta tedaviye yanıt vermemiştir.
Gharekhani ve arkadaşları (2014) ⁶¹	Müdahale grubu (25): EPA (1080 mg/day) + DHA (720 mg/day) Kontrol grubu (20): Parafin yağı	4 ay	45 katılımcı	X	Omega-3 takviyesi alan grubun, BDI ile ölçülen depresif semptomlarının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.
Duffy ve arkadaşları (2015) ³⁹	Müdahale grubu: EPA (1.2 g/gün) + DHA (800 mg/gün) Kontrol grubu: 4 g/gün parafin yağı	12 hafta	51 yaşlı hasta	X	Kontrol grubunun talamusunda 12 hafta sonunda GSH/kreatin oranında artış gözlenmiştir. Bu artış, depresif semptomlardaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (Bu nedenle, omega-3 yağ asitlerinin oksidatif stres mekanizmasını zayıflatarak depresyonun önlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir).
Ginty ve arkadaşları (2015) ⁶²	Müdahale grubu (12): EPA (1 g/gün) + DHA (400 mg/gün) kontrol grubu (9): Mısır yağı	21 gün	18-21 yaş aralığında depresif semptomları olan 21 genç yetişkin	X	Omega-3 takviyesi alan grubun BDI ile değerlendirilen depresif semptomatolojisinde zamanla anlamlı bir azalma görülürken, plasebo grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Park ve arkadaşları (2015) ⁶³	Müdahale grubu (18): EPA (3420 mg/gün + DHA (1800 mg/gün) Kontrol grubu (17): Aspir yağı	12 hafta	35 katılımcı	Antidepresan	Omega-3 takviyesi sonrasında, eritrositlerdeki omega-3 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı, omega-6 seviyelerinin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Omega-3 takviyesi alan grubun CGI-I puanlarında, plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. CES-D ve HDRS ile ölçülen depresif semptomlarda omega-3 ve plasebo grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır.
Khajehnasiri ve arkadaşları (2015) ⁶⁴	Grup 1 (33): n-3 yağ asidi (2000 mg/gün) + C vitamini (500 mg/gün) Grup 2 (31): n-3 yağ asidi + C vitamini plasebo Grup 3 (30): n-3 yağ asidi plasebo + C vitamini Grup 4 (32): n-3 yağ asidi plasebo + C vitamini plasebo	2 ay	136 depresif erkek vardiyalı işçi	Bilinmiyor	BDI ile ölçülen depresyon semptomları 4 grupta da anlamlı bir şekilde azalmış ancak azalma düzeyi yalnızca omega-3 takviyesi alan grupta (Grup 2) daha fazla olmuştur.
Mischoulan ve arkadaşları (2015) ⁶⁵	Müdahale grubu EPA (1060 mg/gün) + DHA (274 mg/gün) Müdahale grubu: DHA (450 mg/gün) + EPA (90 mg/gün) Kontrol grubu: Soya fasulyesi yağı (1000 mg/gün)	8 hafta	MDB'si olan 177 hasta	Bilinmiyor	EPA veya DHA ile zenginleştirilmiş omega 3 takviyesinin, MDB tedavisinde plasebodan üstün olmadığı bulunmuştur.

Ravi ve arkadaşları (2016) ⁶⁶	Müdahale grubu (54): 2 g/gün balık yağı (720 mg/gün EPA + 480 mg/gün DHA) Kontrol grubu (56): 2 g/gün zeytinyağı	8 hafta	18-65 yaş aralığında 110 hasta	X	Omega-3 takviyesi alan grupta, plasebo grubuna kıyasla 4. ve 8. haftalarda BDI, HADS ve PHQ-9 ile değerlendirilen depresif semptomlarda anlamlı azalmalar kaydedilmiştir.
Mazereeuw ve arkadaşları (2016) ⁶⁷	Müdahale grubu (45): EPA (1,2 g/gün) + DHA (0,6 g/gün) + diğer n-3 yağ asitleri (0.1 g/gün) Kontrol grubu (47): 50:50 soya fasulyesi + mısır yağı (3 g/gün)	12 hafta	45-80 yaş aralığında 92 hasta	Antidepresan	Omega-3 takviyesi alan grupta plazma EPA ve DHA konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiş ancak HDRS veya BDI ile ölçülen depresif semptomlarda plasebo grubuna kıyasla bir azalma görülmemiştir.
Shinto ve arkadaşları (2016) ⁶⁸	Müdahale grubu (21): EPA (1,95 g/gün) + DHA (1,35 g/gün) Kontrol grubu (18): %1 balık yağı içeren soya fasulyesi yağı	3 ay	18-85 yaş aralığında tedaviye dirençli MDB'si olan 39 hasta	Antidepresan	3 ay sonunda her iki grupta da MADRS ve BDI puanlarında azalma gözlemlenmiş ancak gruplar arasında toplam puanlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
Farshbaf-Khalili ve arkadaşları (2017) ⁶⁹	Müdahale grubu (75): 1 g/gün balık yağı (120 mg/gün DHA + 180 mg/gün EPA + 400 mg/gün ALA) Kontrol grubu (75): 1 g/gün sıvı parafin	Gebeliğin 16-20. haftasından doğumdan sonraki 1 aya kadar	18-65 yaş aralığında 150 hamile kadın	X	Balık yağı takviyesi alan grupta hamilelik ve doğum sonrası dönemde EPDS ile değerlendirilen depresyon puanlarının azaldığı bulunmuştur.

Jahangard ve arkadaşları (2018) ⁷⁰	Müdahale grubu: n-3 yağ asidi kapsülü (1000 mg/gün) Kontrol grubu: Plasebo kapsülü (1000 mg/gün)	12 hafta	18-65 yaş aralığında MDB'si olan 50 ayaktan hasta	Sertralin (50- 200mg/gün	Omega 3 takviyesi alan adjuvan tedavi grubunda, plasebo grubuna kıyasla depresyon semptomlarında daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, bu grupta plasebo grubuna kıyasla, anksiyete duyarlılığı, belirsizliğe tahammülsüzlük, uyku bozuklukları, duygu düzenleme ve kontrolü ile başkalarının duygularını algılama açısından daha büyük iyileşmeler olduğu bulunmuştur.
Keshavarz ve arkadaşları (2018) ⁷¹	Müdahale grubu (32): EPA (1080 mg/gün) + DHA (720 mg/gün) Kontrol grubu (33): Plasebo kapsül	12 hafta	18-50 yaş aralığında depresyonu olan 65 kadın hasta	X	Omega-3 takviyesinin, plaseboya kıyasla depresyonu anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur.
Jiang ve arkadaşları (2018) ⁷²	Müdahale grubu (36): 2:1 EPA:DHA (2 g/gün) Müdahale grubu (36): Yüksek EPA (2 g/gün saf EPA) Kontrol grubu (36): 2 g/gün mısır yağı	12 hafta	MDB'si olan 108 hasta	Antidepresan	Omega 3 takviyesi alan gruplarda 12 hafta sonunda kırmızı kan hücresi düzeyindeki omega 3 indekslerinde artış görülmüş ancak HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda plasebo grubuna kıyasla daha büyük bir iyileşme gözlemlenmemiştir. EPA, DHA ve omega-3 indeksindeki artışlar, BDI'nın bilişsel depresif bileşenindeki iyileşme ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir.
Watanabe ve arkadaşları (2018) ⁷³	Müdahale grubu (40): EPA (1200 mg/gün) + DHA (600 mg/gün) Kontrol grubu (40): Plasebo kapsül (%47 kolza yağı, %25 soya fasulyesi yağı, %25 zeytinyağı, %3 balık	52 hafta	20-59 yaş aralığında 80 kadın hemşire	Stres yönetimi programı veya psikoeğitim	Omega-3 yağ asidi takviyesi alan grupta plasebo grubuna kıyasla, 13. haftada uykusuzluk şiddetinde, 26. haftada mutlak presentizmde ve 52. haftada depresyon şiddetinde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.

yağı)					
Su ve arkadaşları (2018) ⁷⁴	Müdahale grubu (14): EPA (3.5 g/gün) Müdahale grubu (13): DHA (1.75 g/gün) Kontrol grubu (22)	12 hafta	MDB'si olan 27 hasta ve 22 sağlıklı katılımcı	X	12 haftalık tedavi sonrası, HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda anlamlı bir azalma ve eritrositlerde EPA ve DHA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. EPA tedavisi, DHA grubuna kıyasla HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda belirgin bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.
Carney ve arkadaşları (2019) ⁷⁵	Müdahale grubu: EPA (2 g/gün) Kontrol grubu: Mısır yağı	10 hafta	MDB'si olan 144 hasta	Sertralin (50 mg/gün)	EPA takviyesi alan grup ile plasebo grubu arasında BDI ve HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda iyileşme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
Tayama ve arkadaşları (2019) ⁷⁶	Müdahale grubu (47): EPA (1064 mg/gün) + DHA (558 mg/gün) Kontrol grubu (43): Kolza yağı (705 mg/gün) + soya fasulyesi yağı (375 mg/gün) + zeytinyağı (375 mg/gün) + balık yağı (45 mg/gün)	12 hafta	Hafif ila orta şiddette depresyonu olan 90 işçi	Psikoeğitim	Her iki grupta da 12 hafta sonunda BDI skoru ile değerlendirilen depresyon şiddetinde azalma görülmüş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
El Baz ve arkadaşları (2019) ⁷⁷	Müdahale grubu (21): 2100 mg/gün n-3 yağ asidi (1350 mg/gün EPA, 600 mg/gün DHA, 150 mg/gün diğer omega 3 yağ asitleri) +	8 hafta	18-65 yaş aralığında depresyonu olan 42 hasta	Antidepresan	Müdahale grubunun HDRS ile ölçülen depresyon şiddetinde, hem başlangıç değerlerine hem de kontrol grubuna kıyasla azalma gözlemlenmiştir.

antidepresan					
Kontrol grubu (21):					
Antidepresan					
Chang ve arkadaşları (2020) ⁷⁸	Müdahale grubu (30): EPA (2 g/gün) + of DHA (1 g/gün) Kontrol grubu (29): Soya fasulyesi yağı (3 g/gün)	12 hafta	MDB'si olan 59 hasta	X	12 haftanın sonunda n-3 yağ asidi ve plasebo grupları arasında HDRS ve BDI ile ölçülen depresyon semptom şiddetindeki değişikliklerde fark bulunmamış ancak çok şiddetli MDB grubunda HDRS alt ölçek puanı ile değerlendirilen temel depresif semptomlarda plasebo grubuna kıyasla daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir.
Moghaddam ve arkadaşları (2021) ⁷⁹	Müdahale grubu (25): Sertralin (50 mg/gün) + n-3 yağ asidi (2 g/gün) Kontrol grubu (25): Sertralin (50 mg/gün) + plasebo Müdahale grubu (25): Venlafaksin (75 mg/gün) + n-3 yağ asidi (2 g/gün) Kontrol grubu (25): Venlafaksin (75 mg/gün) + plasebo	6 hafta	MDB'si olan 100 hasta	Sertralin (50 mg/gün) Venlafaksin (75 mg/gün)	Omega-3 takviyesi ile sertralin veya venlafaksin kombinasyonu alan grupların HDRS ile ölçülen depresif semptomların şiddeti, sertralin veya venlafaksin ile plasebo alan gruplara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.
Yang ve arkadaşları (2022) ⁸⁰	Müdahale grubu (36): 2,4 g/gün n-3 yağ asidi (1440 mg/gün EPA, 960 mg/gün DHA) + Venlafaksin	12 hafta	İlk kez depresyon tanısı konulan 72 ayakta tedavi gören hasta	Venlafaksin (75-225 mg/gün)	Depresyon için yanıt verenlerin oranı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, 4. haftada anksiyete için yanıt verenlerin oranı omega-3 grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olmuştur.

	(75-225 mg/gün) Kontrol grubu (36): Soya fasulyesi yağı (2,4 g/gün) + Venlafaksin (75-225 mg/gün)				
Mehdi ve arkadaşları (2023) ⁸¹	Grup 1 (55): n-3 yağ asidi takviyesi (500 mg/gün) Grup 2 (55): Essitalopram (10 mg/gün) veya Sertralin (100 mg/gün) veya Fluoksetin (20 mg/gün) Grup 3 (55): Essitalopram (10 mg/gün) veya Sertralin (100 mg/gün) veya Fluoksetin (20 mg/gün) + n-3 yağ asidi takviyesi (500 mg/gün)	2 yıl	Hafif veya orta şiddette depresyonu olan 165 hasta	Essitalopram (10 mg/gün) Sertralin (100 mg/gün) Fluoksetin (20 mg/gün)	3 grupta da, başlangıçtaki değerlere kıyasla 1., 2. ve 3. takiplerde HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda azalma görülmüştür. Kombine omega-3 ve antidepresan tedavisi alan hastalarda, yalnızca omega-3 veya yalnızca antidepresan tedavisi alan gruplara kıyasla 3. takipte HDRS ile değerlendirilen depresif semptomlarda daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir.
Mac Giollabhui ve arkadaşları (2023) ⁸²	Müdahale grubu (13): EPA (1,18 g/gün) + DHA (254 mg/gün)	12 hafta	18-80 yaşları arasında depresyonu olan 45 kişi	Bilinmiyor	4 g/gün omega-3 takviyesi alan grupta, plasebo grubuna kıyasla motivasyonel semptomlarda (örneğin, ilgi/heves, uyanıklık, enerji) iyileşme gözlemlenmiştir.

Müdahale grubu (11):

EPA (2,36 g/gün) +

DHA (508 mg/gün)

Müdahale grubu (11):

EPA (4,72 g/gün) +

DHA (1,16 g/gün)

Kontrol grubu (10):

Soya yağı (%54 n-6,

%6 n-3 yağ asidi,

EPA veya DHA yok)

***HDRS:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; **EPDS:** Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği; **MADRS:** Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; **DASS:** Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği; **BDI:** Beck Depresyon Envanteri; **MDE:** Majör Depresif Epizod; **PGWB:** Psikolojik Genel İyi oluş Endeksi; **HSCLDS:** Hopkins Belirti Kontrol Listesi Depresyon Ölçeği; **GDS:** Geriatrik Depresyon Ölçeği; **CGI-I:** Klinik Global İzlenim İyileşme Ölçeği; **CES-D:** Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği; **HADS:** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği; **PHQ-9:** Hasta Sağlık Anketi