

Beslenme nöropsikolojisi

Prof. Dr. Nevzat Tarhan



1952 yılında Amasya, Merzifon'da doğdu. 1969 yılında Kuleli Askerî Lisesini, 1975 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini bitirdi. 1982 yılında GATA'da psikiyatri uzmanı oldu. Erzincan ve Çorlu'da hastane hekimliği yaptı. 1988 yılında GATA Haydarpaşa'da yardımcı doçent, 1990 yılında doçent oldu. 1993 yılında albaylığa, 1996 yılında profesörlüğe yükseldi. 1996-1999 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesinde öğretim üyeliği ve Adli Tıp Kurumunda bilirkişilik yaptı. Halen Üsküdar Üniversitesi Kurucu Rektörlüğü ve Yönetim Üst Kurulu Başkanlığı ile NPISTANBUL Beyin Hastanesi Yönetim Kurulu Başkanlığı görevlerini yürütmektedir.

Beslenmenin psikolojik yönü, beslenme tercihlerinin ruh sağlığı üzerindeki etkileri önemli ve göz ardı edilmemesi gereken bir alan. Bağırsaklar beslenme ile doğrudan ilişkilidir ve beyindeki serotonin için fabrika gibi çalışır. Bağırsakların işlevi beyin gibi değildir ama beyin için malzeme deyim yerindeyse yakıt üretir. Beynin yanlış beslenmesinin (yani temel yakıtının sağlıklı olması ile) obezite ve ilerleyen yaşlardaki Alzheimer hastalıkları ile nedensellik bağı vardır. Beslenme tercihleri ruh sağlığımızda gerçekten etkilidir. Bu etkinin derecesini ve önemini anlamak için insanlığın ilk beslenme deneyimine beslenme psikolojisi açısından bakabiliriz. Hz. Adem'in, haz duygusunu, beslenmesini kontrol edememesiyle yasak elmayı Hz. Havva'nın elinden yemesi insanlığın ilk sınavı olarak anlatılır. Günümüzde beslenme psikolojisine "duygusal yeme" de diyoruz. Bunun arkasında duyguları kontrol edememe, yeme duygusunu yönetememe yatıyor. Biliyoruz ki insan yemek kararı verirken ve yemekle ilgili seçimlerini yaparken psikolojik etmenler çok rol oynuyor.

Türkiye, dünya obezite sıralamasında üçüncü! ABD ve Suudi Arabistan'ı takip eden Türkiye dünyada üçüncü sıradadır. Nüfusun 1/3'ü klinik olarak obez. Yani beden kitle indeksi 30'un üzerinde. Çalışmalara göre Türkiye'de kadınların %46'sı, erkeklerin ise %22'si obezite eşliğinde. Demek ki beslenme konusunda toplum olarak raydan çıkmışız, yanlış besleniyoruz. Batıdan aldığımız fastfood alışkanlıkları nedeniyle yanlış beslenmenin kurbanı oluyoruz.

Etiket okuryazarlığı olmayan reklam tuzaklarına düşüyor! Günümüz insanının beslenme seçimi sırasında paketli gıdaların etiketini okumayı bilmesi, yani etiket okuryazarı olması gerekiyor. İyi beslenme için etiketlerde yazanları okumayı bilmek gerekiyor. Etiketleri okuyamayanlar, beslenme alanında reklamların tuzağına düşer.

Bağırsak mikrobiyotasını yanlış beslenme bozdu: Bağırsaklardaki bakterilerin yüzde 80'i faydalı bakteriler. Bu faydalı bakterilere probiyotik adı veriliyor. Vücudumuzdaki pek çok vitamin, mineral, antioksidanlar, hatta "mutluluk hormonu" olarak bildiğimiz serotonin, bağırsaklarımızdaki faydalı bakteriler tarafından üretiliyor ve vücuda dağılıyor. Ama hatalı beslenme bağırsaklardaki mikrobiyotayı bozdu. Probiyotik dengesi bozuldu. Bu da serotonin üretimini bozdu. Serotonin sadece beyin için değil, uykudan iştaha, mutluluğa kadar pek çok konuda önemli.

Beynin yakıtını bağırsaklar hazırlıyor: Günümüzde özellikle depresyonla ilgili tedavide, öncelikli olarak bağırsaklardaki mikrobiyotayı düzeltiyoruz. Bağırsakların ikinci beyin olarak tanımlanması biraz abartılı olabilir ama gerçeklik payı da var. Bağırsaklar beslenme ile doğrudan ilişkili ve beyindeki serotonin için fabrika gibi çalışıyor. Eğer mikrobiyota bozulursa, bu sefer beyne yanlış yakıt gidiyor.

Depresyon, şizofreni, otizm, Alzheimer... Hepsinin yanlış beslenme ile nedensellik bağı var: Vücutta serotonin üretimindeki bozulma, Alzheimer artış sebepleri arasında sıralanıyor. Yan-

lış beslenme ile obezite ve ileri yaşlarda Alzheimer arasında ciddi bir neden sonuç ilişkisi var. Pazarlama tekniklerinden etkilenen çocuklar, küçük yaşta "ben sadece çikolatayla yaşarım" demeye başlıyor. Üniversite yaşına gelmiş bir birey hala aynı şeyi söyleyebiliyor. Buradaki çikolata ile uyuşturucu madde arasında bir fark yok. Bu durumda bireyin bunu kontrol etmesini ciddi şekilde öğrenmesi gerekiyor.

Duygusal yeme, algı körlüğüne yol açıyor! Unutulmamalı ki beslenme konusundaki yanlışların düzelmesi için duygusal yemenin düzelmesi gerekiyor. Bir de örtülü depresyon türleri var: İnsan neşeli ve canlı olabilir, depresyonda değildir ama duygusal beslenme yapıyordu, stresini yiyerek baskılamaya çalışıyordu. Canı sıkılınca meşrubat içiyordu, canı sıkılınca buzdolabına gidip bulduğu şeyleri atıyordu. Bu insanlar, sorulduğu zaman ise "Ben bir şey yemiyorum ki, su içsem yarıyor." diyorlar. Beslenme uzmanları bu durumu çözmek için "Yediklerinizi lütfen not alın mısınız?" derler. Beslenmeyle ilgilenen psikologlar da bunu yapıyor. İnsan yediğini görmüyor çünkü duygusal yeme algı körlüğü yaratıyor. Ne yediğinin, ne kadar yediğinin bile farkında değil.

Yanlış beslenme hücreyi bozuyor, erken yaşlanmaya sebep oluyor: Karbonhidrata dayalı beslenme vücuttaki oksidatif stresi çoğaltıyor, dokularda birikime yol açıyor. Damar içi sertliğine neden oluyor. Hücreler yavaşlıyor, hücre zarının geçişkenliği ve duyarlılığı zayıflıyor. Hatalı beslenme bu iletişimi de bozuyor, erken yaşlanmaya sebep oluyor.

Haz için mi yiyoruz, mutsuz olduğumuz için mi? Günümüzde özellikle obeziteye karşı sosyal bir bilinç oluştu. Obezitenin en önemli nedeni, yeme bağımlılığı. Obez bir kişi tedavi için bize geldiği zaman, öncelikle altta yatan psikolojik nedenlere bakıyoruz. Bu kişi neden yiyor? Haz almak için mi, yoksa mutsuz olduğu için mi? Genellikle görülüyor ki bu kişilerin beyinlerindeki ödül ceza sistemi bozuk. Beyin kazanç odaklı çalışıyor. Eğer sonucunda bir kazanç görürse yapması gereken işi yapıyor. Pazarlamacılar da bunu fark etmiş. İnsan kazançlı çıkacağını düşünürse kendisine sunulan ürünü alır. Beyindeki ödül ceza sistemi bozulursa, insan daha çok yemek yiyor. Bu şekildeki bağımlılık durumuna “ödül yetmezliği sendromu” da deniliyor. Obezler, tıpkı madde bağımlılığı olanlar gibi. Yemek yemezse kriz geçiriyor, onun için de zayıflayamıyorlar.

Otomatik yeme davranışı: Yaş ilerledikçe metabolizmanın ihtiyaçları değişiyor, kalori tüketimi düşüyor. Ancak beyindeki yemek yeme senaryoları aynen kalıyor. Kişi yeme konusunda düşünce katılığına sahipse zihinsel esneklik gösteremiyor ve aynen yemeye devam ediyor. Kilo alıyor. Çoğu yaşa bağlı obezitenin nedeni budur. Sağlıklı beslenme ve bilinçli yemek tercihleri yapmak küçük yaşlarda öğretilmeli. Yemek yeme konusunda denge çok önemli. Aşırı yemek de yanlış, hiç yememek de... Her ikisi de ciddi problemlere sebep olabilir. Yemek yememek bir beslenme bozukluğu ve hastalıktır. Anoreksiya ve Bulimia gibi hastalıkların kaynağı bu yeme bozukluğudur.

Teorik Temel

Kimyasal ileti nasıl çalışıyor? Ruhsal hastalıklarla beyin kimyası ilişkisi son yıllarda pek çok araştırma ile doğrulandı: Özellikle Nörotransmitter olarak bilinen kimyasal taşıyıcılar ve bu taşıyıcılara etki eden ilaç ve beslenme alışkanlıkları dikkati çekmeye başladı. Amino asit ve diğer maddelerden ilgili sinir ileticisi (nörotransmitter) sentezlenir, sonra Nörotransmitter presinaptik bölgede toplanır gelen çevresel ve zihinsel uyarılar ile Nörotransmitterler sinaps boşluğuna geçerler, daha sonra Nörotransmitter post sinaptik yani diğer hücrenin bölgedeki reseptörüne bağlanır. Böylece sinir iletimi, karşı tarafa geçer. O anlık işi biten nörotransmitter tek-

rar presinaptik bölgeye yani sağlandığı alana geri döner. İlk hücreye geri dönen nörotransmitterler MAO inhibitörleri olarak bilinen enzimler ile parçalanarak etkisizleştirilir. Daha sonra tekrar sentez başlar.

Hücre zarında, mikrotübüllerde manyetik alıcılar bulunmaktadır. Deri, eklemler, kaslar, tendonlarda bulunan reseptörlerle alınır. Buradan yol çıkan duyu sinir lifleri, toplanan duyu, çevresel (periferik) sinirlerden omuriliğe ve beyin sapına, oradan da limbik sisteme (duyu toplama merkezine) ulaştırılır. Sinirler aracılığı ile limbik sisteme ulaştırılan duyu burada değerlendirilir, lüzumsuz dış uyarılar elenir. Bu elemeyi limbik sistemin eşik tutucuları olan serotonin (5-HT) (raphe nuclei) ve norepinefrin (locus ceruleus) gerçekleştirir. Elemeden geçen duyu, beynin paryetal lobundaki duyu merkezine (gyrus post-centralis) ulaştırılır ve algılanan duyu yalnız bunlar olur. Eğer duyu toplama merkezi böyle bir ayıklama görevi gerçekleştiremezse (yani serotonin ve/veya noradrenalin azalır), fazladan gelen duyu kişinin ruh sağlığını tehlikeye atar. Özellikle ağrıların yüksek şiddetle hissedilmesine sebep olur.

Besinler reseptör duyarlılıkları üzerinde stresle ilişkilidir: Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi sinaptik aralıktaki nörotransmitterlerde görülen eksiklikler postsinaptik reseptörün az uyarılmasına yol açar. Postsinaptik reseptörlerin dış kaynaklardan aldıkları uyarı azalır, durumu dengelemek için uyarılan organların hassasiyetini ve sayısını çoğaltırlar, buna up-regulation denir. Depresyonun nedeni sadece noradrenalin ve serotonin gibi monoaminlerin yetersizliği değil; postsinaptik reseptörlerin uyarılan organların miktarındaki artış, yani aşırı duyarlılığı da olabilir. SSRI, TCAlar ve MAOI gibi antidepressif ilaçların kullanma süresi artınca, sinaps aralığındaki noradrenalin ve serotonin düzeyinde artış devam eder. Ya da Noradrenalin ve serotonin miktarı artar ve daha önce miktarı çoğalmış uyarılan kısımların hassasiyeti normale döner. Depresyonun düzelmesi, reseptör duyarlılığının normalleşmesi ile mümkündür.

Bir görüşe göre serotoninin önleyici etkisinin ortadan kalkması duygudurum bozukluklarına yol açar. Normal durumda, noradrenalini serotonin kontrol eder.

Eğer serotonin düşük düzeydeyse yani noradrenalini kontrol edemiyorsa iki şey gerçekleşir: Noradrenalin düşerse, hasta deprese olur. Aksine dopamin ve noradrenalin yüksekse, hasta manik olur. Bu hipoteze göre duyu durumumuz ve davranışlarımızın kontrolü, noradrenalin ve serotonin arasındaki bu dengeye bağlıdır. Dopamin, noradrenalin ve serotoninin sadece mutlak düzeylerinin ya da sadece reseptör sayılarının bu kontrol üzerinde doğrudan etkisi bilinmemektedir.

Bağırsaklar ve ruhsal hastalıklar: 2008'de ABD'de başlatılan 'İnsan Mikrobiyom Projesi'nin 2013'te tamamlanan ilk basamağının sonuçları mikrobiyotanın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Beslenme ve ruh sağlığı anlamlı ilişki içindedir. Bu projeye, insan bedeninin çeşitli bölgelerindeki mikrobiyotalar ve bunlara ait genetik çeşitlilik (mikrobiyom) tespit edilmeye ve mikrobiyota içindeki mikroskobik organizmaların, hastalıklardaki rolleri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Epigenetik etki, çevrenin genlerimizde yaptığı bir etkidir ve temas devam ederse kalıtsal olarak aktarılmaktadır. Epigenetiğe bazı genetikçiler genetiğin kuantumu demektedirler. Epigenetik mekanizma miyelinlenme, nöroendokrin/nörotransmitter sistemler ve mikrogliyal aktivasyon üzerinden gen ifadesini değiştirerek göstermektedir. Moleküler düzeyde oldukça dinamik ve tersinir olan bu epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nükleozomal yeniden modelleme, kromatin yeniden organizasyonu, mikroRNA ve protein kodlamayan ncRNA'nın düzenlenmesi bulunmaktadır. Diyet düzenlemesi, probiyotik, prebiyotik ve psikobiyotik kullanımıyla ruh halini değiştirebilme tartışılmaktadır.

Vücudun en uzun siniri olan vagus siniri bağırsaklarımızla beyin arasında geri bildirim yapar. Sempatik aktivasyonla metabolizma hızlanırken parasempatik (vagus) ile beyne gönderdiği sinyaller yardımıyla davranışlarda etkisi olur. Beyin, “sakinleş, rahatla” dediği zaman; kimyasal mesajı vagus üzerinde vücudumuzu rahatlatır. Vagus sinirini bağırsak mikrobiyotası da etkilemektedir. Doğum esnasında vaginal mayi ile aneden geçen ve çevreden alınan bakterilerden oluşur. Mikrobiyota bireylere özgüdür ve içeriği başta normal doğum

ya da sezaryenle doğum ve beslenme olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir.

Beyin ve Beslenme

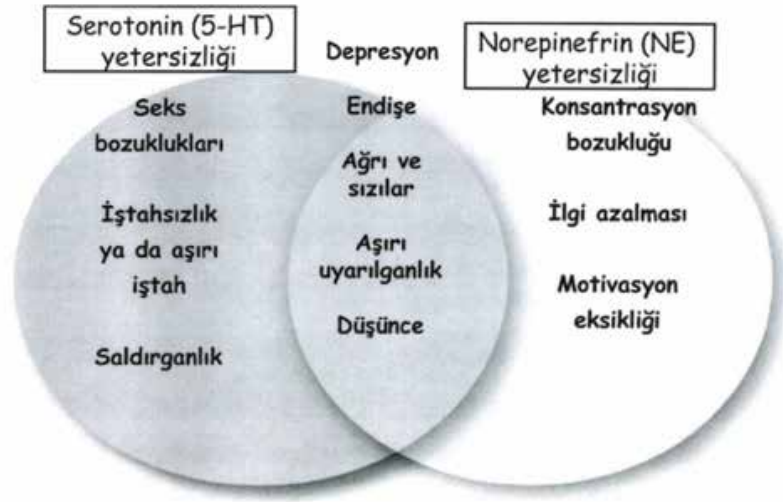
Yaklaşık 1,5 kg ağırlığında olan beyin, erişkin insanın vücut ağırlığının ortalama 40'ta birini oluşturur. Ama kan dolaşımındaki maddelerin (başta oksijen ve glikoz olmak üzere) yüzde %25'ini beyin tüketir. Bu rakam, normal dokuların 12,5 katına denktir. Beyin, ihtiyaç duyduğu gıdayı gerektiği kadar edinemezse biyokimyası değişir ve faaliyetlerinde sorun yaşanır; bu durum huzursuzluk, yorgunluk ve depresyon gibi çeşitli belirtilere sebep olur (Tablo 1).

Aminoasitler ve Beyin

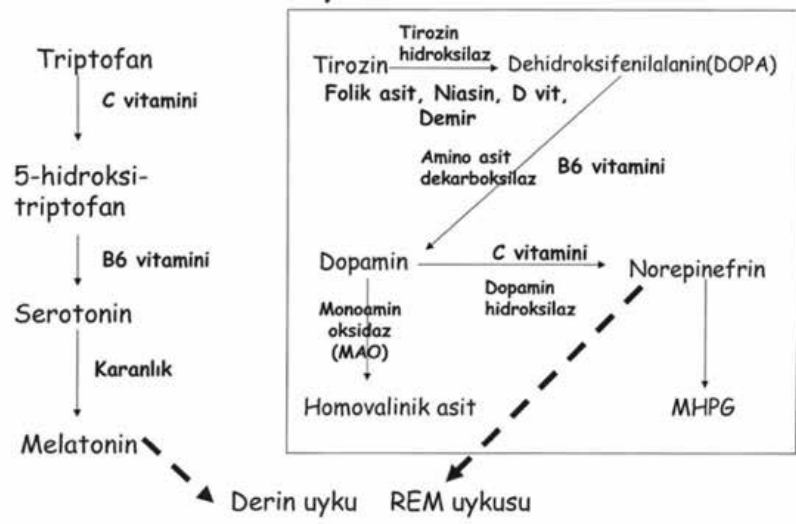
Tirozin-ruh sağlığı ilişkisi: Noradrenalinin ham maddesi tirozin'dir. Doğum kontrolü hapı kullanımı ile tirozin düzeyi düşmektedir. Oral kontraseptif hap kullanan kadınlarda depresyona daha çok rastlanmasının sebebi böyle açıklanabilir. Ancak, oral kontraseptif hap kullananların da tirozin düzeyleri düşük olabilir.

Fenilalanin ve ruh sağlığı: Fenilalanin tirozinin ve noradrenalinin temel yapı taşıdır. Yapılan analizlerde depresyon teşhisi konulmuş bazı hastalarda fenilalanin düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bir çalışmaya göre fenilalaninin (b- fenilalaninin, L- fenilalaninin ya da b ve L formunun karışımı) 40 hastanın 31'inin depresyonunu hafifletmiştir. Çift kör bir çalışmada 150-200 mg/gün gibi düşük dozlarda fenilalaninin (b ve L formunun karışımı) imipramin (antidepresif) kadar etkili bulunmuştur. Depresyon tedavisinde serotoninin ham maddesi olan 5-hidroksitriptofan da yardımcı olabilir. 100 g kabak çekirdeği 0,43 gram triptofan, 1,2 gram fenilalanin ve 1,0 gram tirozin içerir. Bu maddelerin doğrudan antidepresan etkisi açıkça ispatlanmamıştır ancak beyin kimyasına alt yapı olan maddeler olduğu bilinmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasında bir kısmı üretilmektedir. Aynı maddeler dışarıdan alınırsa mikrobiyotanın eksikliği tamamlanabilir (Tablo 2).

Nörotransmitter öncüleri: 2000 yılında Meyers, depresyon tedavisinde nörotransmitter öncüleri olan tirozin (noradrenalin, dopamin) ve triptofanın (serotoninin, 5HT) etkilerini inceleyen



Tablo 1: Beyin kimyası ruh sağlığı ilişkisi



Tablo 2: Beyin, Aminoasitler ve Ruh sağlığı ilişkisi

çalışmaları yeniden ele almıştır. Sonuçları net olmamakla birlikte, hafif-orta depresyonun tedavisinde nörotransmitter öncülerinin yararlı olabileceği söylenebilir. Tedavinin etkinliğini artırmak için tirozin ve triptofan ile vitamin ve mineralerin verilmesi de uygun olabilir.

S-adenozil metionin (SAM): S-adenozil metionin (SAM) noradrenalinin öncüsü olan dopamini artırır. Pek çok araştırma, depresyon tedavisinde S-adenozil metioninin destekleyici sonuçlar doğurduğunu sergilemiştir.

Beslenme ve stres-depresyon ilişkisi: Devamlı ve uzun süreli ağır stres, vücutta kimyasal dönüşüme yol açarak depresyona neden olabilir. Stres, interlokin-1beta ve tümör nekroze edici faktör üretimini çoğaltır. Bununla birlikte interlokin-2, MHCII ve doğal katil hücre aktivitesini azaltır. Uzun süreli ve

kontrol edilemeyen streslerde damar direnci artar ve arteriel tansiyon yükselir. Omuz, bel veya boyun kasları kasılır, fibromiyalji başlar. Mide-bağırsak spazmı, kabızlık ya da ishal gibi dışkılama bozuklukları görülür. Sindirim problemleri yaşanır. Yeme alışkanlıkları ile uyku ve iştah bozuklukları da beslenmenin önemini ortaya çıkardı. Özellikle dirençli psikiyatrik olgularda beslenme alışkanlıklarında metabolik sendrom vitamin ve mineral oligoelement taraması rutin olarak yapılmaktadır.

Beyin ve omega grubu yağ asitleri: Yapılan araştırmalardan biliyoruz ki beyin 3/4'ü yağ dokusundan oluşuyor. Yani beynimiz et değil yağ. Beynin %17'si omega3 yağ asitlerinden (dokozaheksenoik asit); %13'ü omega6 yağ asitlerinden (araşidonik asit) meydana gelir. Nöronların birbirleriyle iletişim için oluşturdukları bağlarda ya da retinadaki

özel nöron gruplarında ise dokozahekzoenoik asit kullanılır. Depresyon teşhisi konmuş hastalarda yapılan çalışmalarda omega3 yağ asitlerinin unsurları olan eikozopentenoik asit ve dokozahekzoenoik asit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Eikozopentenoik asit düzeyi ile depresyonun derecesi de ters orantılıdır. Asit düzeyi azaldıkça depresyon derecesi artmaktadır. Vücutta omega3 yetersizliği varsa, beyindeki fosfatidilserin seviyesi azalır. Bu durum da depresyona neden olur. Omega3 eksikliği durumunda serotonin ve dopamin (->noradrenalin) gibi önemli nörotransmitterin seviyeleri azalır. Omega3 eksikliğinde kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar. Böylesi bir koşulda toksik maddelerin beyin hücrelerine geçmesi kolaylaşır. Gamma-linoleik asit depresyonun temel nedenlerinden biri de yeterli prostaglandin el sentezinin olmamasıdır. Gamma-linoleik asit (GLA) ve dihomogamma linolenik asit (DGLA) prostaglandin E1'in öncül maddeleridir

Hamilelik boyunca anne, fetüse aktif dokozahekzoenoik asit transferi gerçekleştirir ve omega3 birikimi belirgin olarak azalır. Bu durum doğum sonrası depresyonu tetiklenebilmektedir. Beslenme, stres ve ruh sağlığı ilişkisinde diğer önemli besin maddeleri vitamin, mineral, oligoelementler, eser elementlerdir. İnsan ruh halini düzenleyen dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi çeşitli nörotransmitterlerin sentezi C vit, B6 vit, B2 vit, folik asit ve niasin gibi vitaminlerin mevcudiyetini gerektirir. B kompleks vitaminleri sinir sisteminin enerjisini sağlayan reaksiyonlarda koenzim görevi görür. Bütün bunlar, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla psikiyatrik tedavide direnç ve korunma yönünden ayrıca ele alınmalıdır.

Kaynaklar

Adams PB, Lavson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic Acid to Eicosapentanoic Acid Ratio in Blood Correlates Positively With Clinical Symptoms of Depression. *Lipids* 1996; 31: S157-S161.

Angst J, Woggon B, Schoepf J. The Treatment of Depression With L-5-Hydroxytryptophan versus Imipramine. Results of Two Open and One Double-Blind Study. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1977;224:175-86.

Aydın, A.: *Otizm Çözüm Var!*, Adım Adım Otizmden Korunma ve Kurtulma Rehberi Hayy Kitap, İstanbul 2015.

Beckmann H, Athen D, Olteanu M, Zimmer R. DL-Phenylalanine versus Imipramine: A Double-Blind Controlled Study. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1979;227:49-58.

Beckmann H, Strauss MA, Ludolph E. bL-Phenylalanine in Depressed Patients: An Open Study. *JNeurai Transm* 1977;41:123-34.

Bell KM, Potkin SG, Carreon D, Plon L. S-adenosylmethionine Blood Levels in Major Depression: Changes With Drug Treatment. *Açta Neurol Scand* 1994;154(suppl):15-8.

Brambilla F, Maggioni M. Blood Levels of Cytokines in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. *Açta Psychiatr Scand* 1998; 97: 309-13.

Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (SAME) as Antidepressant: Meta-analysis of Clinical Studies. *Acta Neurol Scand* 1994;154(suppl):7-14.

D'Elia G, Hanson L, Raotma H. L-tryptophan and 5-Hydroxytryptophan in the Treatment of Depression. A Review. *Açta Psychiatr Scand* 1978;57:239-52 [review].

De Vanna M, Rigamonti R. Oral S-adenosyl-L-methionine in Depression. *Curr Ther Res* 1992;52:478-85.

Eagles JM. Treatment of Depression with Pumpkin Seeds. *Br J Psychiatry* 1990;157:937-8. USBA National Nutrient Database for Standard Reference.

Edvards R, Peet M, Shay J, Horrobin b. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels in the Diet and in Red Blood Cell Membranes of Depressed Patients. *J Affect Disord* 1998;48:149-55.

Gelenberg AJ, Wojcik Jb, Growdon JH, et al. Tyrosine for the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry* 1980; 137:622-3.

Hibbeln JR, Salem N Jr. Bietary Polyunsaturated Fatty Acids and Depression: When Cholesterol Does Not Satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1-9.

Hibbeln JR. Seafood Consumption, the DHA Content of Mothers' Milk and Prevalence Rates of Postpartum Depression: A Cross-national, Ecological Analysis. *J Affect Disord*. 2002 May;69(1-3):15-29.

Horrobin DF, Manku MS. "Possible Role of Prostaglandin E1 in the Affective Disorders and in Alcoholism," *British Medical Journal*, 1980;280: 1363-1366.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. Oral S-adenosyl-methionine in Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Psychiatry* 1990;147:591-5.

Logan AC. Neurobehavioral Aspects of Omega-3 Fatty Acids: Possible Mechanisms and Therapeutic Value in Major Depression. *Altern AAed Rev* 2003;8:410-425.

Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you- An Overview of Stress, Immunity, Depression and Disease. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2001 Jul-Sep; 10(3): 153-62.

Maes M, Christophe A, belanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered n-3 Polyunsaturated Fattyacids in the Serum Phospholipids and Cholesterol Esters of Depressed Patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-291.

Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, Panerai A, Cenacchi T, Nobile P, Brambilla F. Effects of Phosphatidylserine Therapy in Geriatric Patients With Depressive Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 265-70.

Mamalakis G, Tomaritis M, Kafatos A. Bepression and Adipose Essential Polyunsaturated Fatty Acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 311-18.

Meyers S. Use of Neurotransmitter Precursors for Treatment of Depression. *Altern. Med. Rev*. 2000 Feb; 5(1): 64-71

Moller SE. Tryptophan and Tyrosine Availability and Oral Contraceptives. *Lancet* 1979;2:472, Kishimoto H, Hama Y. The Level and Diurnal Rhythm of Plasma Tryptophan and Tyrosine in Manic-Depressive Patients. *Yokohama MedBull* 1976;27:89-97.

Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, et al. Treatment Strategy in Depression. II. MAO Inhibitors in Depression Resistant to Cyclic Antidepressants: Two Controlled Crossover Studies with Tranylcypromine versus L-5- Hydroxytryptophan and Nimefensine. *Açta Psychiatr Scand* 1988;78:676-83.

Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS. L-5-HTP in Depression Resistant to Re-uptake Inhibitors. An Open Comparative Study with Tranylcypromine. *Br J Psychiatry* 1985;147:16-22.

Peet M, Horrobin DP. A Dose-ranging Study of the Effects of Ethyl-eicosapentaenoate in Patients with Ongoing Depression Despite Apparently Adequate Treatment With Standard Drugs *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):913-9.

Puri BK, Counsell SJ, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic Acid in Treatment-Resistant Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:91-92.

Raison CL, Miller AH. The Neuroimmunology of Stress and Depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001 Oct; 6(4): 277-94.

Rose bP, Cramp bG. Reduction of Plasma Tyrosine by Oral Contraceptives and Oestrogens: A Possible Consequence of Tyrosine Aminotransferase Induction. *CHn Chim Açta* 1970;29:49-53.

Sabelli HC, Fawcett J, Gustovsky F, et al. Clinical Studies on the Phenylethylamine Hypothesis of Affective Disorder: Urine and Blood Phenylacetic Acid and Phenylalanine Dietary Supplements. *JClin Psychiatry* V2&6A7:66- 70.

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of S-adenosyl-Methionine in Depressed Postmenopausal Women. *Psychother Psychosom* 1993;59:34-40.

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 Fatty Acids in Bipolar Disorder. A Preliminary Double- Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.

Tanoğlu, A. <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-bagirsak-mikrobiyotasi-davranis-ve-ruhsal-denge-uzerinde-etkili-ikinci-beyin-11-681-76884.html> (Erişim Tarihi: 15.04.2022)

Tarhan, N.: <https://www.nevzattarhan.com/prof-dr-nevzat-tarhan-bagirsaklar-beyin-icin-serotonin-fabrikasi-gibi-calisiyor.html> (Erişim Tarihi: 15.04.2022)

Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Plasma Fatty Acid Composition and Depression are Associated in the Elderly: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:40-46.

Ünal S.: *Epigenetik Düzenleme ve Nörogeleğim. Mikrobiyotasi ve Psikiyatrik Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.14-8.

Van Praag H, de Hann S. Depression Vulnerability and 5-Hydroxytryptophan Prophylaxis. *Psychiatry Res* 1980;3:75-83.

Van Praag HM, Letnus C. Monoamine Precursors in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Nutrition and the Brain*, vol. 7, RJ Vvurtman, JJ Vvurtman, eds. New York: Raven Press, 1986 [review].

Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton, et al. The Dopamine Mesocorticolimbic Pathway is Affected by Deficiency in n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 662-7.

Ziylan ZY, Bernard GC, LeFamconnier JM, Durand GA, Bourre JM. Effect of Dietary n-3 Fatty Acid Deficiency on Blood-to-brain Transfer of Sucrose, Alpha-aminoisobutyric Acid and Phenylalanine in the Rat. *Neurosci Lett* 1992; 137: 9-13.