

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**DEPRESYON HASTALARINDA BESLENMENİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMİNE EBRU HALICI YAŞAR**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

**DENİZLİ – 2024**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**DEPRESYON HASTALARINDA BESLENMENİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMİNE EBRU HALICI YAŞAR**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

**DENİZLİ – 2024**

## ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU danışmanlığında Dr. Emine Ebru HALICI YAŞAR tarafından yapılan '**Depresyonda Beslenmenin Etkisi**' başlıklı tez çalışması 02/01/2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN: Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU**

**ÜYE: Prof. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA**

**ÜYE: Doç. Dr. Bengü YÜCENS**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**  
**02/01/2024**

**Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL**

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Psikiyatri Anabilim Dalında aldığım eğitimim boyunca ilgi ve desteğini aldığım, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Doç. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU'ya, Doç. Dr. Bengü YÜCENS'e ve Öğr. Üyesi Dr. Osman Zülkif TOPAK'a eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim.

Tezimin istatistik alanındaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince destek ve anlayışlarından dolayı hemşirelerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda, her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Gökhan YAŞAR'a, tez sürecimde sabır, ilgi ve anlayışlarıyla her ihtiyacım olduğunda yanımda olan annem Serpil HALICI, babam Fethi HALICI ve kardeşim Tuğçe HALICI'ya, uzak mesafe dinlemeden tezimde büyük desteği olan sevgili arkadaşım Dr. Tahir YILDIZ'a, zor anlardaki paylaşımlarımız için eş kıdemlim Dr. Mehmet AYGÜNDÜZ'e, desteğini hiç esirgemeyen psikolog arkadaşım Çiğdem TEKKANAT ve hemşire arkadaşım Derya KORKMAZ'a, her türlü teknik konuda destek olan sevgili arkadaşım Dr. Muhammet GÜNDÜZ'e ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İçindekiler Tablosu	
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xiii</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
<b>MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK</b> .....	<b>4</b>
Tanım .....	<b>4</b>
Depresyonun şiddeti ve ölçümü .....	<b>4</b>
Tarihçe .....	<b>7</b>
Epidemiyoloji.....	<b>9</b>
Klinik Tanı.....	<b>9</b>
Oluş Nedenleri ve Biyokimyasal Süreçler.....	<b>13</b>
Depresyonda Tedavi Yaklaşımları .....	<b>33</b>
<b>AKDENİZ DİYETİ</b> .....	<b>39</b>
Tanım ve Özellikler .....	<b>39</b>
Akdeniz Diyeti Piramidi .....	<b>40</b>
Akdeniz Diyeti'nin Bileşenleri .....	<b>41</b>
Akdeniz Diyeti'nin Sağlık Üzerine Etkisi .....	<b>43</b>
Akdeniz Diyeti'nin Depresyonda Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar	<b>47</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>49</b>

<b>ÖRNEKLEM</b> .....	49
Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	49
Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	49
<b>ÇALIŞMANIN AŞAMALARI</b> .....	50
<b>VERİ TOPLAMA ARAÇLARI</b> .....	52
Sosyodemografik Veri Formu.....	52
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	53
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A).....	53
Akdeniz Diyeti'ne Bağlılık Ölçeği (MEDAS).....	54
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ).....	54
Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQoL-BREF).....	54
Yeme Tutumu Testi (YTT).....	55
Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi.....	55
<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b> .....	56
<b>BULGULAR</b> .....	57
<b>SOSYODEMOGRAFİK VERİLER</b> .....	57
<b>EK HASTALIKLAR</b> .....	61
<b>PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI</b> .....	61
<b>PSİKİYATRİK GEÇMİŞ</b> .....	62
<b>EK İLAÇ KULLANIMI</b> .....	63
<b>TAKVİYE KULLANIMI</b> .....	64
<b>ALKOL VE SİGARA KULLANIMI</b> .....	65
<b>VÜCUT ÖZELLİKLERİ</b> .....	65
<b>FİZİKSEL AKTİVİTE ALIŞKANLIKLARI</b> .....	66
<b>BESLENME ALIŞKANLIKLARI</b> .....	66
<b>DİYET TARAMA ARACI (DTA)</b> .....	68
<b>AKDENİZ DİYETİNE UYUM ÖLÇEĞİ (MEDAS)</b> .....	69
<b>HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)</b> ..	69
<b>HAMILTON ANKSİYETE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)</b> ..	70
<b>MEDAS İLE HAM-D ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ</b> .....	71
<b>MEDAS İLE HAM-A ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ</b> .....	73

<b>PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ).....</b>	<b>76</b>
<b>DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ YAŞAM KALİTE ÖLÇEĞİ – KISA FORMU (WHOQoL-BREF) .....</b>	<b>83</b>
<b>YEME TUTUM ÖLÇEĞİ (YTT).....</b>	<b>85</b>
<b>KLİNİK GÖZLEM NOTLARI: .....</b>	<b>85</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>87</b>
<b>Çalışmanın Sınırlılıkları .....</b>	<b>96</b>
<b>Çalışmanın Güçlü Yanları.....</b>	<b>97</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>98</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>101</b>
<b>EK-1: SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU .....</b>	<b>101</b>
<b>EK 2: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....</b>	<b>102</b>
<b>EK 3: HAMILTON ANSİYETE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....</b>	<b>105</b>
<b>EK-4: AKDENİZ DİYETİNE UYUM ÖLÇEĞİ (MEDAS) .....</b>	<b>107</b>
<b>EK-5: PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ.....</b>	<b>109</b>
<b>EK-6: WHOQoL-BREF-YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ-KISA FORMU</b>	<b>111</b>
<b>EK-7: YEME TUTUMU TESTİ.....</b>	<b>114</b>
<b>EK-8: DİYET TARAMA ARACI .....</b>	<b>115</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>117</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT : 5-Hidroksi Triptofan	GRH: Growth hormon
5-HTT: 5-Hidroksi Triptamin	GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
AkD :Akdeniz Diyeti	HAM-A: Hamilton Anksiyete
BDNF: Brain Derivated Nörotrofik Faktör	HAM-D: Hamilton Depresyon
BKİ: Beden Kitle İndeksi	HHA:Hipotalamo-hipofizer Adrenal
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı	HHG: Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal
CCK: Kolesistokinin	HHT: Hipotalamo-hipofizer Tiroidal
DA: Dopamin	IGF-1:İnsülin Growth Faktör
DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension	IL: İnterlökin
DAT: Dopamin Taşıyıcısı	KBB: Kan Beyin Bariyeri
DOHaD: Developmental Origins Of Health and Disease	KD: Ketojenik Diyet
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	LPS: Lipopolisakkarit
ESS: Enterik Sinir Sistemi	MAO-A: Monoamin Oksidaz-A
FMT: Fetal Mikrobiyota Transplantasyonu	MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
GABA: Gama amino butirik asit	MAPK: Mitojen aktive protein kinaz
GLP-1: Glukagon Like Peptit-1	MBB: Mikrobiyota-Bağırsak-
GR: Glukokortikoid Reseptör	



## Beyin

MDB: Major Depresif Bozukluk

MEDAS: Akdeniz Diyeti'ne Uyum Ölçeği

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NASSA: Noradrenerjik ve Seçici Serotonerjik Antidepresan

NDGİ: Noradrenalin-Dopamin Geri Alım İnhibitörü

NET: Norepinefrin Taşıyıcısı

NFKB: Nükleer Faktör Kappa B

NGF: Nörotrofik Growth Faktör

NMDA: N-metil-D-aspartat

NPY: Nöropeptit Y

NRF-2: Nörotrofik Faktör-2

O&NS: Oksidatif ve Nitrozatif Stres

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PAÜ: Pamukkale Üniversitesi

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite

## İndeksi

REM: Rapid Eye Movement

SCFA: Kısa Zincirli Yağ Asidi

SCID-5: DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SERT: Serotonin Taşıyıcısı

SNGİ: Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

SPECT: Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

SSGİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TAD: Trisiklik Antidepresan

Th17: T-helper 17 hücresi

TLR: Toll Benzeri Reseptör

TNF-A: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu

YTT: Yeme Tutumu Testi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin patogenezdaki potansiyel rolü ve depresyon için mikrobiyota hedefli tedaviler. (151) .....	27
<b>Şekil 2.</b> Beslenme alışkanlıkları depresyon riskini belirler. ....	38
<b>Şekil 3.</b> Sürdürülebilir Akdeniz Diyeti için Yeni Piramit. (272) .....	41
<b>Şekil 4.</b> Kontrol Grubunun Meslek Dağılımı .....	60
<b>Şekil 5.</b> Diyet Grubunun Meslek Dağılımı. ....	60
<b>Şekil 6.</b> Diyete Uyum ve Depresyon Arasındaki İlişki.....	73
<b>Şekil 7.</b> Diyete Uyum ve Anksiyete Arasındaki İlişki.....	73
<b>Şekil 8.</b> Öznel Uyku Kalitesi. ....	79
<b>Şekil 9.</b> Uyku Latansı.....	80
<b>Şekil 10.</b> Uyku Süresi. ....	80
<b>Şekil 11.</b> Alışılmış Uyku Etkinliği.....	81
<b>Şekil 12.</b> Uyku Bozukluğu Durumu.....	81
<b>Şekil 13.</b> Uyku İlacı Kullanımı. ....	82
<b>Şekil 14.</b> Gündüz İşlev Bozukluğu. ....	82

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Major Depresif Bozukluk DSM-V Tanı Ölçütleri.....	5
<b>Tablo 2.</b> Demografik Özellikler. ....	57
<b>Tablo 3.</b> Grupların cinsiyet dağılımı. ....	58
<b>Tablo 4.</b> Grupların Sosyo-demografik Dağılımları. ....	58
<b>Tablo 5.</b> Hasta Gruplarının Yaşadığı Bölgeler. ....	60
<b>Tablo 6.</b> Grupların Çalışma Durumlarının Dağılımı. ....	60
<b>Tablo 7.</b> Grupların Kullandığı Psikiyatrik İlaç Dağılımı.....	61
<b>Tablo 8.</b> Grupların İntihar Girişim Öyküsü. ....	62
<b>Tablo 9.</b> Ailede Psikiyatrik Hastalık Dağılımı. ....	63
<b>Tablo 10.</b> Grupların Takviye İlaç Kullanımı. ....	64
<b>Tablo 11.</b> Sigara Kullanımı. ....	65
<b>Tablo 12.</b> Grupların Beden Kitle İndeks Dağılımı. ....	65
<b>Tablo 13.</b> Grupların Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları. ....	66
<b>Tablo 14.</b> Grupların Su Tüketim Dağılımı. ....	68
<b>Tablo 15.</b> MEDAS Puanlarının Karşılaştırması. ....	69
<b>Tablo 16.</b> Grupların Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Puanları.....	70
<b>Tablo 17.</b> Grupların Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği Puanları. ....	70
<b>Tablo 18.</b> Tekrarlı Ölçümler ANOVA Ana Etkiler. ....	71
<b>Tablo 19.</b> İkili Karşılaştırmalar- Ölçek * Zaman.....	72
<b>Tablo 20.</b> Tekrarlı Ölçümler ANOVA Ana Etkiler.....	74
<b>Tablo 21.</b> Grupların Uyku Kalitesi Dağılımı.....	76
<b>Tablo 22.</b> WHOQoL-Bref Puanlarının Gruplar Arası Dağılımı.....	83

## ÖZET

### DEPRESYONDA BESLENMENİN ETKİSİ

Dr. Emine Ebru HALICI YAŞAR

Depresyon, dünya çapında yaklaşık 280 milyon insanı etkileyen, toplumumuzda oldukça yaygın olan, işlevselliği bozan, şu anda baş ağrısı ve bel ağrısından hemen sonra dünya çapında üçüncü engellilik nedeni olan ruhsal bir rahatsızlıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2030 yılına kadar dünya çapında birinci engellilik nedeni olacağı öngörülen depresyonun gittikçe daha fazla müdahale, daha uzun süre ve daha fazla antidepresan kullanımı gerektirmesi yeni yaklaşımları zorunlu kılmıştır. Bu yeni yaklaşımlardan biri olan beslenme müdahalesi de günden güne önem kazanmaktadır. Sağlıklı beslenme tarzının depresyon gibi ruhsal rahatsızlıklar üzerindeki olumlu etkisi artık bilinmektedir. Akdeniz Diyeti'nde bulunan birçok sağlıklı gıdanın depresyon riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuş ve hatta bu gıdaların depresif semptomların tedavisinde kullanılabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, Türkiye'de ilk kez randomize kontrollü bir çalışma tasarımı kullanılarak, sağlıklı beslenmenin depresyon ve eşlik eden belirtiler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu bağlamda 457 kişi değerlendirilmiş, hafif ve orta şiddetli depresyon tanısı olan 66 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. 12 hafta boyunca diyet grubuna kalifiye bir diyetisyen tarafından Akdeniz Diyeti uygulatılmış, kontrol grubuna kendi diyet düzenlerine devam etmeleri söylenmiştir. 31 kişi diyet grubu ve 28 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 59 kişi tam verilerle çalışmayı tamamlayabilmiştir. Diyet grubu klinik bir diyetisyen tarafından verilen sekiz bireysel beslenme danışmanlığı oturumuyla ve 0.-2. ve 3. ayın sonunda klinisyen tarafından yapılan görüşmelerle takip edilmiştir. Kontrol grubu ise aynı ziyaret programı ve aynı uzunluktaki sosyal destek görüşmeleriyle takip edilmiştir. 12 haftanın sonunda iki grup depresyon, anksiyete, hayat kalitesi, uyku kalitesi ve yeme tutumu açısından karşılaştırıldığında diyet grubu önemli ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar, diyet iyileştirmesinin, depresyonun tedavisinde etkili ve erişilebilir bir tedavi stratejisi sağlayabileceğini ve bunun yararlarının eşlik eden diğer ruhsal ve fiziksel hastalıkların da tedavisine kadar uzanabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, Akdeniz Diyeti, Anksiyete, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi, Yeme Tutumu.

## SUMMARY

Depression is a mental disorder that affects approximately 280 million people worldwide, is highly prevalent in our society, impairs functionality, and is currently the third leading cause of disability worldwide, right after headache and low back pain. The fact that depression, which is predicted by the World Health Organization (WHO) to be the number one cause of disability worldwide by 2030, requires more intervention, longer duration and more use of antidepressants has necessitated new approaches. Nutrition intervention, one of these new approaches, is gaining importance day by day. The positive effect of a healthy diet on mental disorders such as depression is now known. Many healthy foods in the Mediterranean Diet have been found to be inversely associated with depression risk and it has even been suggested that these foods can be used in the treatment of depressive symptoms. In this study, we investigated the effects of the Mediterranean Diet on mood in people with depression. In this context, we evaluated 457 people and included 66 people with mild to moderate depression. We had the diet group follow the Mediterranean Diet with the support of a qualified dietitian for 12 weeks, while the control group was asked to continue with their own diet. A total of 59 people, 31 in the diet group and 28 in the control group, were able to complete the study with complete data. We followed up both groups with eight individual nutritional counseling sessions delivered by a clinical dietitian and clinician-led interviews at the end of months 0, 2 and 3. We followed up the control group with the same schedule of visits and social support interviews of the same length. At the end of 12 weeks, when we compared the two groups in terms of depression, anxiety, quality of life, sleep quality and eating attitudes, we observed significantly greater improvement in the diet group. With this study, we demonstrated that dietary improvement can provide an effective and accessible treatment strategy for the treatment of depression, and that its benefits can extend to the treatment of other comorbid mental and physical illnesses. This is the first study in Turkey to investigate the therapeutic effect of a healthy diet on depression and comorbid symptoms using a randomized controlled trial design.

**Key words:** Depression, Mediterranean diet, anxiety, sleep quality, quality of life, eating attitude.

## GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB); çökkünlük ve neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgi ve istek kaybının olduğu ve bedensel, bilişsel, sosyal işlevsellikle ilgili sorunların eşlik ettiği tekrarlayabilen bir duygudurum bozukluğudur. Kişilerin günlük yaşamdaki işlevsellikleri, hem depresyonun yol açtığı hem de mevcut diğer sağlık sorunlarındaki kötüleşme nedeniyle bozulur. Morbidite ve mortalitedeki artış ile beraber yüksek tedavi maliyetleri de göz önüne alındığında ciddi toplumsal sorunlar ortaya çıkmaktadır. (1)

MDB, dünya çapında yaklaşık 280 milyon insanı etkileyen, toplumumuzda oldukça yaygın olan ve işlevselliği bozan bir durumdur. (2) Şu anda MDB, baş ağrısı ve bel ağrısından hemen sonra dünya çapında üçüncü engellilik nedeni olarak yer almaktadır; bunun yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2030 yılına kadar MDB'nin dünya çapında birinci engellilik nedeni olacağını öngörmektedir (3,4).

MDB'nin oluş nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sorumlu tutulmaktadır. Genetiğin tahmini rolü yaklaşık %37'dir; ancak tek bir gen MDB'ye neden olan bir faktör olarak tanımlanmamıştır (5). Bunun yerine, MDB'de kalıtımın poligenik olduğu, belirli kritik dönemlerde farklı çevresel faktörlere maruz kalmanın eşit derecede gerekli olduğu görülmektedir. (6)

Tedaviye yanıt veren hastaların önemli bir yüzdesine rağmen, hastaların yaklaşık %30'u tedaviye dirençlidir ve önemli düzeyde tıbbi ve sosyoekonomik zorluğu temsil eder. (7)

Şiddetli depresyonu olan hastalar genellikle daha fazla müdahale, daha uzun süre antidepresan kullanımı ve daha fazla antidepresan çalışması gerektirir ve daha kötü klinik sonuçlar gösterme eğilimindedir. (8) Bu nedenle MDB, tüm toplum üzerinde yıkıcı bir etkisi olan zorlu ve büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Bu bozukluğun önlenmesini ve klinik yönetimini kolaylaştıran yeni yaklaşımlar bulmak zorunludur ve beslenme müdahalesi bu hedeflere ulaşmak için umut verici olabilir. (9)

Çeşitli besinler, besin öğeleri ve besin bileşiklerinin, depresif bozuklukların ortaya çıkışı ve sürekliliği ile depresif semptomların şiddeti üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu bağlamda, son yıllarda yapılan çalışmalarda; bağırsak-beyin devrelerinde etkili olan enerji homeostazisi ve duygudurum değişikliğine arabuluculuk eden yeni mediyatörler (IGF-1, NPY, BDNF, ghrelin, leptin, CCK, GLP-1, AGE, glikoz metabolizması ve mikrobiyota) ortaya konmuştur. (10) Zeytinyağı, balık, meyve, sebze, fındık, baklagiller, kümes hayvanlarının eti ve işlenmemiş et gibi Akdeniz Diyeti'nde bulunan birçok sağlıklı gıdanın depresyon riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuş ve hatta bu gıdaların depresif semptomların tedavisinde kullanılabilecekleri ileri sürülmüştür. (11–14) Boylamasına araştırmalarda şekerli içecekler, rafine gıdalar, kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, rafine tahıllar ve yağ oranı yüksek süt ürünleri, bisküvi, meze ve hamur işi tüketimini kapsayan sağlıksız beslenme alışkanlıklarının artmış depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(15) Ayrıca, kalsiyum, krom, folat, çoklu doymamış yağ asitleri, D vitamini, B12 vitamini, çinko, magnezyum ve D-serin gibi özel olarak seçilen besin bileşiklerinin antidepresan tedavisinde ek tedavi stratejileri olabileceği ileri sürülmüştür. (15) Bu çerçevede, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin depresyon için makul, etkili ve yararlı korunma ve tedavi stratejileri olabileceği bildirilmiştir. (16)

Bilimsel literatürde, Akdeniz Diyeti'nin (AkD) çeşitli tanımları bulunmakla birlikte tanımlar genellikle ana bileşenlerle yapılmaktadır. Bu ana bileşenler, yüksek miktarda sebze, meyve, tam tahıllar, baklagiller, zeytinyağı ve balık tüketimi (özellikle deniz türleri), düşük doymuş yağ alımı tereyağı ve diğer hayvansal yağlar, kırmızı et, kümes hayvanları, süt ürünleri gibi yağlar ve yemeklerde kırmızı şaraptan oluşmaktadır. Bunların bazıları diğer sağlıklı beslenme düzeni ile örtüşürken, bazıları da AkD'ye özgüdür. (17) AkD, Akdeniz bölgesini çevreleyen popülasyonların tipik diyet modelidir. Geleneksel AkD, Ancel Keys ve meslektaşlarının Yedi Ülke Çalışması'nın sonuçları yayımlandıktan sonra bilimsel topluluk tarafından kabul edilmiş ve onaylanmıştır. (18)

Artık ülkeler ve yaş grupları arasında diyet kalitesinin depresyon için olası bir risk veya koruyucu faktör olduğu iddiasını destekleyen kapsamlı gözlemsel kanıtlar vardır. (19–23) Farklı ülkelerde ve kültürlerde 'sağlıklı beslenme'nin birçok versiyonu

olmasına rağmen, gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar sebze, meyve, baklagiller ve kepekli tahıllar gibi bitkisel gıdalardan ve balık gibi proteinlerden daha zengin, işlenmiş gıda ve şekerli ürünlerden daha fakir diyetlerin depresyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. (23–25) Gözlemsel verilerin sınırlamalarının farkında olmakla birlikte, bu ilişkilerin genellikle sosyoekonomik statüden, eğitimden ve diğer potansiyel olarak kafa karıştırıcı değişkenlerden bağımsız olduğu ve mutlaka ters nedensellik ile açıklanmadığı gözlemlenmiştir. (26–29)

Son zamanlarda, bir meta-analiz, bir Akdeniz Diyeti'ne daha yüksek uyumun, yayın yanlılığı için hiçbir kanıt olmaksızın %30 daha düşük depresyon riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. (30)

Ülkemizde beslenmenin depresyona etkisi üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır ve depresyonda AkD müdahalesi ile tedaviye yönelik randomize kontrollü bir çalışma bulunamamıştır. 2021'de yayınlanan yetişkin kadınlar üzerine yapılan kesitsel bir çalışmada depresyon düzeyleri ile AkD'ye uyum arasındaki ilişki önemli bulunmuştur. (31)

Yapılan bu çalışmada yetişkin depresyon hasta grubunda beslenme değişikliğinin depresif belirtiler üzerine etkisini değerlendirme amaçlanmıştır. Randomize, tek kör ve paralel olarak planlanan bu çalışmada, beslenme değişikliğinin depresyon belirtilerine etkisi ve depresyon sağaltımına ek tedavi olasılığı değerlendirilecektir. Bu çalışma olasılıkla depresyon hastalarında beslenme müdahalesinin etkinliğini araştıran ilk randomize kontrollü tek kör çalışmadır. Ayrıca ülkemizde bugüne değin böylesi bir araştırmanın çok az sayıda olması nedeniyle bu çalışmanın özgün bir çalışma olacağı ve çalışma sonuçlarının yeni çalışmaları yönlendirme olasılığı gibi yararları olacağı da düşünülmektedir.



## GENEL BİLGİLER

### MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

#### Tanım

MDB ataklar halinde seyredabilen ve çoğunlukla tekrarlama eğilimi olan, en temel belirtilerinin çökkünlük ve önceden keyif alınan eylemlere karşı ilgi ve istek kaybının olduğu, birçok sosyal, bilişsel, fiziksel belirtilerin eşlik ettiği toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan önemli bir duygudurum bozukluğudur. (1,32,33) MDB’de diğer önemli belirtiler artma veya azalma şeklinde yeme isteği değişiklikleri, uyku düzeninde bozulma, psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, bitkinlik ya da enerji azlığı, değersizlik ya da uygunsuz suçluluk duyguları, düşünmekte ve odaklanmakta zorlanma, yineleyici ölüm düşünceleridir. (34)

Tıbbi bir bakış açısıyla, MDB oldukça heterojen bir antite olarak kabul edilebilir. DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition) kriterlerine göre, MDB klinik olarak çökkün ruh hali veya anhedoni (zevk alamama veya ilgi kaybı) kriterlerinden en az birinin varlığı ve en az 2 haftalık bir süre boyunca  $\geq 4$  ikincil semptom olması durumunda tanı konur. (Tablo 1) MDB'nin ikincil belirtileri somatik ve somatik olmayan ögelere ayrılabilir. İlki uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, zayıf konsantrasyon, yorgunluk ve psikomotor ajitasyon/gerilemeyi içerirken, somatik olmayan belirtiler değersizlik duyguları ve intihar düşünceleri gibi psikodavranışsal değişikliklerle ilişkilidir. (35)

#### Depresyonun şiddeti ve ölçümü

MDB'nin şiddeti genellikle, farklı klinik parametreler için spesifik noktalama işaretlerinin kullanımına dayanan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılarak değerlendirilir. (36) 0 ile 7 arasındaki bir derecelendirme ölçeği, depresyon yok olarak tanımlanır; 8 ve 16 arası hafif depresyon; 17 ve 23 arası orta derecede depresyon ve  $\geq 24$  şiddetli depresyon olarak tanımlanır. (37,38) Bu hastaların klinik yönetimi şiddetine göre farklı olabilir. Bu nedenle, hafif depresyonu olan hastalar için fiziksel aktivite veya tıbbi olmayan tedaviler teşvik edilebilir. Orta

veya şiddetli depresyonu olan hastalarda, antidepresanların tek başına veya psikoterapi ve psikoeğitimle birlikte kullanımı genellikle en sık kullanılan yaklaşımdır. (39)

**Tablo 1:** Major Depresif Bozukluk DSM-V Tanı Ölçütleri.

A. Aynı iki dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da çoğu) bulunmuştur. Bu belirtilerden en az biri ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

**Not:** Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri içermemelidir.

1. Depresif duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn: üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkaları tarafından gözlenir (örn: ağlamaklı görünür). (**Not:** Çocuk ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlarda zevk alamama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma örn: bir ay içinde ağırlığın %5'inden daha çok olan bir değişiklik ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir, yalnızca öznel, huzursuzluk ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)

6. Neredeyse her gün bitkinlik ya da enerji düşüklüğü

7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğu için suçluluk duyma değil)

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenebilir)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici ölüm düşünceleri ya da intihar girişimi ya da intihar için özel bir eylem tasarlama

**B.** Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntı ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

**C.** Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

**Not:** A-C tanı ölçütleri major depresif dönemi oluşturur.

**Not:** Önemli bir kayıp (örn; yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonrası yitirilenler, önemli bir hastalık ve yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütlerinde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemine benzeyebilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir major depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesi gerekir.

**D.** Major Depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanırsal bozukluk ya da şizofreni spektrumu kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

**E.** Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

**Not:** Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

## **Tarihçe**

MDB ile ilgili yapılan araştırmalar sonucu ilk bulguların yaklaşık 2000-2500 yıl öncesine eski Yunan Medeniyetine kadar uzandığını göstermektedir. Hindu kültüründe öfke, keder içeren psikotik semptomların yazıldığı nadir kaynaklar da bulunmuştur. (40) Manisa'daki Spil Dağı'nda bulunan "Niobe'nin taş yüzü- Ağlayan Kaya"nın hikayesi bilinen ilk depresyon olgularındandır. Çocukların kaybının üzüntüsüne dayanamayan Niobe, Zeus tarafından daha fazla acı çekmemesi için taşa dönüştürülür ancak kederinin devam etmesiyle kayadan gözyaşları süzülmeğe devam eder. (41) Benzer hikayeler insanlığın ilk destanı olarak da bilinen Gılgamış destanında da Kral Gılgamış'ın duygudurum değişikliklerinde, Troyalı Helena'nın keder ve üzüntüsüne iyi gelmesi için morfin türevi bir bitkiyi kullanmasıyla da karşımıza çıkmaktadır. (42) Çağdaş bir bakış açısıyla ruhsal bozukluklara ilk defa Hipokrat yaklaşmış (M.Ö 5-4.Yüzyıl), tanımlandırma ve sınıflandırma çalışmaları yapmıştır. Doğadaki dört temel element olarak kabul ettiği ateş, toprak, hava ve sudan birisinin vücutta fazlalığının hastalıkların sebebi olduğunu söylemiştir. Hipokrat depresyon için "siyah safra" anlamına gelen melankoli kelimesini kullanmıştır. Bağırsakta ve dalakta biriken aşırı miktarda kara safranın melankoliye sebep olduğunu düşünmüştür. (42,43) Kapadokyalı Aretaeus melankoli semptomları, Galen de (M.S 200) Hipokrat gibi kara safradan kaynaklı sorunlardan bahsetmiş, aynı zamanda hipokondriyak bölgede biriken kara safra sonucu depresyonla beraber karın ağrısı, hazımsızlık gibi semptomlarının eşlik ettiğini belirtmiştir. Türk ve Arap dünyasında ise 10.yüzyılda İbni Sina, İshak İbni İbram gibi hekimler ruhsal bozuklukların kalıtsal veya beyindeki bozukluklardan kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. İshak İbni İbram uyku sorunları, iştahsızlık, moralsizlik, ölüm düşünceleri gibi melankoli belirtilerini tanımlamıştır. (44,45)

Reform dönemine kadar bilinenler pek değişmezken Rönesans döneminde Andreas Vesaleus'un (1514-1564) yaptığı anatomik diseksiyonlar ile ruhsal

hastalıklara yeni bir bakış açısı gelmiş ve humoral yaklaşım zamanla etkisini yitirmiştir. 17. Yüzyılın sonlarına doğru beyin anatomisi üzerine çalışmalar yapan Thomas Willis (1622-1675) ile birlikte melankolinin oluşum mekanizmasında kimyasal formülasyonlar hakim olmaya başlamıştır. Willis, beyin ve ruh hastalıklarının ortak sebeplerden kaynaklandığını ileri sürmüştür ve ruhsal bozuklukların ve diğer hastalıkların sınıflandırmasında yapısal görüşü getirmiştir. Fransız ihtilali döneminde Philippe Pinel (1745-1826), ruh hastalıklarını bunama, zeka geriliği, mani ve melankoli olarak dört ana grupta toplamıştır. Pinel'in öğrencisi Esquirol (1772-1846) aşırı tutkular için monomaniyi, düşünce bozuklukları ile birlikte bulunan depresyon için lipemaniyi tanımlamıştır ve bu tür hastalıkların yüzdelerini, hastalanma mevsimlerini, ölüm sebeplerini ve yaş grubunu ilk kez ortaya koymuştur. Wilhem Griesinger (1817-1868) ruhsal hastalıkların beyin hastalığı olduğunu ileri sürmüştür ve melankoliyi intihar eğilimli, cinayet eğilimli, durgun, taşkın ve saldırgan gibi türlere ayırmıştır. Griesinger'e göre bütün bulgu, belirti ve yakınmalar temelde tek hastalığın değişik görünümüdür ve tek bir ruhsal hastalık vardır. Baillarger ve Falret, 1851 yılında mani ve melankolinin aynı hastalığın iki yönü olarak kabul etmişler ve kadınlarda daha sık görüldüğünü ve kalıtımla ilgili olduğunu söylemişlerdir. Theodor Meynert (1833-1892) kendine has bir sınıflama sistemini anlattığı 'Psikiyatri Temel Kitabı' adlı kitabında melankoli, mani ve körenin beyin kabuğundan, hezeyanlı hastalıklar ve bilinç bulanıklığı ise beyin kabuğunun altındaki bölgelerden kaynaklandığından bahsetmiştir. Carl Wernicke (1848-1905) ise beyin yapısı ve işlevlerine yönelik araştırmaları sonucu beynin sinir sisteminin bütünleştirici ve birleştirici organı olduğu ve ruhsal yaşantıyı da bu bütünleşme ve birleşme işlevi sırasında oluşan bağlantıların toplamı olduğunu öne sürmüştür.

Duygudurum bozuklukları ve depresyonun daha geniş bir biçimde sınıflandırılması ve tanımlanması Kahlbaum ile başlayıp Kraepelin ile devam etmiştir. Kahlbaum (1828-1899) distimi ve siklotimi terimlerini tanımlamıştır. Emil Kraepelin (1856-1926) 19.yüzyılın sonlarına doğru 'Psikiyatri Temel Kitabı' adlı kitabında mani ve melankolinin aynı hastalığın iki ayrı görünümü olduğu ileri sürmüştür ve bu hastalığa 'mani-melankoli psikoza' adını vermiştir. Kraepelin ruh hastalıklarını iç ve dış kaynaklı olarak ayırmış ve iç kaynaklı olarak kabul ettiği depresyon ve dış kaynaklı olarak kabul ettiği nevrozlar ve bunlara bağlı depresyonları tanımlamıştır.

Eugen Bleuler (1857-1937) 20.yüzyılın başlarında manik-depresif hastalıkların sınırını genişletmiş Sigmund Freud ise 'Yas ve Melankoli' eserinde depresyonların psikodinamiği üzerine durmuştur. Aynı zamanda Freud, depresyon oluşumunda ruhsal yaşantıların yanı sıra kimyasal ve fizyolojik sebeplerin de rol alabileceğini belirtmiştir. 20.yüzyılda psikanalitik, bilişsel ve davranışçı yaklaşımlar gibi farklı kuramsal bakış açıları teknolojinin gelişmesiyle birlikte beyin biyokimyası, radyolojik ve elektrofizyolojik araştırmalar psikiyatride yeni boyutlar kazandırmıştır.

Duygudurum bozukluklarında monoamin hipotezinden sonra trisiklik antidepressanların ortaya çıkışı psikiyatride psikofarmakoloji çağını başlatmıştır. Günümüzde ise duygudurum bozukluklarının etiolojisini daha iyi anlamak için psikolojik ve biyolojik boyutlar arasında bağlantı kurmaya çalışarak devam etmektedir.

### **Epidemiyoloji**

Günümüzde, 2019 koronavirüs (COVID-19) pandemisi zamanlarında artış göstermesi ve artan yıllık insidansı, ruh sağlığının önemini yeniden düşünmemizi sağlamıştır. Aslında, mevcut verilere göre, dünya çapında MDB vakaları 53,2 milyon artarak pandemi sürecinde %27,6'lık bir artış gösterdi. (46) Bu durum her yaştan, cinsiyetten ve kültürden insanı etkilemiştir. Ayrıca, 45 ila 59 yaşları arasında, kadın cinsiyette ve yüksek gelirli bir ülkeden olmak, MDB'ye yakalanma riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Prevalans kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazladır. (47,48) MDB dağılımının bölgeler arasında farklı olabileceği görülmektedir. Bu nedenle, MDB'nin yaşam boyu yaygınlığı, bazı Avrupa ülkelerinde en yüksek ve bazı Asya ülkelerinde en düşük oranlarla %2 ile 21 arasında değişebilir(49)

### **Klinik Tanı**

Çökkün duygudurum hastalarda sık görülür. Moralsizlik, keyifsizlik, karamsarlık, hüznün, ilgi istekte kayıp, sıkıntı hissi, daha önceden zevk alarak yapılan eylemlerden artık zevk alamama (anhedoni) en sık görülen yakınmalardır. Sıklıkla gün içinde duygudurum dalgalanır ve en çok sıkıntı yaşanan zaman sabahın erken saatleridir. Çoğunlukla yaşlı depresif hastalara somatik yakınmalar ve sabah belirtilerine eşlik eden çarpıntı, kaygı, nefes darlığı, gerginlik gibi anksiyete

bulgularının beraberinde görülmesi depresyonun bir özelliğidir. Anksiyete bulgularının varlığı tedaviyi daha karmaşık ve dirençli hale getirebilir. Öfke kontrol sorunlarına, tahammülsüzlük gibi sorunlar da eşlik edebilir. İlgi azlığı ya da çökkün duygudurum semptomlarından birisi MDB’de olmazsa olmazdır. (33)

Ağır depresyon dışında bireyler görüşmeye genellikle uyumlu bir şekilde katılır. Depresyonu olan bireylerin düşünce içeriğinde çevresi ve kendisiyle ilgili olumsuz düşünceler, yetersizlik, suçluluk ve değersizlik ile ilgili tekrarlayan düşünceler görülebilir. Daha öncesinde var olan takıntılı düşüncelerde artma suçlulukla ilgili düşünceleri tekrarlayan bir biçimde düşünme durumu ortaya çıkabilir. Suçluluk düşüncelerinin yoğun olduğu bireylerde intihar düşünceleri sıkça gözlenir. Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında depresyonda özkıyım riski yaklaşık 20-30 kat fazladır. Bazen yetersizlik, değersizlik, suçluluk düşünceleri sanrı düzeyine kadar çıkabilir. Bireylerin gelecek ve o anki durumla ilgili kaygı, umutsuzluk ve kararsızlık gibi düşünceleri vardır ve küçümsenmeyecek bir kısmında (özellikle yaşlı hastalarda) bedensel uğraşlar ve yakınmalar artmıştır ve bu durum hastalığın gidişi açısından olumsuz bir faktördür. (33,50)

Depresyonu olan bireylerde odaklanma güçlüğü olabilmektedir. Dikkatini toplayamama, zevk alarak yaptıkları işlere dahi odaklanamama, bazen düşünce veya hareketlerde yavaşlama gözlenebilir. (51)

Kişiler unutkanlıktan ve hatırlamakta güçlük çekmekten yakınır. Depresif yakınmaların sebep olduğu eşyalarını ve küçük ev işlerini unutma gibi basit unutkanlıklar sık görülür. Yaşlılarda ve ağır depresif bireylerde ortaya çıkan unutkanlık bazen demans bulgularıyla karışabilir. Bu durumda depresif hastalar genellikle bu durumdan yakınır. Demans hastaları ise çoğunlukla unutkanlıklarını kendileri söylemez, hastaların yakınları dile getirir. Psikotik bulgulu depresyonda da unutkanlık sıklıkla görülür. (32,33)

MDB’de varsanı ve sanrılar da görülebilir. Bu, depresyonun daha ağır ve kötü gidişli olduğunu gösterir. Bu kişilerde depresyonla uyumlu yakınmalar gözlenir. Kendine zarar vermesini söyleyen, cezalandırılmayla ilgili yönlendirme yapan,

suçlayıcı tarzda söylemleri olan işitsel varsanılar ve derealizasyon, depersonalizasyon gibi durumlar gözlenebilir. (33)

Depresyonda görülen bedensel belirtiler sıklıkla halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, libidoda azalma ve kabızlıktır. Yorgunluk genellikle sabah başlar ve herhangi bir iş yapmasa bile günlük işlerini yapamayacak kadar halsiz hissetmesi şeklindedir.

İştahta azalma genellikle yiyeceklerden bir tat almama ile birlikte ve bireylerde az yemeyle ilişkili kilo kaybı olabilir. Bazı bireylerde ise depresif ruh hali ve stres besin tüketimini artırabilir ve düzenli beslenme alışkanlığını değiştirebilir. (52) Sevinç, öfke, korku ve hüzn gibi duyguların sindirim, metabolizma, yeme motivasyonu, yiyecek seçimi, yeme miktarı ve sıklığı gibi yemenin tüm süreçlerinde yeme yanıtlarını etkilediği bulunmuştur. (52–54) Bu durumdaki bireylerin kalorisi daha yüksek besinleri tercih ettiği ve Beden Kitle İndekslerinin (BKİ) daha yüksek olduğu bulunmuştur. (53,55–57)

Depresyonda duygusal yemenin artmasında risk faktörü olarak genç olmak, kadın olmak, bekar ya da yalnız olmak sayılabilir. (58,59) Ayrıca, depresyonu olan bireylerde sigara, alkol ve madde kullanımının da arttığı bilinmektedir. (60)

Bazen depresyon tedavilerin yan etkisi olarak da ortaya çıkabilen ve depresyonun çok geç düzelen bedensel bulgularından birisi olan cinsel istekte azalma da depresyonda sık görülen bir durumdur. Kişilerin neredeyse tamamında uyku ile ilgili bir düzensizlik (uykuya dalmada zorluk, uykuda bölünme ve erken uyanma) görülür. Uykuya dalmada zorluğun bir diğer nedeni yetersizlik, suçluluk ve değersizlikle ilgili tekrarlayıcı düşüncelerin özellikle gece başlarını yastığa koyduklarında rahatsızlık vermesidir. Özellikle sabah erken uyanma depresyonda tipiktir ve buna üzüntü, karamsarlık, sıkıntı hissi gibi yakınmalar eşlik edebilir. Depresyonda polisomnografik bulgularda hızlı göz hareketi (rapid eye movement-REM) uykusu latansının ve derin uykunun azaldığı, ilk REM süresinin uzadığı bulunmuştur. (32,50,61)



Psikomotor retardasyon genellikle sosyal olarak ie ekilmeyeyle birlikte gençlerde daha çok görülür. Zevk alamama hali eylemlerden uzaklaşmayı da içerir. Konuşma ve yürüyüş yavaşlamıştır. Sorulara hiç yanıt alınamayan mutizm durumu ise daha ağır depresyonda gözlenir. Aksine depresyonda psikomotor ajitasyon da görülebilir. Kişinin içinde bulunduğu bunalımın davranışlarına yansımaları ile motor semptomlar ortaya çıkar ve kadınlarda daha sıktır. Çoğunlukla elleriyle oynama, ovuşturma, ellerini sıkma, yerinde duramama şeklinde gözlenir. (50)

Hastalığın kısmi ve tam düzelme gösteren gidiş; hafif, orta ve ağır derecede depresyon şiddetini işaret edebilir. Hafif düzey depresyonda işlevsellikte hafif bozulma, orta ve ağır dereceler arasında işlevsellik bozulması, ağır depresyonda ise işlevselliğin önemli derecede bozulması söz konusudur.(62)

Anksiyete özellikleri gösteren depresyonda; bunalım, gerginlik, huzursuzluk, kötü bir şey olacak korkusu, öz denetimini yitirecekmiş korkusu, kaygılarından dolayı odaklanamama gibi bulgulardan en az ikisi eşlik eder. (63,64)

Karma özellikler gösteren depresyonda; günün büyük bir çoğunluğunda kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış, konuşmada artış, enerji artışı, uyku ihtiyacında azalma, düşüncelerin hızlanması, amaca yönelik eylemlerde artış, sonuçları kötü olabilecek etkinliklerde artış gibi belirtilerden en az üç mevcuttur. Bu hastaların bipolarite açısından yakından takip edilmesi gerektiği bu durumun bir manik veya hipomanik atakla karışabileceği unutulmamalıdır. (64,65)

Melankolik özellikli depresyonda; anhedoninin baskın olduğu, özellikle yatış gerektirecek derece ileri depresif hastalarda daha sık görülen neredeyse hiçbir etkinliğe yönelik istek ve zevk duymama, hoşlanılacak uyaranlara tepkisizliğe ek olarak sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma, çökkün duygudurum, belirgin psikomotor dengesizlik, belirgin iştah ve kilo kaybı, uygunsuz suçluluk düşünceleri gibi belirtilerden  görülmelidir. (64,66)

Psikotik özellikler gösteren depresyon; kötü gidiş için bir göstergedir. Sanrılar ve varsanılar çoğunlukla depresif duygudurumda ilişkili suçluluk, yetersizlik, ölüm ve cezalandırılma gibi içeriklere sahiptir. (43,64,65)

Atipik özellikli depresyon tanısı için bazı olaylar karşısında duygudurumda kısa süreli düzelmelere ek olarak, yeme isteğinde artış, fazla uyuma, kolları ve bacakları ağırlaşmış kurşun gibi hissetme, kabul görmemeye ve reddedilmeye olan duyarlılık gibi özelliklerden en az ikisinin bulunması gereklidir.

Katatonik özellikli depresyon; negativizm, postür alma, stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, mutizm, mannerizm (olağan davranışları abartma), grimas (yüzünü buruşturma), yineleyici amaca uygun olmayan davranışlar, ajitasyon, ekolali ve ekopraksi gibi durumlardan en az 3'ünün bulunmasıdır.

Doğum zamanı (peripartum) depresyonu; gebelik sırasında veya doğumdan sonraki dört hafta içerisinde ortaya çıkan depresif atak ile seyreden hastalık dönemidir.

Mevsimsel özellikli depresyon tanısı için atakların belirgin olarak yılın belli zamanlarında olması, belli dönemlerde ise hastalığın geçiyor olması ve bu mevsimsel uyumun üst üste en az 2 yıl süreyle görülmüş olması gerekir. Genellikle atak zamanları sonbahar ve kış aylarıdır. (43,64–66)

### **Oluş Nedenleri ve Biyokimyasal Süreçler**

Depresyon birçok faktörle ilişkilendirilmektedir. (67)

#### ***Psikososyal faktörler***

Olumlu sosyal ilişkileri olan kişilerin var olan güçlü bağları sayesinde sorunlarla başa çıkma gücünün yüksek olması, kişiliklerinin de bu yönde olumlu yönde gelişmesi depresif dönem riskini azaltan etkenlerdendir. Dışa dönük, insanlarla etkileşimi daha fazla olan kişiler stresli durumlara daha uygun tepki verebilmektedir. (68)

Kültürel sebeplerden, sosyoekonomik seviye farklılıklarından, eğitim seviyesinden, cinsiyet farklılığından, içerisinde yaşanan fiziksel koşullardan kaynaklı olarak depresyonun görülme sıklığı hem bölgeler hem de toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Yine kadınlarda obezite, beden algısındaki bozulmalar ve düşük benlik saygısı gibi faktörler erkeklere oranla depresyonun ortaya çıkmasında daha etkili gözükmektedir. (69,70)

Depresyonun işsizlikle ilgisinin olduğu net olarak gösterilmiş olmasa da iş kaybının depresyon üzerinde etkili olduğu ve sebep olduğu bilinmektedir. (71)

Çocukluk dönemi boyunca olumsuz yaşam olaylarına sürekli maruz kalma ise yetişkinlik döneminde depresif dönemlerle en sık ilişkilendirilen faktörler arasında yer almaktadır. Tek başına olumsuz yaşam olayları depresif dönemleri açıklamakta yeterli olmasa da çocukluk çağında yaşanan olumsuz yaşantıların depresyonun ortaya çıkmasında ilerleyen yaşamda yaşanan olaylarla birlikte sinerjik bir etki yaptığı bilinmektedir. (69)

Alkol tüketiminin depresif dönemlerde arttığı ve bazen durumu daha da ağırlaştırdığı bilinmektedir. Kronik alkol tüketiminin depresyonla ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen düşük miktarda ve sosyalleşmek amaçlı tüketilen alkolün pozitif yönde etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. (72)

### ***Psikanalitik Kuram***

Psikanalitik kurama göre depresyon, sevgi nesnesinin reddi, hayal kırıklığı veya gerçek kayıp ya da imgesel bir kayıp duygusuyla bağlantılıdır. Kişi bu duyguyla başa çıkmak için "içe atma" savunma mekanizmasını kullanarak aynı zamanda tümgüçlü nesneyle bütünleşmeye çalışır.

Nesnenin gölgesi kişinin egosunun üzerine iner, yani egosunun bir kısmı nesne haline gelir. Kayıpla bağlantılı iki duygu (bilinçdışı nefret ve sevgi) tetiklenir.

İkircikliliğin bir sonucu olarak süperegö ile ego arasında narsisistik bir düzlemde çatışma başlar. Depresif durumlarda süperegö daha sert ve yargılayıcı olabilir. Katı süperegö etkisinin bir sonucu olarak, kaybedilen nesneye yönelik bilinçdışı nefret, bireye veya egoya yönelir. Bunun sonucunda kişinin değer duygusu çöker veya azalır. Süperegönün acımasızlığına karşı isyankar bir tepki olarak ya da bir onaylanma arzusu olarak özkıyım davranışları görülebilir. (64) Bebeklik döneminde anneyle kurulan beslenme bağının depresyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşüncesi ilk kez Abraham tarafından ortaya atılmıştır. (65)

### ***Bağlanma Kuramı***

Bowlby'e göre yaşamın erken dönemlerinde bakım verenle kurulan bağlanmaların ve bu ilişkinin şekli yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan depresyon gibi duygudurum bozuklukları üzerinde etkili olmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde güvenli ve düzenli bir şekilde bağlanma özellikleri sergileyen kişilerin aldığı bakımın tutarlı olması kabul görmüş olma sevilebilir bir benliğe sahipliği getirir. Tam tersine, yeterli ve kalıcı bağlılığa sahip olmayanlar, başkalarının ihtiyaçları ve istekleri için kendi ihtiyaç ve isteklerini feda etme eğilimindedirler. Kendi başına yeterli deneyime sahip olmayan, başkalarının desteğine ve onayına bağımlı bu insanlar, kendi zor zamanlarında başlangıçta gerekli başa çıkma becerilerinden ve öz değerden yoksun oldukları için başarısız olurlar. Tüm yaşamları boyunca yeterli ve istikrarlı bir benlik geliştirmek için mücadele ederler. Zorlu yaşam olaylarında hem yetersizlik duygularıyla hem düşük özgüvenle mücadele ederler. Böylece kendilik temsilleri yetersiz kalır ve depresyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. (73–75)

### ***Davranışçı Kuram***

Öğrenilmiş çaresizlik insanlarda gelecekteki olayların sonuçlarını değiştirecek herhangi bir eylemde bulunamayacakları beklentisine vurgu yapar. Tekrarlanan çaresizlik deneyimlerinin başa çıkma stratejilerinin tükenmesine yol açması muhtemeldir. Kurama göre, bu tür deneyimler yaşayan kişilerin olumsuz bir olayla karşılaştıklarında kendilerini çaresiz hissetmeleri ve özgüvenlerinin düşük olması daha olasıdır; bu da depresif belirtilerin başlamasına veya devam etmesine neden olabilir. (73,74,76)

Pekiştirme modeli ise; sürekli bir şekilde uygun ödüllerin eksikliğine neden olan çevresel faktörlerin depresyona yol açtığını ileri sürmektedir. Kişinin yaşantısına uygun olmayan ödüller ya da karşılığının eksik veya fazla olması da bireyin kendiliğinde olumsuz yansımalarla yol açabilmektedir. Bunun sonucunda kişi normal yaşamında yapabileceği eylemleri yapmaktan kaçınır, uygunsuz tepkiler ve davranışlar sergiler, sosyal açıdan yetersiz ve beceriksiz olur ve kişide depresyon gelişir. (50)

### ***Bilişsel Kuram***

Bilişsel kurama göre, bir kişinin depresyona girme ve tekrarlanan, şiddetli veya uzun süren depresyon dönemlerine karşı kırılgan olma durumu, onların deneyimlerine yükledikleri anlam veya yoruma bağlıdır. Beck'in olumsuz bilişsel üçlüsü ve umutsuzluk depresyonun gelişiminde önemli kırılganlık faktörleridir. (70).

Her psikopatolojinin kendine has bir bilişsel profilinin olduğu ileri sürülmüştür. Bilişsel şemalar, bilişsel üçlü ve bilişsel çarpıtmalar depresyonun bilişsel profilinin üç ana bileşenidir. Depresyon, şemaların üç ana temasının getirdiği bilişsel kırılganlık tarafından ortaya çıkar: duygusal eksiklikle ilişkili "sevilmeme", suçluluk veya ahlaki eksiklikle ilişkili "değersizlik" ve güç veya performans eksikliğiyle ilişkili "çaresizlik." İnsanların bilişsel kırılganlıkları ile etkileşime giren olumsuz yaşam olaylarıyla karşılaştıklarında, şemaya uyumlu bir bilgi işleme sürecinin devreye girdiği ve kendileri (düşük benlik saygısı), dış dünya ve gelecekleri (umutsuzluk) hakkında olumsuz düşünceler oluşturmalarına neden olduğu bunun da depresif belirtileri ortaya çıkardığı düşünülmektedir. (77)

Olumsuz yaşantıların içsel (kişisel özelliklerle ilgili), istikrarlı (zamanla sürmesi beklenen) ve genel (hayatın birçok kısmını etkilemesi beklenen) terimlerle yorumlanması depresyonun başlaması ve devamı için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. "Depresyonun umutsuzluk teorisi" olarak bilinen bu teorinin, "umutsuzluk depresyonu" olarak bilinen belli bir alt tipin ortaya çıkmasında önemli olduğu ileri sürülmüştür. (78)

### ***Genetik Faktörler***

Yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmaları, depresyonun %37 ile nispeten düşük kalıtsallık oranına sahip olduğunu göstermiştir. (79) Genetik faktörler kişinin depresyona yatkınlığı, stresli yaşam olaylarına gösterdiği uyumu etkileyebilir. Özellikle MDB olan hastaların birinci derece yakınlarında depresyon riskinin daha fazla olduğu, biyolojik anne ve babası depresyon geçirmiş olan evlat edinilen çocuklarda görülen depresyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (80)

Depresyonun özellikle çevresel faktörlerle etkileşime giren poligenik etkiler

altında olduğu düşünölmüştür. (81) Bu nedenle, depresyon için tek bir nedensel genin güvenilir bir şekilde tanımlanmasının zor olduğu kanıtlanmıştır.

Depresyon için ilk genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) 2009 yılında yayınlanmıştır. (82,83) Sonraki birçok GWAS, tek tek bireysel genlerin etkisini çok küçük bulmuştur. (84,85) Son on yıldaki GWAS'larda yaygın aday genlerin genellikle depresyonla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. (85,86) Büyük örnekleme sahip birkaç yeni GWAS depresyonla ilişkili iki lokus tanımlamıştır. (87) Wray ve arkadaşları ayrıca depresyonla ilişkili 44 risk lokusu bulmuştur. (88) Yakın tarihli bir GWAS'a göre, sinaptik yapı ve nöral iletimde rol alan 102 bağımsız varyant depresyonla ilişkili bulunmuştur. (89)

MDB'nin kalıtsallığı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. (90)

DNA metilasyonu ve gen ekspresyonu farklılıkları gibi diğer genetik varyasyon seviyeleri ve ayrıca telomer uzunluğu depresyon riskini ve şiddetini etkiler. (91–93) Son dönemde önemi gittikçe artan epigenetik mekanizmaların da erken dönem stresin yol açtığı depresyona ve kalıtımına katkıda bulunduğunu göstermiştir. (94)

Çalışmalarda en çok 1p, 1q, 3p, 4q, 7p, 8p, 11, 12q, 13q, 15q, 18q ve 21q kromozomlarındaki gen bölgelerinin MDB ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (95–97)

Depresyonla ilişkili serotonin taşıyıcı gen (SCL6A4), BDNF geni, glutamaterjik genler, monoamin oksidaz A (MAO-A) geni ve glukokortikoid reseptör (GR) geni gibi çeşitli polimorfizmler bulunmuştur. Örneğin; Serotonin taşıyıcı (SERT) genindeki kısa(s), uzun (l) allel polimorfizmi şu ana kadar en çok araştırılmış genetik polimorfizmdir. Bu polimorfizmi olan kişilerin depresyona daha meyilli olduğu ve bu bireylerin stresten daha çok etkilendiği, gerçek hayatta olumsuz yaşantılara karşı daha kaygılı ve depresif yanıt verdiği gösterilmiştir.(98) Bu bireylerde özellikle çocukluk döneminde yaşanan olumsuz yaşantıların depresif atak ve özkıyım oranında artışa yol açtığı ve kötü tedavi yanıtı ile sonuçlanmıştır. (99,100) 5HT-2A reseptör geninin 102C alleli taşıyıcılarının 102T homozigotlarına oranla 7-8 kat daha fazla mevsimsellik gösterdiği bildirilmiştir. (101)

Depresyondaki dopaminin rolü ile ilgili olarak dopamin reseptör-4 geni (DRD4)

ve dopamin taşıyıcısı (DAT) genlerindeki polimorfizmlerin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (102) D2-D3 reseptörlerinin gen polimorfizmlerinin depresyondaki rolü ise daha kısıtlıdır. (103)

Nörotrofik faktörler hücrelerin yaşamını devam ettirmesi, üremesi, farklılaşması ve plastisitesini düzenleyen sinir hücresi gelişiminde rol oynayan faktörlerdir. (104) Özellikle depresyonla ilişkilendirilen BDNF düzeyleri düştüğünde depresyon riskinin arttığı hipotezi üzerinde durulmuştur. Nöronal devrelerin bir düzenleyicisi olan BDNF'nin gen ifadesi stresten olumsuz etkilenir ve bu durum hipokampus ve prefrontal korteks hacminde de olumsuz durumlara yol açar. (105,106) Tedaviye dirençli MDB'de NTRK geni ve BDNF reseptör gen polimorfizmlerinin beraber rolünün olduğu belirtilmiştir. (107)

MDB tedavisinde antidepresanlara yanıt açısından öncelikle HTR-1A, HTR-2A, BDNF, TPH-1, SLC6A-4 gibi genlerin önemi vardır. (108)

### ***Nöroanatomi***

Depresyonda bazı anatomik değişiklikler gözlemlenmiştir. Prefrontal, anterior singulat ve orbitofrontal kortekslerin yanı sıra hipokampus ve amigdala aktivite değişiklikleri ve nöronların hücre boyutu ve sayısındaki değişkenlikler depresyonda en sık gözlemlenen anatomik değişikliklerdir. Hipokampus ve medial temporal lobda hacim kaybına dair kanıtlar vardır. (109) Hatta ilk atak depresyonda hipokampal hacmin azaldığı bildirilmiştir. (110) Bu tür değişikliklerin kişide devam ettiğine ve depresyonun tekrarlaması açısından yüksek bir risk oluşturduğuna inanılmaktadır.

Depresyonlu hastalarda tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografiden (SPECT) elde edilen sonuçlar, sol prefrontal kortekste metabolizma ve aktivitede bir düşüş olduğunu göstermiştir. Ek olarak, çalışmalara göre limbik sistemde talamus, amigdala ve singulat girus normalden daha aktiftir. (111–113)

MR çalışmalarında toplam beyin hacminin çoğunluğunu oluşturan gri madde azalmış bulunmuştur.(114) Moleküler görüntüleme çalışmalarına göre depresyonlu hastalarının beyinlerinde, özellikle de amigdala bulunan serotonin taşıyıcısının (5-HTT) yoğunluğu önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. (115)

Tüm bu gözlemlenebilir bulgulara rağmen depresyonu yalnızca belirli bir anatomik veya moleküler bozukluğa verilen bir tepki olarak görürsek hastalığın patolojisini anlamamız zor olacaktır. Sonuç olarak depresyon, tedaviye çok yönlü bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir hastalıktır.

### ***Monoaminerjik Devreler***

Depresyonun patofizyolojisi için önemli bir hipotez olan monoamin hipotezi, depresyonun serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) dahil olmak üzere bir veya daha fazla monoamin seviyelerindeki bir değişiklikten kaynaklandığını varsayar. (116)

### ***Serotonin***

Serotonin beynin tüm bölgelerini uyaran bir nörotransmitterdir. Hipokampus, amigdala, temporal lop gibi limbik beyin bölgeleri ve duyuşal iletide rol oynayan talamus en yoğun uyarı alanlarıdır. Depresyonda prefrontal korteks, talamus, bazal ganglionlar ve hipokampüste önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. (117)

Depresyonun nörobiyolojik açıklamasında ‘serotonin hipofonksiyonu’ndan çokça söz edilir. Paraklorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturmaları, serotonin sentez ve işlevlerini artıran triptofan ile seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) antidepresan etki göstermesi, tedavi görmemiş hastalarda yapılan çalışmalarda trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmasında azalma olması, antidepresan tedavi sonrası serotonin reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması bu hipotezi destekleyen bulgulardandır. (50)

Depresyonda ‘serotonerjik hiperfonksiyon’ bulunduğunu öne süren araştırmalar da vardır. Depresif hastaların trombositlerinde 5-HT geri alımındaki azalmaya bağlı olarak sinaptik aralıkta mevcut olan serotonin miktarının artması serotonerjik nöral iletide artışa neden olur. Ayrıca MDB hastalarında postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında ve depresif hastalar ve intihar nedeniyle ölen bireylerin frontal korteksinde postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerinin sayısında bir artış vardır. Serotonin geri alım pompasından 5-HT geri alımını artıran ve dolayısıyla da



sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan tianeptinin antidepresan etki gösteren bir ilaç olması serotonin hipofonksiyonunun yanı sıra serotonin hiperfonksiyonunun da depresyon etiyolojisinde rol oynadığını gösterir. (1)

Tüm bunlar serotoninin depresyonda farklı roller oynadığını, depresyonun serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da aşırılıkla açıklanamayacağını gösterir.

MSS'de ve bağırsak duvarında bulunan enterik sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak görev alan serotonin, beyinde diğer ikinci habercilerle yoğun iletişimde bulunur ve nöroplastisiteyi düzenler. (118) Toplam serotonin üretiminin yalnızca %5'i beyinde gerçekleşir. Serotoninin üretiminin büyük çoğunluğu periferde, pankreas, kemik gibi dokularda ama en önemli kısmı (%90'ı) gastrointestinal epiteldeki enterokromafin hücreleri tarafından sağlanır. Bu açıdan bakıldığında bağırsak mikrobiyotası, serotonin ve onun öncüsü triptofanın metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. (118)

Depresif bozukluklarda nöroplastisitenin azalmasına katkıda bulunan faktörlerden biri, serotonerjik reseptörler ile nörojenezi ve nöroplastisiteyi kontrol eden nöronal büyüme faktörleri arasındaki etkin iletişimin bozulmasıdır. SSGİ'lerin serotonerjik sinir hücrelerinin işlevini destekleyen BDNF'yi artırmasının yanı sıra sinaptik plastisiteyi ve nörojenezi de artırdığı bulunmuştur. (117)

### ***Noradrenalin***

Noradrenalin (NA), trisiklik antidepresanlar (TAD), SSGİ'ler ve norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ'ler) gibi NE geri alımını engelleyen ilaçların ve mirtazapin gibi NE salgısını artıran ilaçların depresyonda etkili olmasından yola çıkılarak etkisi kanıtlanmış bir nörotransmitterdir ve ruh hali düzenlemesinde rol alır. (116)

Noradrenerjik nöronların yaklaşık yarısının köken aldığı beyin yapısı dorsal pontadaki lokus seruleustur. Bu nöronlar uzantılarını ise serebral korteks, hipotalamus, talamus, amigdala, hipokampus ve bazal gangliyonlara gönderir. (119) Noradrenalin etkilerini G-proteini bağlantılarına göre üç ana reseptör aracılığıyla gösterir. Reseptörlerden  $\alpha 1$  reseptörü uyanıklık durumu,  $\alpha 2$  reseptörü presinaptik otoreseptör

sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde rol oynar.  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörleri ise aktivatör niteliktedir. MSS'de bu etkinliğin azalması depresyon oluşumunda rol alır. Noradrenerjik sistemin lezyonları dikkati sürdürme ve yöneltme yetisini de içeren prefrontal korteksin birçok fonksiyonunda da bozulmaya neden olur. Prefrontal korteks lezyonlarında ortaya çıkan belirtiler  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri uyaran ilaçların uygulanması ile düzelebilmektedir. (32) Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seruleusta  $\alpha_2$  reseptör yoğunluğu ve afinitesinde artış bulunmuştur. Depresyonda,  $\alpha_1$  adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayısı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili  $\alpha_2$  adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve inhibitör  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları bilinmektedir. (61,120)

### ***Dopamin***

Depresyonda dopaminin rolü üzerine çok çalışılmıştır. Dikkatte bozulma, zevk alamama, yorgunluk ve psikomotor yavaşlaması olan hastalarda dopamin aktivitesinin düştüğü, amfetamin gibi dopamin agonistlerinin depresyonun tam tersi mani durumuna sebep olduğu, bupropion gibi dopamin agonisti ilaçların antidepresan özellik taşıdığı özellikle dikkat, haz gibi alanlarda bu tip ilaçların yarar sağladığı bulguları üzerine dopaminin depresyonda önemli bir yeri olduğu anlaşılmıştır. (67,121,122) Bu durumu destekleyen durumlardan biri de dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asitin depresyonu olan bireylerin BOS örneklerinde düşük seviyede bulunmasıdır. Ayrıca tüm bu monoaminerjik düzeneklerin dolaylı yollarla da birbirlerine etkiledikleri düşünülmektedir. (122)

İki grup altında incelenen dopamin reseptörleri adenilat siklaz sistemi üzerinden etki eder. D1 ve D5 reseptörlerinin yer aldığı D1 benzeri reseptörler olarak geçen gruptaki reseptörler adenilat siklazı aktive eder. D2, D3 ve D4 reseptörlerini içeren D2 grubu reseptörleri ise adenilat siklazı inhibe eder. (123)

### ***Diğer Nörotransmitterler***

Glutamat, beyinde en yaygın bulunan uyarıcı nörotransmitter ve hafıza,

öğrenme, aşırı uyarılma tepkisi (eksitotoksisite), epilepsi, uyarıcı iletişim, iskemi, hipoksi gibi birçok durumla ilişkilendirilmiştir. Glutamatın depresyon oluşumundaki yerine yönelik bazı kanıtlar vardır. Bu kanıtlar arasında; bazı hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde strese bağlı değişikliklerin gözlenmesi ve bunun nöronal bozulma ve kayıpla (eksitotoksisite) ilişkisi, glutamata dokunan ajanların depresyonda etkili olması, tek doz verilen NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptör antagonisti olarak bilinen ketaminin depresyon hastalarında hızlı ve geniş bir etki oluşturması ve lamotrijin, riluzol, lityum gibi glutamat salınımını azaltan ilaçların depresyonda etkili olması sayılabilir. (124,125)

GABA, önemli bir inhibitör nörotransmitterdir. Depresyon hastalarının beyin, BOS ve plazma GABA seviyeleri düşük saptanmıştır. Kronik stres bazı hayvan çalışmalarında GABA düzeylerini düşürmüştür. Ayrıca, GABA reseptörlerinin antidepressanlar tarafından up-regüle olması da GABA'nın depresyondaki rolünü destekler. (50)

Asetilkolin MSS'de bulunan yaygın bir nörotransmitterdir. Kolinerjik nöronların dopamin, norepinefrin ve serotonin nöronları ile ikili bağlantıları vardır. Asetilkolinin duygudurum bozukluklarının oluşumunda rol alır. Bunun kanıtları olarak; bazı depresyon hastalarının beyinlerinde asetilkolin öncülü olan kolinin anormal düzeylerde saptanması, sağlıklı bireylerde kolinerjik ajanların anergi, letarji ve psikomotor geriliğe yol açması, depresyonda kolinerjik iletinin artması ve manide azalması gösterilmektedir. (50,126)

Başta BDNF olmak üzere nöroplastisite üzerine etkili olduğu bilinen farklı nörotrofinlerin de depresif hastalarda azaldığı ve tedavi ile normale dönebildiği bilinmektedir. (127,128)

### ***Nörotrofik Faktörler, Nörogenез ve Nöroplastisite***

Nörotrofik faktörler olarak bilinen proteinler, nöronların farklılaşmasında, plastisitesinde, gelişiminde, çoğalmasında ve sağ kalmasında önemli roller oynar. Depresyondan etkilendiği düşünülen hipokampus gibi beyin bölgelerinin erken gelişimi, BDNF gibi nörotrofik faktörler için önemli bir bölgedir. (104)

Tüm antidepresanların prefrontal korteks ve hipokampüste BDNF üretimini artırdığı bulunmuştur. Postmortem depresyon hastalarında yapılan incelemelerde beyin BDNF seviyelerinde azalma olduğu, stresin özellikle hipokampal BDNF sentezini düşürdüğü ve bunun antidepresanlarla düzelebilecek bir düşüklük olduğu saptanmıştır. Depresyona ve strese maruz kalmanın hipokampus hacminde azalmaya yol açtığı saptanmıştır. (129)

Nöroplastisite, nöronların çeşitli faktörlerle birlikte şekillerini ve davranışlarını değiştirme yeteneğidir. Bu başlık altında fiziksel yapıdaki değişiklikler, dendritlerin sayısı ve uzunluğu, sinaptik iletide artma veya azalma, yeni nöronların oluşumu ve var olanların ölümü sayılabilir. En fazla hipokampüste gözlenir.

BDNF'nin aracılığıyla olan bu değişiklikler, hedef innervasyonun mümkün olduğu en elverişli seviyede gerçekleşir. Bu değişiklik nöronların hepsinde olmamakla birlikte yeterli bir seçimle bir kısmında olur. BDNF, nörotrofin-4/5 (NT-4/5), nörotrofin-6 (NT-6) ve nöron büyüme faktörü (NGF) bilinen nörotrofik faktörlerdendir. Tirozin Kinaz (Trk) ve pan-nörotrofin (p75) reseptörleri bu faktörler tarafından kullanılır. Fosfolipaz C, Fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3K)-Akt döngüsü ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aracılığıyla nörotrofik faktörler hücre içi etkisini gösterir. (1,129,130)

Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışma, mikroglialının depresyon patofizyolojisinde rol oynayan nöronal plastisiteye ve nöroimmün etkileşime katkıda bulunduğunu göstermiştir. (131) Aktif mikroglia iltihabı, özellikle merkezi sinir sisteminde proinflamatuvar faktörlerin ve sitotoksinlerin aşırı üretimini teşvik ettiğinde, depresyon benzeri davranış yavaş yavaş gelişebilir. (132)

### ***Nöropeptitler***

Nöropeptitler, uyarılabilir hücrelerde transmitter veya modülatör olarak işlev gören nöronlar tarafından salınan sinyal molekülleridir. Peptit yapılı olan nörotransmitterlerden endokrin işlevlerinin varlığı veya yokluğu ile de ayırt edilebilir. Depresyonla ilişkili en yaygın olarak çalışılan nöropeptitler; P maddesi, CRH, nöropeptid Y (NPY), vazopressin ve galanindir. (1)

### ***Nöroendokrin Sistem***

Birçok hormonun depresyonun patogenezi için açıklamada önemli olduğunu araştırmalar göstermiştir. Araştırmaların öncelikle kortizol ve tiroid hormonlarına odaklanmasına rağmen bunlar tek başına depresyon gibi karmaşık hastalıkları açıklamaya çalışmak için yeterli gelmeyecektir. Yeni araştırmalar, leptin gibi diğer hormonların etkilerine odaklanmıştır. (133)

Araştırmalar, özellikle beyin gelişiminin çok erken evrelerinde leptinin aksonal gelişim, büyüme, nörogenез ve hücre farklılaşmasında önemli bir rol oynadığını, BDNF'nin leptin düzenleyicisi olarak rol oynayabileceğini, stres ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Leptin, özellikle obez depresyon hastalarında önemli bir rol oynayabilir. (134,135)

### ***Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenі***

Stres depresyon için nedensel veya depresyona katkıda bulunan bir faktördür. Özellikle, uzun süreli veya kronik stres, HHA ekseninin işlev bozukluğuna yol açabilir ve kortizol, ACTH, CRH, arginin vazopressin ve vazopressin dahil olmak üzere hormonların salgılanmasını teşvik eder. (132)

Depresyonu olan hastaların yaklaşık %40-60'ından fazlasında, azalmış ritmik ve yüksek kortizol seviyeleri dahil olmak üzere bozuk bir HHA eksenі gösterir. Artan kanıtlar, HHA ekseninin stres kaynaklı anormalliğinin, kortizol salgılanmasının artmasından ve glukokortikoid reseptör düzenleyici geri bildirimının yetersiz inhibisyonundan kaynaklanan depresyon ve bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (136) Ayrıca, tedaviden sonra HHA eksenі normalleşmeyen depresyonu olan hastalarda daha kötü bir klinik yanıt ve prognoz vardır. (137)

Klinik iyileşmeden sonra değişen HHA eksenі aktivitesinin bazı ölçümlerinde normalleşme gözlenir ve bu durum hastalığın patofizyolojisinde bir rol olduğunu düşündürür. Ayrıca, erken çocukluk çağı travması, HHA ekseninin kalıcı olarak düzensizleşmesine neden olabilir ve bu da yaşam boyu zihinsel sağlık bozuklukları riskinin artmasına neden olabilir. Örneğin, anne yoksunluğuna maruz kalan hayvanlar, yetişkinlikte strese ve hafıza bozukluğuna karşı HHA tepkisini değiştirmiştir. (138)

Çalışmalar, C vitamini gibi besinlerle, sağlıklı yetişkinlerde akut fizyolojik strese karşı kortizol reaktivitesinde bir azalma olduğunu ve nar suyu ve bitter çikolata gibi polifenol açısından zengin gıdaların tüketilmesinin sağlıklı bireylerde kortizol düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir. (139–141) Her ne kadar bu diyet faktörlerinin kortizol ve diğer HHA eksenini ile ilgili ölçümleri etkilediği mekanizmalar belirsiz olsa da, bu etkiye, psikolojik stres faktörlerini takiben hipotalamik aktivasyona verilen proinflatuar yanıtın modülasyonu yoluyla aracılık ediyor olabilir. (142)

### ***Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) Eksenini***

Tiroid bozuklukları çeşitli psikiyatrik semptomlara neden olabilir. Yorgunluk, hafıza sorunları, sinirlilik, libido azalması ve daha az sıklıkla deliryum, psikoz ve özkıym düşünceleri hipotiroidizmin belirtileri olabilir. Duygusal değişkenlik, sinirlilik, kilo kaybı, anksiyete, uykusuzluk ve psikomotor ajitasyon hipertiroidizmin belirtileri olabilir. Hipertiroidi hastalarının beşte birinde ve hipotiroidi hastalarının yaklaşık yarısında depresif belirtiler görülür.

Serotonin ve HHT arasındaki ilişkinin belirsiz olduğu ve subklinik hipotiroidinin tedavi direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Artan T4, TRH infüzyonuna körelmiş TSH yanıtı ve gece TSH yükselmesinde azalış, depresyonda HHT ekseninde en sık tanımlanan üç anormalliktir. Şiddetli depresyonu olan hastaların subklinik HHT eksenini anormalliklerine sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmalara göre HHT eksenini disfonksiyonu, hem antidepresan ilaç tedavisine verilen ortalamanın altında bir yanıtla hem de depresyonun tekrarlama riskinin daha yüksek olmasıyla bağlantılıdır. (1)

Günümüzde, yetişkin beyin bozukluklarında tiroid metabolizmasının zihinsel işlevi derinden değiştirebileceği, biliş, ruh hali ve duyguyu etkileyebileceği açıkça belirtilmektedir. Yetişkinlerde hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm entelektüel performanstaki değişikliklerle ilişkilidir. Melankolik depresyon ve demans, şiddetli hipotiroidizmde yaygındır. Tiroid ekseninin işlev bozukluğuna eşlik eden nöropsikiyatrik bozukluklar genellikle ötiroid durumuna döndükten sonra hızla tersine döner, ancak şiddetli hipotiroidizmin tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan bilişsel sakatlığa neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. (143)

### ***Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksen (HHG):***

Hipogonadizmi erkeklerde sıklıkla depresyon belirtileri görüldüğü, testosteron replasman tedavisi gören erkeklerin ruh hallerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Çalışmalar, antidepresan tedavisinin testosteronla desteklenmesinin, hipogonadik ve tedaviye dirençli depresyonu olan erkeklere yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca kadınlarda depresyon tanısının erkeklere göre iki kat daha fazla konulması ve bu durumun adet döngüsünün başlangıcına denk gelmesi, kadınlarda HHG eksenini ile depresyon arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu durumu açıklamak için kullanılabilir iki temel varsayım vardır. Bunlardan ilki ergenlikten sonra ortaya çıkan artan östrojen salınımının nörotransmitter sistemlerde duyarlılığa neden olması, ikinci ise gonadal steroidlerdeki döngüsel değişikliklerin nörotransmitter sistemlerindeki duyarlılığı artırarak depresyona yol açmasıdır. (1)

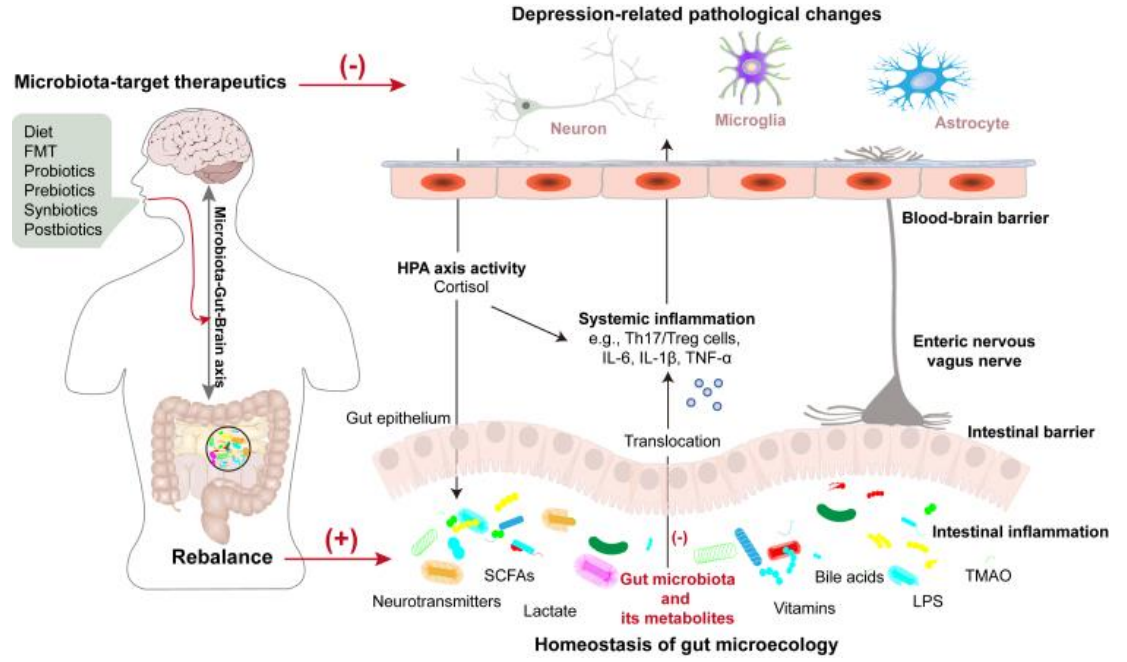
### ***Hipotalamik-Hipofizer-Büyüme Hormonu (HHB) Eksenini:***

Depresyonda, norepinefrinin sebep olduğu GRH miktarında azalma olur ve uyku sırasında beklenen GRH artışı engellenir. Yine, tipik olarak GRH salgısını artıran klonidin, L-dopa ve insülin gibi ilaçlar, depresyonda GRH salgılanmasında beklenen artışı sağlamamaktadır. (1)

### ***Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin (MBB) Eksenini:***

Bağırsak ve beyin arasındaki iletişim çift yönlüdür ve sinir, endokrin ve bağışıklık yolları dahil olmak üzere çeşitli yolları içerir. (144) Mikrobiyota ve metabolitleri, bağırsak-beyin sinyalleşmesinde anahtar modülatörler olarak görev yaparak MBB eksenini kavramını oluşturur. (145) MBB ekseninde yer alan yolların depresyondaki rolü iyi tanımlanmıştır (Şekil 1). MBB hastalarında mikrobiyal bileşim ve metabolitlerin değişmesi, bağırsak mikro-ortam homeostazisinin bozulmasına neden olur, bağırsak epitelinin fonksiyonunu etkiler ve bağırsak bariyer fonksiyon bozukluğuna ve inflamatuvar tepkilere neden olur. (146,147) Bağırsak metabolitlerinin, mikrobiyal hücre bileşenlerinin ve hatta mikrobiyotanın hasarlı bağırsak bariyeri ('sızdıran bağırsak') aracılığıyla sistemik translokasyonunun artması, sistemik inflamatuvar yanıtları (örn. Th17/düzenleyici T hücresi (Th17/Treg) dengesizliği, IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF-a) artırır ve bunlar depresyonun patogeneğinde rol oynar. (148,149)

‘İkinci beyin’ olarak adlandırılan enterik sinir sisteminin (ESS) beyin bozukluklarının gelişiminde rol oynadığı rapor edilmiştir. Bağırsak patolojisinden kaynaklanan anormal ESS aktivitesi, bağırsak salgısını, bağışıklık savunmasını, hareketliliğini ve geçirgenliğini değiştirerek depresyonla ilgili patolojik değişiklikleri ağırlaştırır. (150)



**Şekil 1.** Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin patogenezdaki potansiyel rolü ve depresyon için mikrobiyota hedefli tedaviler. (151)

FMT, Fekal mikrobiyota transplantasyonu; HHA, Hipotalamik-hipofiz-adrenal; SCFA'lar, Kısa zincirli yağ asitleri; LPS, Lipopolisakarit; TMAO, Trimetilamin-N-oksit; IL-6, İnterlökin-6; IL-1 $\beta$ , İnterlökin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tümör nekroz faktörü-alfa.

Depresyonda ESS'nin yanı sıra vagus siniri de bağırsaktan beyne mikrobiyal sinyallerin iletilmesinde önemli bir rol oynar. (152) Klinik öncesi çalışmalar, subdiyafragmatik vagotominin, depresyon benzeri davranışlara sahip farelerden LPS enjeksiyonu veya fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) sonrasında kemirgenlerde depresyon benzeri davranışların gelişmesini engellediğini doğrulamıştır. (152,153) Klinikte, vagus siniri uyarımı tedaviye dirençli depresyon için uzun zamandır onaylanmıştır. (154)

Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen LPS gibi mikrobiyal hücre bileşenleri ve periferik inflamatuvar sinyaller, kan beyin bariyerini geçerek beyne ulaşır ve



nöroinflamasyona neden olur, daha sonra depresyonun patogenezinde yer alan sinaptik kusurlar, demiyelinasyon, anormal nöroenez ve nörotransmitter salınımı dahil olmak üzere kronik aktive edici spesifik hücreler yoluyla nöropatolojik değişikliklere neden olur. (155–158)

Mikrobiyal sinyaller, patolojik nörobiyolojik değişiklikler ve depresif duygular, HHA eksenini aktive ederek kortizol sentezini ve salınımını artırabilir. Beyin-bağırsak ekseninin bir parçası olarak aşırı kortizol seviyeleri, bağırsak bariyer fonksiyonunu ve inflamatuvar yanıtları modüle ederek bağırsak patolojisini tetikler, bu da sızdıran bir bağırsakla sonuçlanır; bu süreç depresyondaki MBB ekseninin önemli bir bileşenidir. (159)

Bu yolların ötesinde, endokannabinoid sistem, CAMKII-CREB ve MAPK sinyali ve gliserofosfolipid metabolizması gibi çeşitli sinyal iletim sistemleri ve metabolik yollar da depresyonun MBB bazlı patogenezinde rol oynar. (160–163)

Ek olarak mitokondrinin bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz ve depresyon ilişkisinin potansiyel anahtar araçları olduğu bildirilmektedir. (162,164)

### ***Nöroinflamasyon***

İmmun-inflamasyon hipotezi, inflamatuvar yollar ile nöral devreler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşimlerin depresyonun patogenezinde ve patofizyolojik süreçlerinde rol oynadığını öne sürerek çok dikkat çekmiştir. Erken kanıtlar, otoimmün veya bulaşıcı hastalıkları olan hastaların genel popülasyona göre depresyon geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. (165) Ek olarak, depresyonu olmayan bireyler sitokin indükleyicileri ya da sitokin tedavilerinden sonra depresif yakınmalar gösterebilirken, antidepresanların bu semptomları hafifletebildiği gösterilmiştir. Periferik inflamasyonun/enfeksiyonun bir şekilde merkezi sinir sistemine yayılabileceği ve nöroimmün bir yanıtı neden olabileceği öne sürülmektedir: IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi periferik bağışıklık yanıtında üretilen bazı sitokinler, kan-beyin bariyerinden (KBB) beyne sızabilir. MSS'ye giren sitokinler doğrudan astrositlere, küçük stromal hücrelere ve nöronlara etki edebilir. Bazı periferik bağışıklık hücreleri, KBB'yi monositler gibi spesifik taşıyıcılar aracılığıyla geçebilir.

Dolaşımdaki sitokinler ve kemokinler, KBB'deki astrositlerin ve endotel hücrelerinin yüzey reseptörlerini düzenleyerek merkezi sinir sistemini aktive edebilir. İmmün inflamatuvar yanıt, bir aracı yol olarak, periferik tehlike sinyallerini merkeze iletir, sinyalleri güçlendirir ve stres/travma/enfeksiyon ile ilişkili depresif davranışın dış fenotipini gösterebilir. Sitokinler ve kemokinler doğrudan nöronlara etki edebilir, plastisitelerini değiştirebilir ve depresyon benzeri davranışları tetikleyebilir. (132)

Depresyonda inflamatuvar süreçlere, oksidatif stres yollarının aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin oluşması da eşlik eder. Bu durum depresyonda antioksidan sistemlerin de yeterli seviyede çalışmadığını gösterir. (166)

### ***Oksidatif Stres***

Oksidatif stres, oksidatif ve antioksidan süreçlerin dengesizliği, proteinlerde lipitlerde ve DNA'da hücrel hasara sebep olabilir. Kalıcı oksidatif stresin, depresyon ve diğer zihinsel sağlık bozukluklarında potansiyel bir mekanik yol olduğu öne sürülmüştür. (167) 115 çalışmanın meta-analizi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu kişilerin malondialdehit ve 8-F2-izoprostanlar gibi oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğunu ve ayrıca toplam antioksidan kapasite gibi daha düşük antioksidan belirteçlere sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, antidepresan tedavisinden sonra oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı bildirilmiş olup, bu da nedensel bir ilişkiyi desteklemektedir. (168) Oksidatif stresin hücrel hasar üzerindeki doğrudan etkisine ek olarak, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artan üretimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna, inflamasyona ve değişen triptofan metabolizmasına yol açabilir ve bunların tümü zihinsel bozukluklarda rol oynar. (167)

Diyet, antioksidan özelliklere sahip diyet bileşiklerinin tedarikini artırarak veya yoksun bırakarak oksidatif stresi hem şiddetlendirebilir hem de iyileştirebilir. Hayvan çalışmaları, yüksek yağlı Batı tarzı diyetlerin, beyinde ve periferik olarak protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu gibi oksidatif stres belirteçlerini artırabileceğini göstermektedir. (169,170) Zihinsel bozuklukları olan kişilerde bildirilen yüksek oksidatif stres yükü nedeniyle, diyet kalitesinin artırılması, tükenmiş antioksidan savunmaların yenilenmesi için geçerli bir müdahale olabilir. (167) Besin açısından yoğun bir diyet, F2 izoprostanlar ve plazmada oksitlenmiş düşük yoğunluklu

lipoprotein gibi azaltılmış oksidatif stres belirteçleriyle ilişkili hem doğrudan hem de dolaylı antioksidan özelliklere sahip bir dizi bileşik açısından zengindir. (171–173) Askorbik asit (C vitamini) ve alfa tokoferol (E vitamini) gibi vitaminler doğrudan serbest radikal temizleme özelliklerine sahiptir. (174) Selenyum, çinko ve sistein gibi besinler glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan sistemlerin kofaktörleridir. Ayrıca n-asetil sistein gibi antioksidan bileşiklerle takviyenin depresif semptomları iyileştirebileceğini gösteren ön kanıtlar da vardır. (175) Klinik öncesi çalışmalar, polifenollerin, nükleer faktör eritroidle ilişkili faktör(Nrf-2)'ün indüksiyonu ve inflamatuvar yolların nükleer faktör kappa B (NFkB) ve MAPK modülasyonu dahil olmak üzere antioksidan savunma sistemlerinin düzenlenmesi yoluyla oksidatif stresi de azaltabileceğini göstermektedir. (176)

### ***Mitokondriyal İşlev Bozukluğu***

Depresyonun mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. (177) Aslında, yorgunluk ve bilişsel şikayetler gibi depresyonun birçok temel semptomu hem merkezi hem de periferik mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve azalmış biyogenez ile uyumludur. (178) Bozulmuş oksidatif fosforilasyon ve bozulmuş mitokondriyal ATP üretimi, işlevsiz nöronal plastisiteye ve azalmış nörojeneze yol açabilir; bunların her ikisi de depresyonun nörobiyolojisinin temel unsurlarıdır. (177)

Önemli klinik öncesi kanıtlar, yetersiz beslenmenin mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir. (179) Yüksek yağlı diyet anormal mitokondriyal biyogenez ile ilişkilidir, bu da artan serbest radikal üretimi, inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. (180,181) Hiperkalorik, yüksek karbonhidratlı bir diyet, yüksek tuzlu bir diyetin yanı sıra benzer yolları yönlendirir. (182,183) Yetersiz beslenmenin neden olduğu mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun nesiller arası kalıtımı olması da mümkündür. (184) Bazı insan çalışmalarına göre, kalori kısıtlaması ile mitokondriyal biyogenez belirteçlerinin artmış ve bunun mitokondriyal fonksiyon üzerinde potansiyel yararlı etkisinin olmuştur. (179) Bugüne kadar depresyonda mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu ölçen kalori kısıtlamasına ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu, özellikle de depresyonda aerobikten glikolitik enerji üretimine geçişi tersine çevirmek

için önerilen bir diyet modeli ketojenik diyettir, ancak insanlarda bu hipotezi değerlendiren klinik çalışmalar hala beklenmektedir. (185) Ketojenik diyet, mitokondriyal eşleşmeyen proteinlerin hem aktivitesini hem de seviyelerini artırır. (186) Mitokondriyal biyogenezdeki değişikliğin, sağlıklı Akdeniz tipi beslenmenin depresyondaki yararlı etkilerine ne ölçüde aracılık ettiği henüz belirlenmemiştir. Kersetin, N-asetilsistein ve resveratrolün de mitokondriyal biyogenezini artırmada varsayılan bir rolü vardır. (176,187)

### ***Epigenetik, Erken Yaşam ve Anne/Babanın Beslenmesi***

Epigenetik, altta yatan DNA dizisinde değişiklik olmadığında gen aktivitesini kontrol eden ve gelişimin gerçekleşmesini sağlayan moleküler mekanizmalardır. (188) Örneğin, epigenetik süreçler, yetişkinlerde depresyonla ilişkilendirilen DNA metilasyon yaşını, ayrıca bilişsel işlev, alkol bağımlılığı, bipolar bozukluk ve azalmış hipokampal hacim dahil olmak üzere bir dizi başka nörogelişimsel sonuç ve eşlik eden hastalıkları etkileyebilir. (189–193) Çok az sayıda çalışma, beslenme müdahalelerinin metilasyon yaşı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir ve bunun yavaşladığına dair kanıt bulmuştur. (194–196) Epigenetik durum genetik diziden, iç ve dış çevreden ve gelişim sırasında meydana gelen bir dizi süreçten etkilenir. Doğum öncesi gelişim, gamet oluşumu ve ergenlik gibi hassas dönemlerdeki çevresel etki, kardiyometabolik ve nörogelişimsel bozukluklar da dahil olmak üzere depresyonla ortak yolları paylaşan kronik hastalıklar riskiyle ilişkilendirilmiştir. (197) Bu fenomene 'sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri' (DOHaD) adı verilir. (198)

Beslenme, DOHaD bağlamında epigenetik üzerinde en çok çalışılan çevresel etki olmuştur. (199) Hollanda'daki çalışmalar, erken gelişim sırasındaki beslenme olumsuzluğu nedeniyle yetişkinlerde hastalık riskinde epigenetik düzensizliğin rol oynadığını göstermiştir. (200) Yaşamın erken döneminde beslenmenin nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki etkisine aracılık etmede epigenetik değişimin rolünü değerlendiren çok az gözlemsel insan çalışması vardır ve bunların çoğu kesitseldir. Yakın zamanlı bir incelemede, emzirme ve annenin obezitesi gibi yaşamın erken dönemlerinde belirli beslenme maruziyetlerinin epigenetik durumu etkileyebileceği ve bunun da içselleştirme ve dışsallaştırma davranışları gibi çocuk ve ergen psikopatolojisine aracılık edebileceği bulunmuştur. (201) Barbados Beslenme

Çalışması, protein ve enerji yetersiz beslenmesi nedeniyle bebeklik döneminde hastaneye kaldırılan yetişkinlerin nöropsikiyatrik risk genlerinde DNA metilasyon değişiklikleri sergilediğini ortaya koymuştur. (202) İn vitro hücre kültürü deneyleri ve kemirgen çalışmalarına göre, makro besinlerin kısıtlanmasının veya fazlalığının, metabolizma ve davranışla ilgili olanlar da dahil birçok farklı gen üzerindeki çoklu epigenetik mekanizmalar üzerinde tekrarlanabilir etkilere sahiptir. (203,204) Metabolik bozulmalar, diyetin etkilerinin genlerde saklanmasını sağlayan genomik ve epigenomik değişiklikler için itici bir güç olarak tanınmaya başlamıştır. (205)

Folat, biyotin, B6 ve B12 gibi vitaminler dahil besin açısından zengin beslenme düzeninin bileşenleri; kurkumin, resveratrol ve genistein gibi polifenoller ve omega3 yağ asitlerinin hepsinin birden fazla mekanizma yoluyla epigenetik durumu etkilediği gösterilmiştir. Ek olarak, tipik olarak diyet lifinin fermantasyonu sırasında üretilen faydalı bir mikrobiyal metabolit olarak kabul edilen bütirat, aynı zamanda konakçı hücrelerin epigenetik durumunu da etkileyebilir. (206–208)

### ***Sirkadiyen Ritim***

Depresyon semptomlarının bir kısmının sirkadiyen sistemin düzensizliğiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Örneğin uyku-uyanıklık döngüsü, gün içi yorgunluğu, vücut ısısı, nörotransmitter ve hormon seviyeleri gibi günlük ritimlerdeki değişiklikler depresyonlu bireyler arasında yaygındır. (209)

Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi depresyon tedavisi ve hayat kalitesi açısından büyük önem taşır. Duygudurum, ısı değişiklikleri, psikomotor aktivite ve endokrin salgılarda değişiklikler gibi semptomların gün içinde değişken seyretmesi sirkadiyen ritim ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Genç sağlıklı yetişkinlerde uyku-uyanıklık döngüsündeki değişikliklerin mevcut duygudurumu etkilediği görülmektedir. Depresyonda uykudan yoksun bırakma, ışık terapisi gibi sirkadiyen ritim üzerinde etkili yöntemlerin depresyonda olumlu etki göstermesi bu durumu desteklemektedir. Agomelatin gibi direkt sirkadiyen ritim üzerinden etki ederek uyku döngüsünün normale dönmesini sağlayan tedaviler depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. (210) Mevsimsel özellik gösteren depresif hastaların şikayetlerinin mevsime ait ışık değişikliklerinden etkilendiği düşünülmektedir. Yine depresyon

hastalarında sirkadiyen ritmi düzenleyen clock gen mutasyonlarının bulunması depresyon hastalarında sirkadiyen ritimle ilgili kısmın aslında çok önemli olduğunu göstermektedir. (211) Ancak sirkadiyen sistem ile depresyon arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılamamıştır. (209)

## **Depresyonda Tedavi Yaklaşımları**

### ***Psikofarmakoloji***

Tedavinin kişiye özgü olması gerekliliği nedeniyle ilaç seçimi bazı özelliklere göre yapılmalıdır. Hastanın cinsiyeti, yaşı, tedavi uyumu, kendisinin ve birinci derece yakınlarının ilaca yanıt öyküsü, özkıyım girişimi ve düşüncesi, eşlik eden tıbbi durumlar, depresyonun önde gelen belirtileri, alt tipleri, kullanılacak ilacın olası yan etkileri ve güvenilirliği, ilaç etkileşimleri ve tedavi maliyeti değerlendirilmelidir. Depresyon tedavisinde farmakolojik tedaviye tek ve düşük doz bir ilaçla başlamak, ilaç ekleme ya da ilaç değişikliğinden önce mevcut ilacın yeterli doz ve süre kullanılmasına dikkat etmek önemlidir. (212,213)

Günümüzde SSGİ'ler, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) başta olmak üzere; TAD'ler, MAOI'ler, NDGI'ler,  $\alpha 2$  antagonistleri, seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri, serotonin antagonist/geri-alım inhibitörleri, melatonin analogları gibi antidepresanlar kullanılmaktadır.

Tüm antidepresanların genel etki mekanizması dopamin, noradrenalin ve serotoninden biri ya da daha fazlasının sinaptik etkinliğini artırmak üzerinedir. (214)

Trisiklik antidepresanların genel etki mekanizmaları serotonin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek sinaptik aralıktaki miktarlarını artırmak şeklindedir. (215) Ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, idrar retansiyonu, bellek bozuklukları, aritmi, sedasyon, iştah artışı, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, konvüzyon riski gibi yan etkiler görülebilir. (32)

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI)'nin ana etki mekanizmaları serotonin taşıyıcılarını inhibe ederek serotoninin presinaptik geri alımını engellemek ve sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonunu artırmaktır. (216)

Antihistaminik, antikolinergik ve  $\alpha 1$  adrenerjik etkilerinin olmayışı ile bu ilaçlar güvenli bir yan etki profiline sahiptir. (217)

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ)'nin ana etki mekanizması SERT ve noradrenalin taşıyıcısını (NET) inhibe etmektir. Prefrontal alanlarda dopamin de NET tarafından taşındığından SNGİ'ler dozu artırıldıkça dopaminerjik etkileri de gözlemlenmeye başlanır. (218)

Reboksetin seçici noradrenalin geri alım inhibisyonu yapar ve serotonin geri alımı üzerinde etkisi çok azdır. (99)

Noradrenerjik ve seçici serotonerjik antidepresanlar (NASSA) grubunun ana etki mekanizması  $\alpha 2$  otoresptörü, 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke etmektir. Böylelikle serotonin ve noradrenalin miktarını artırır. (219)

Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ) sinaptik aralıkta noradrenalin ve dopamini artırır. (220)

Agomelatin, melatonin agonistidir ve melatonin MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörlerini agonize eder. 5-HT<sub>2C</sub> reseptörünü ise antagonize eder. Ayırt edici özelliği sedasyon yapmadan uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemesidir. (221)

Moklobemid, seçici ve geri dönüşlü monoamin oksidaz inhibitörüdür. Günümüzde depresyonda az kullanılsa da tercih edilen ilaçlardandır.

### ***Psikoterapi***

Destekleyici ve bilişsel davranışçı terapiler akut durumlarda ön planda düşünülmektedir. Dinamik yönelimli terapilerde bireyin erken dönem çatışmaları, bilinçdışı öfkesi ve nesne ilişkileri değerlendirilir ve terapist-danışan ilişkisi üzerinden terapi düzenlenir. Davranışçı terapiler, bireyin yaşamında azalmış olan olumlu pekiştirmelerin artırılmasına yöneliktir. Bilişsel terapilerde bireyin bilişsel hataların farkına varması ve işlevsel olmayan düşüncelerin değerlendirilerek yerine daha gerçekçi düşüncelerin konması amaçlanır. Bilişsel davranışçı yöntemlerle ise işlevsel olmayan davranış ve duygulara yol açan düşüncelere odaklanılır. Kişiler arası psikoterapide ise erken yaşamda meydana gelen bağlanma oluşumuyla ilgili

problemler anlaşılabilir, bireylerin hayatında bu örüntüleri nasıl kullandığı ve bu örüntülerle ilgili değişiklikleri nasıl yapabileceğine odaklanılır. (33,50)

### ***Somatik Tedaviler***

Depresyonda kullanılan somatik tedaviler arasında, transkranyal manyetik stimülasyon, elektrokonvulzif tedavi, vagus sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, manyetik nöbet terapisi, transkranyal doğru akım stimülasyonu gibi tedaviler yer almaktadır. (32)

### ***Bağırsak Mikrobiyotasına Dayalı Müdahaleler:***

#### ***1. Psikobiyotikler***

2013 yılından bu yana ‘psikobiyotik’ adı altında yeni bir probiyotik alt türü ortaya çıkmıştır. Psikobiyotikler, bağırsak florasına kolonize olarak nöronal fonksiyonlar üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak olumlu etkiler oluşturan canlı bakterilerdir. Morshedi ve arkadaşları 2018 yılında psikobiyotikleri ‘bağırsak-beyin aksını etkileyen probiyotik ve prebiyotiklerin tamamı’ şeklinde tanımlamışlardır. (222) Bu yapılan tanıma ek mikrobiyom ile psikolojiyi etkileyen tüm maddelerin potansiyel psikobiyotik olduğu varsayılmaktadır. (223)

Psikobiyotikler, bazı nörotransmitterleri üretir. Bunlar; serotonin öncüsü olarak bilinen aminoasit triptofan, L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) ile dopamin öncüsü olarak bilinen bir diğer aminoasit tirozin ve GABA’dır. Bu nörotransmitterler beyin-bağırsak aksı üzerine etki ederek duygudurumu iyileştirir, hafızayı güçlendirir anksiyeteyi ve kortizol düzeylerini azaltır. (224)

Psikobiyotiklerin insan üzerindeki araştırma verileri yetersizdir. Probiyotik alan hastalarda anksiyete, depresyon ve bağırsak iltihabında azalma bildirilmiştir. (225) Ön çalışmalar, sınırlı sayıda da olsa, bu bakterilerin anksiyolitik ve antidepresan aktivitelere sahip olduğunu bulmuştur. (226)

Mikrobiyota, beyin-bağırsak aksı ile ilgili yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasında konakçı ile zihinsel ve ruhsal bir etkileşim ilişkisini bildirmektedir. Son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının stres, OSB,



anksiyete, depresyon, duyarlılık, şizofreni, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların arasındaki ilişkiyi tartışmaktadır.

## ***2.Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu (FMT)***

Çeşitli hayvan deneylerinde beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin FMT ile yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. (227)

Hastalıkla ilgili fenotiplerin FMT ile bir bireyden diğerine aktarılabildiği, alıcı farelere morbid obez insanlardan alınan bağırsak mikrobiyotası nakledildikten sonra farelerin obezite ve insülin direnci fenotipleri sergilediği, buna serum endotoksin ve inflamatuvar sitokin artışlarının eşlik ettiği ve bunun yanı sıra zayıf donörlerden alınan bağırsak florasının metabolik sendromlu obez hastalarda insülin duyarlılığını geri kazandırdığı ve bakteriyel çeşitliliği artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. (228)

Mikroplarla yeniden yapılandırma veya FMT, çeşitli beyin hastalıkları için etkili bir müdahale olabilir. Depresyon benzeri fenotipli farelerden veya depresif hastalardan FMT yoluyla depresyon benzeri fenotipler aktarılabilir, bu da FMT'nin depresyonu iyileştirmek için yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. (152,229–235)

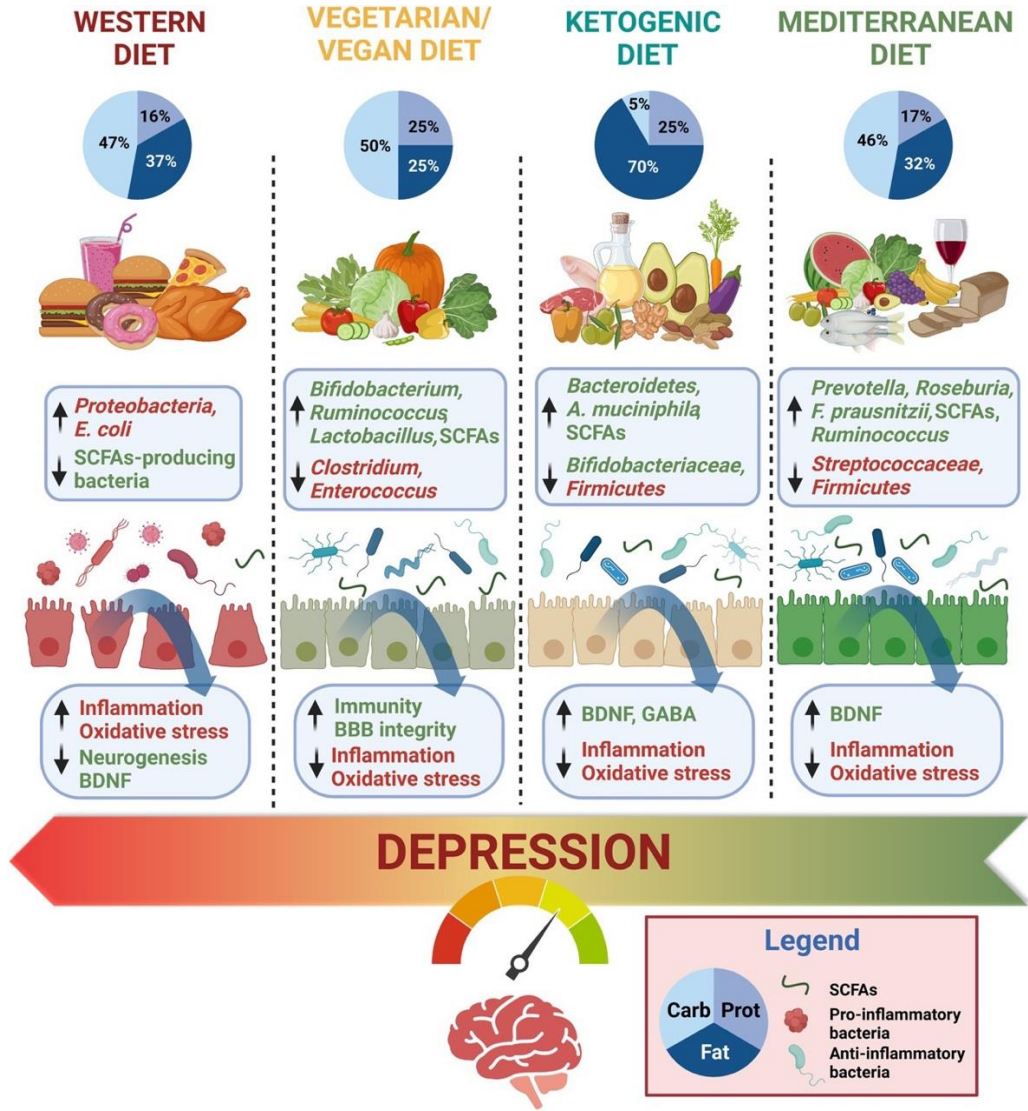
Çeşitli vaka raporları, meta-analizler ve sistematik incelemeler de FMT'nin depresyon hastalarında depresif semptomları iyileştirdiğini göstermiştir. (236–244) Bununla birlikte, depresyonlu hastalarda yapılan FMT klinik çalışmalarından kesin sonuçlar çıkarmak zordur çünkü FMT'nin kısa ve uzun vadeli yan etkileri önlenemez veya mevcut FMT terapötik stratejileri bağlamında belirlenemez. (245,246)

## ***3.Beslenme Müdahaleleri***

Yetersiz beslenmenin, nörodejeneratif, kardiyovasküler ve karaciğer bozuklukları, metabolik sendrom, diyabetin yanı sıra depresyon gibi zihinsel hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi iyi bir şekilde açıklığa kavuşturulmuştur. (247–249)

Son yıllarda beslenme, hem hastalıkların tedavisinde hem de önlenmesinde giderek daha önemli hale gelmiştir. Depresyonla ilgili olarak, bazı kesitsel ve boylamsal çalışmalar, kalori, şeker ve doymuş yağlar açısından zengin ve meyve,

sebze, lif ve antioksidanlar açısından zayıf sağlıklı bir beslenmenin hastalık geliştirme riskinin artmasının yanı sıra semptom şiddeti ve kronikliğinde artışla ilişkisinin altını çizmiştir. (250–254) (Şekil 1). Ayrıca, depresyon da dahil olmak üzere psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde yer aldığı gösterilen bağırsak mikrobiyotası beyin ekseninde diyetin rolü iyi bir şekilde belgelenmiştir. (255,256) Bu nedenle, bu kanıt, sağlıklı bir diyetin depresyon riskini ve tekrarlayan depresif belirtileri azaltmadaki potansiyel rolünü bildiren diğer verilerle birlikte sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının ve belirli diyetlere bağlılığın bir kombinasyonunun, örneğin Akdeniz diyeti (AkD) veya Ketojenik diyet (KD) depresyonun başlamasına karşı koruma sağlayabilir. (257–262) Vegan ve vejetaryan diyetlerin depresyon üzerindeki etkileri çelişkilidir. (263) Ergen kızlarla yapılan bir çalışmada hipertansiyon için geliştirilen DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) diyetine yüksek bağlılığın daha düşük depresyon olasılığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. (264) AkD ve DASH diyetinin bir kombinasyonu olan ve nörodejenaratif gecikme için geliştirilen MIND diyetinin depresyon üzerindeki etkinliğini araştıran az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. (265,266)



**Şekil 2.** Beslenme alışkanlıkları depresyon riskini belirler.

Yüksek kalori, doymuş yağ asitleri ve şeker alımına dayalı diyetler (yani Batı Diyeti), SCFA üreten türlerin (yeşil renkte listelenmiş ve mavi renkte gösterilmiştir) aksine proinflatuar bakterilerin (kırmızı renkte listelenmiş ve kırmızı renkte gösterilmiştir) aşırı çoğalmasını destekleyerek bağırsak disbiyozu ile ilişkilidir. Bu durum, bağırsak geçirgenliği ve sürekli sistemik oksidatif stres (kırmızı ile listelenmiştir) ile ilişkili proinflatuar bir durumu tetikleyerek nörogenez ve beyin sağlığı (yeşil ile listelenmiştir) üzerinde olumsuz bir etki yaratır. Aksine, Vejetaryen veya Vegan diyet, Ketojenik diyet ve Akdeniz diyeti, öbiyozu teşvik ederek, BDNF ve GABA seviyelerini artırarak ve aynı zamanda enflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak depresyon riski ile ters orantılıdır. Faydalı mikroplar ve olumlu etkileri yeşil renkte, zararlı mikroplar ve olumsuz etkileri ise kırmızı renkte listelenmiştir. Kısaltmalar: A. muciniphila: Akkermansia muciniphila; BBB: kan beyin bariyeri; BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör; E. coli: Escherichia coli; F. prausnitzii: Faecalibacterium prausnitzii; GABA:  $\gamma$ -aminobütirik asit; SCFA'lar: kısa zincirli yağ asitleri;  $\uparrow$ : artışı;  $\downarrow$ : azalma. (267)

## AKDENİZ DİYETİ

### Tanım ve Özellikler

Akdeniz diyeti, ilk kez 1960'lı yıllarda Ancel Keys tarafından, 'Yedi Ülke Çalışması'ndan sonra tanımlanmıştır. Yürütülen bu çalışmada ABD, İtalya, Finlandiya, Hollanda, Yunanistan, Yugoslavya ve Japonya'da yaşayan orta yaşlı bireylerin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları incelenmiş, Akdeniz bölgesinde yaşayan katılımcıların diğer bölgelerde yaşayanlara göre kalp hastalıkları açısından daha düşük riskli olduğu ve daha uzun yaşadıkları saptanmıştır. (18)

Akdeniz diyeti, 2010 yılında UNESCO tarafından İnsanın Somut Olmayan Kültürel Mirası statüsüne layık görülmüştür: bu sadece bir diyet değil, aynı zamanda Akdeniz bölgesinin, mutfaklarının ve insanların bir geleneği ve simgesidir, aynı zamanda sağlıklı bir yaşam biçimidir. Akdeniz halkı geleneksel olarak mutfağını Akdeniz toplumunun etkileşimli olarak örülmüş fikirlerine, alışkanlıklarına ve değerlerine ve her Akdeniz ülkesinin bireysel ve alt gruplarına dayandırmıştır. Akdeniz mutfağı, onların geleneklerinin ve lezzetlerinin bir karışımı olup, Akdeniz mirasının zenginliğini simgelemektedir. (268,269)

Akdeniz Diyeti'nde zeytinyağı, su, zeytin, meyve, sebze, tam tahıllar (rafine edilmemiş) ve çiğ kuruyemişler yüksek miktarda tüketimi önerilen besinlerdir. Balık ve fermente süt ürünleri orta düzey tüketimi önerilen besinlerdir. Tüketimi düşük düzeyde önerilenler ise et ve et ürünleri ve sosyal normlara uyduğu sürece ılımlı düzeyde şarap tüketimidir. Özellikle Akdeniz bölgesinde bulunan Yunanistan, Güney İtalya ve Güney Avrupa'daki halkın geleneksel beslenme şeklidir. (46, 47). Bu öneriler esas alınarak Akdeniz Diyeti ülkelerin kültürlerine göre özelleştirilebilen bir beslenme şeklidir. Akdeniz Diyeti'nin tek bir çeşidinden bahsetmek imkansızdır. (48). Küreselleşme ve kentleşmenin artması ile insanların hayat tarzında önemli değişiklikler olmuştur. Evde yemek yapmak, muhafaza etmek gibi faaliyetler için vakit ayırmak ve emek harcamak günümüzde çoğu zaman uygulanması oldukça zor bir hal aldı. Son yıllarda Akdeniz Diyeti'nin yalnızca bir beslenme şekli değil, aynı zamanda yerel değerlere saygılı, misafirperverliğe, komşuluk ve paylaşımına önem veren bir yaşam tarzı olduğu, birlikte yiyip içmenin bir çeşit eğlence tarzı olduğuna vurgu

yapılmaktadır.

Akdeniz mutfağı ağırlıklı olarak kullanılan fermente gıdalar, organoleptik özellikleri ve uzun raf ömrü nedeniyle Akdeniz ülkelerinde eski çağlardan beri geleneksel olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, laktofermente besinler (yani laktik asit bakterileri tarafından fermente edilmiş) sağlığı iyileştirici özelliklerinin olmasından ötürü gittikçe ilgi çekmektedir. Bu besinler, metabolizmaları ve gelişmeleri için fermente edilebilir bir şekere bağımlı olan laktik asit bakterileri açısından doğal olarak zengindir. Çiğ gıdalardaki şekerlerin laktik asit fermantasyonu, gıdaya yalnızca bir tat ve doku kazandırmakla kalmaz, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşime giren bir dizi sinyal molekülü ve sağlığı teşvik eden bileşikleri serbest bırakır, böylece sağlık açısından birçok fayda sağlar. Laktik asit bakterileri ve metabolitlerinin özellikleri nedeniyle bu gıdaların çoğu 'fonksiyonel gıdalar' olarak sınıflandırılmaktadır; insan sağlığı üzerindeki sayısız olumlu etkileri nedeniyle bu gıdalar, insan sağlığını iyileştirmenin güvenilir ve ucuz yolları olarak kabul edilmektedir.

Akdeniz Diyeti yerel özelliklere saygı duyan bir sistem olarak, yerel üreticilerin desteklenmesini sağlayabilir ve bu gıdaların tüketimini teşvik ederek Akdeniz'deki küçük kırsal alanların sürdürülebilir kalkınması için bir araç olabilir. Akdeniz Diyeti'nin aynı zamanda bir 'gıda tasarrufu kültürü' olduğu göz önüne alınırsa Akdeniz Diyeti'ni teşvik etmek, israf edilen gıda miktarını azaltmaya yardımcı olabilir. (270)

### **Akdeniz Diyeti Piramidi**

İlk kez 1995'te 'Geleneksel Akdeniz Diyeti Piramidi' oluşturulmuştur. (271) Bach-Faigh bu piramidi, gittikçe değişim gösteren çevresel etkenleri, beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarını göz önüne alarak 2011 yılında güncellemiştir. (268) Akdeniz Diyeti multidisipliner (halk sağlığı, sosyoloji, sosyal antropoloji, diyetetik, gıda bilimleri, aile ve tüketici bilimleri, kültürel miras, ziraat ve çevre bilimlerindeki uzmanlar) bir şekilde yeniden değerlendirildi ve 2020 yılında Akdeniz Diyeti piramidi, çeşitli ulusların coğrafi, sosyoekonomik ve kültürel değerlerini ve beslenme kalıplarını yansıtabilecek şekilde güncellendi. (272)



**Şekil 3.** Sürdürülebilir Akdeniz Diyeti İçin Yeni Piramit. (272)

Piramidin en tabanında fiziksel aktivite, su, bitki çayı tüketimi, biyoçeşitlilik, mevsimine uygun beslenme, çevre dostu ürünler, uyku ve dinlenme, mutfak aktiviteleri gibi yaşam tarzı ile ilgili önerilerin bulunması, Akdeniz Diyeti'nin salt bir beslenme şekli olmasından ziyade, sağlıklı yaşam biçimi olması özelliğine dikkat çekiyor. Piramidin temelinde sebze, meyve, tam tahıllar ve zeytinyağı gibi yiyecekler en sık tüketilmesi önerilen yiyeceklerken, daha yukarılarda daha az tüketilmesi önerilen hayvansal kaynaklı yiyecekler ve daha yukarıda da yağ, şeker içeriği zengin olan, nadiren tüketilebilecek yiyecekler bulunmaktadır. Sağlıklı ve dengeli bir diyet oluşturabilmek için yiyecekler öğünlük, günlük ve haftalık tüketilmesi gerekenler şeklinde sınıflandırılmıştır. (271)

### **Akdeniz Diyeti'nin Bileşenleri**

#### ***Sızma Zeytinyağı***

AkD'nin temel özelliklerinden biri, temel diyet yağ asitlerinin bir karışımını içeren sızma zeytinyağının düzenli olarak tüketilmesidir. Zeytinyağı tüketimi, Akdeniz popülasyonları arasında uzun yaşam süresinin ana nedeni olarak kabul edilmektedir. (273) Sızma zeytinyağı, doymamış yağ asitlerinin ve yağda çözünen

vitaminler, polifenoller, klorofiller ve fitosteroller gibi diğer bileşenlerin ana kaynağıdır. (274) Zeytinyağında bulunan polifenoller antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif, kardiyoprotektif, antikanser, antiobezite, anti-diyabetik, antimikrobiyal ve antisteatotik etkilere sahiptir. Bu etkiler temel olarak, aralarında oleuropein, oleacein ve oleocanthal ve tirozol ve hidroksitirozol gibi basit fenollerin bulunduğu sekoiridoid (iridoid glikozit gibi Oleaceae ailesinin beslenme karşıtı caydırıcıları) türevlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. (275–282)

### ***Baklagiller, Tahıllar ve Kuruyemişler***

İnsanlar yüzyıllardır baklagil yetiştirmekte ve bunları yulaf lapası ve bakliyat şeklinde tüketmektedir. Bakliyatlar son derece besleyicidir ve kolayca hazırlanıp uzun süre saklanabilirler. Kuşkusuz baklagillerin bu özellikleri, başarılarının ve çeşitli ülkelerin geleneksel diyetlerine dahil edilmelerinin nedenidir. AkD'nin en yaygın baklagilleri fasulye, mercimek ve nohuttur. Baklagiller genellikle farklı tahıllar, balık, et ve sebzelerle karıştırılarak tüketilir. Benzer şekilde, binlerce yıldır tohumlar ve kabuklu yemişler (fındık, badem, ağaç yemişleri, antep fıstığı vb.) temel gıda olarak kabul edilmiş ve günlük olarak tüketilmiştir. Kuruyemişler ve baklagiller Akdeniz bölgesi, Asya ve Amerika'nın her yerinde rutin olarak tüketilmiştir. (273) Bakliyat ve fasulyenin ana bileşenleri, endotel disfonksiyonunu azaltan, kolesterolü ve kan basıncını düşüren ve enerji metabolizmasını düzenleyen, kimyasal formülünde keton grubu bulunan bir tür polifenol olan flavanollerdir. (283) Ayrıca, Akdeniz ülkelerinde yaşayan insanlar düzenli olarak pirinç ve buğday gibi tahılları makarna, ekmekek, kuskus vb. şeklinde tüketmektedir. Bu tahıllar, patatesle birlikte ana enerji ve karbonhidrat kaynaklarını oluşturmaktadır. (273)

### ***Meyve ve Sebzeler***

Akdeniz iklimi, AkD'nin önemli bir bölümünü oluşturan çeşitli sebze ve meyvelerin üretimini desteklemektedir. Orijinal Akdeniz sebzeleri arasında şalgam, enginar, marul ve turp sayılabilir. Dış bölgelerle olan etkileşimler yeni meyve ve sebze çeşitlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Örneğin, turuncgiller ve patlıcan Kuzey Asya ve Hindistan'dan, kabak, domates, patates, biber, mısır ve yeşil fasulye ise Amerika'dan Akdeniz bölgesine girmiştir. (273)

### ***Süt Ürünleri***

Geleneksel olarak Akdeniz ülkelerinde süt ve diğer süt ürünlerinin tüketimi düşüktür. Bununla birlikte, et, süt ve yünleri için keçi ve koyun yetiştirmek üzere çok sayıda arazi ayrılmış ve böylece yoğurt, peynir ve diğer fermente süt ürünlerinin üretimi kolaylaştırılmıştır. (273)

### ***Balık***

Akdeniz bölgesi, yüksek balık tüketimine yol açan zengin bir balıkçılık geleneğine sahiptir. Ancak, çevresel kirleticiler omega-3 yağ asitlerinin katkılarını zayıflatmıştır. (273)

### ***Şarap***

Avrupa Akdeniz ülkelerinde AD, yemek sırasında orta düzeyde şarap tüketimi ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Şarabın Neolitik dönemde ortaya çıktığı bilinirken, Yunanlılar ve Mısırlılar rafine edilmesi ve korunmasıyla ilgili teknikleri geliştirerek içeceği popüler hale getirmişlerdir. Dahası, Romalılar asma yetiştiriciliğini İtalya ve diğer ülkelere yayarak şarabı AkD'nin önemli bir parçası haline getirmiştir. (273)

### **Akdeniz Diyeti'nin Sağlık Üzerine Etkisi**

1960'lardan bu yana AkD, kronik ve/veya dejeneratif hastalıkların, kardiyovasküler hastalıkların, metabolik sendromun, bilişsel gerilemenin ve kanserin önlenmesindeki rolünü anlamak için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. (275)

Birçok araştırma AkD'nin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, kanser insidansı ve genel mortalite gibi çeşitli kronik hastalıklar üzerindeki yararlı etkilerini vurgulamıştır. (284–289) Ayrıca, çalışmalar AkD'nin bilişsel işlev, yaşlanma parametreleri ve yaşam kalitesindeki iyileşme üzerindeki etkilerini de analiz etmiştir. (290) AkD, iyi zihinsel ve fiziksel durum, başlıca kronik hastalıkların olmaması, depresyonun olmaması, işlev sınırlayıcı ağrının olmaması, iyi sosyal işlevsellik ve günlük aktivitelerin bağımsız olarak gerçekleştirilmesi olarak tanımlanan sağlıklı



yaşlanma kavramıyla ilişkilendirilmiştir. (289)

AkD'nin sağlık üzerine etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. AkD'nin lipit düşürücü etkisi, oksidatif strese ve inflamasyona karşı koruyucu etkisi, antiaterojenik etkisi, hormonlar ve büyüme faktörlerini modifiye edici etkisi, antiviral ve antimikrobiyal etkisi, antidiyabetik etkisi, antikanser etkisi ve otofaji üzerine etkisi bulunmaktadır. Ayrıca genomik, epigenomik, metagenomik ve transkriptomik etkileri de bulunmaktadır. (291)

### ***Lipit Düşürücü Etkiler***

AkD'nin düşük doymuş yağ asidi ve yüksek tekli doymamış yağ asidi içeriğine sahiptir. (289,292,293) AkD'nin kolesterol taşınmasını tersine çevirerek ve kolesterol ester transfer proteininin aktivitesini azaltarak kolesterol akış kapasitesini artırarak HDL'nin koruyucu rolünü geliştirebildiğini, böylece HDL'nin kolesterol esterleştirme yeteneğini ve vazodilatasyon kapasitesini artırdığını gösterilmiştir. (294,295)

### ***Oksidatif Stres ve İnflamasyona Karşı Koruma***

Geleneksel AkD, E vitamini,  $\beta$ -karoten, C vitamini ve flavonoidler gibi antioksidan bileşenler, selenyum gibi mineraller ve doğal folat açısından zengindir. (296) INTERHEART adlı büyük bir vaka kontrol çalışmasının sonuçları, diyet antioksidanlarının koroner kalp hastalığı üzerindeki faydalı etkisini ortaya koymuştur. (297) Diyetle antioksidanların yetersiz alımı, lipoprotein oksidasyonundaki değişiklikler nedeniyle aterosklerotik plak oluşumu riskini artırabilir. Yakın zamanda, AkD + sızma zeytinyağı beslenme düzenine bağlı kalan randomize bir klinik çalışmanın katılımcıları, inflamatuvar belirteçlerde ve oksitlenmiş dolaşımdaki LDL'de önemli bir azalma göstermiştir. (298) PREDIMED çalışması 3-5 yıllık AkD müdahalesinden sonra çeşitli genlerin (IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-7, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12p70) serum seviyelerinin azaldığını bildirmiştir. (299)

Oksidatif, inflamatuvar ve nitrozatif stresler nörodejenerasyonun en yaygın nedenleridir, oysa zeytinyağından elde edilen polifenoller gibi antioksidan moleküller redoks durumunu iyileştirerek nöronal işlevi geri kazandırır. AkD'nin diğer faydalı etkileri arasında hipoglisemik, antioksidan, antiviral, antimikrobiyal, kardiyoprotektif,

antitümör, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve yaşlanma karşıtı etkiler bulunmaktadır. (300) Oksidatif stres ve inflamasyonun depresyondaki etkisini düşünürsek AkD'nin oksidatif stresi azaltması ve inflamasyona karşı koruyucu olması AkD'nin depresyon üzerindeki iyileştirici etkilerinden biri olabilir.

### ***Antiaterojenik Etkiler***

AkD'de bulunan oleuropein ve hidroksitirosol, monositoid hücre yapışmasını ve endotel aktivasyonunu inhibe eder. Bu etkiler oleuropein ve hidroksitirosolün antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelerine bağlanmaktadır. (276,301,302)

### ***Hormonların ve Büyüme Faktörlerinin Modifikasyonu***

AkD'de bulunan oligosakkaritlerin ve dirençli nişastanın bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmesiyle üretilen kısa zincirli yağ asitleri, mide boşalmasını engelleyerek tokluğu tetikleyebilir ve GLP-1 ve peptid-YY gibi bağırsak hormonlarının üretimini artırabilir. Kilo kaybına ek olarak AkD, açlık glikozu ve C-peptid seviyelerinin yanı sıra serbest ve toplam testosteron seviyelerinde de önemli bir düşüşe neden olur. (303)

Kadınlarda AkD, östradiol, IGF-1 ve testosteronun biyolojik aktivitesini azaltan seks hormonu bağlayıcı globulin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 ve 2'nin plazma seviyelerinde önemli bir artışa neden olur. (304) Daha düşük glisemik indeks, daha düşük dallı zincirli amino asit alımı ve daha yüksek tekli doymamış ve n-3 yağ asidi alımı, telafi edici hiperinsülinemi ile birlikte insülin direncini azaltmada faydalı etkiler gösterebilir. (305,306) AkD'nin yüksek lif içeriği dışkı kütlelerini ve östrojen atılımını artırabilir, bu da plazma östradiol ve östron seviyelerinin düşmesine neden olur. (307)

AkD'de bulunan sebzeler, domatesteki likopen; soğan ve sarımsaktaki organosülfür bileşikleri; acı biberdeki kapsaisin; turpgillerdeki indol-3-karbinol, izotiyosiyanatlar ve sülfurofan; portakal ve limondaki monoterpenler; kabak ve havuçtaki poliasetilenler; tam tahıllardaki spermidin ve ferulik asit ve kaparideki ginkgetin gibi farklı kanser türlerine karşı potansiyel faydalar sunan kimyasal bileşikler açısından zengindir. Fasulyede bulunan biochanin A, formononetin,

daidzein, coumestans ve genistein gibi düşük potensli östrojenik moleküller, östrojen reseptörlerine bağlanmak için endojen östrojenlerle rekabet ederek mitojenik etkileri bloke edebilir. (296,308) Depresyonun kadınlarda daha sık görülmesi depresyonun hormonlarla da ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. AkD'nin hormonlar ve büyüme faktörlerini modifiye edici etkisi AkD'nin depresyon üzerindeki iyileştirici etkilerinden biri olabilir.

### *Akdeniz Diyeti ve Transkriptomik*

Transkriptomik, bir hücre, doku veya organizma gibi belirli bir varlıkta ifade edilen tüm RNA moleküllerinin (transkript olarak adlandırılır) eksiksiz kümesi anlamına geldiği artık yaygın olarak anlaşılan bir terim olan 'transkriptom' çalışmasıdır. (309)

Transkriptomik kullanımı, bir diyetin veya gıdanın gen ifadesi üzerindeki spesifik etkisini analiz etmeyi mümkün kılar ve böylece spesifik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlar. Belirli gıdaların etkisiyle hangi gen ifadesinin yukarı veya aşağı düzenlendiğini ortaya çıkarmak mümkündür. Birçok araştırmacı insanlarda, AD ve bileşenlerinin transkriptom üzerindeki etkilerini, seçilen aday genlerin yanı sıra tüm transkriptomu kullanarak analiz etmiştir. PREDIMED çalışması AkD'nin renin-anjiyotensin, ateroskleroz, hipoksi, anjiyopoyetin ve nitrik oksit sinyalizasyonu ve endotelial nitrik oksit sentaz sinyalizasyon yolları gibi kardiyovasküler riskle ilişkili önemli yolları modüle ettiğini göstermiştir. (310,311)

Omik tabanlı depresyon ve inflamasyon araştırması yapan bir çalışmada bağışıklık, O&NS (Oksitatif&Nitrozatif stres) ve nöroprogresyon ilişkili yolların depresyonun evrelemesinde (hassasiyet, nüks, kronikleşme ve tedavi direnci) ve bunların birlikteliklerinde, birçok MSS ve tıbbi bozuklukların oluşumunda rol oynadığını belirtmişlerdir. Depresyonda bağışıklığın, O&NS ve nöroprogresif yollar ile ayarlandığını ve Janus kinaz/sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktive edicileri (JAK-STAT), Toll benzeri reseptör (TLR) kompleksi, NF-kB, Nrf-2 ve glikojen sentaz kinaz-3 hücre içi sinyal ağları ile kontrol edildiğini ortaya koymuşlardır. (312)

### ***Akdeniz Diyeti ve Epigenetik***

Epigenetik terimi, DNA dizisindeki değişiklikleri içermeyen ve gen ifadesinde değişikliklere yol açan çok çeşitli genomik modifikasyonları ifade eder. (313) Epigenetik düzenleyicilere dayalı olarak genellikle üç tür epigenetik biyobelirteç gözlemlenir: DNA metilasyonu, kodlamayan RNA sentezi ve histon modifikasyonu. Bazı çalışmalarda AkD'nin epigenetik üzerinde etkileri olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. (289,314,315) Bir çalışmada, 5 yıllık AkD sonrasında periferik kan hücrelerinin metilomunda *EEF2*, *IL4I1*, *COL18A1*, *PLAGL1*, *LEPR*, *PPARGC1B*, *IFRD1*, *MAPKAPK2* genlerinde değişiklikler incelenmiştir. Depresyonda da inflamasyonun rolü olduğunu düşünürsek AkD'nin depresyondaki etki mekanizmalarından biri de bu olabilir.

### **Akdeniz Diyeti'nin Depresyonda Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar**

Literatürde depresyonda beslenmenin etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı günden güne artmaktadır. Tüm diyet kalıpları/diyet müdahaleleri arasında meta-analizlerin çoğu sağlıklı beslenme kalıpları (bir bütün olarak) ile ilgilidir ve bunu AkD takip etmiştir. En tutarlı kanıtlar AkD için bulunmuştur; AkD'nin veya düşük proinflatuar skora sahip bir diyetin, depresyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğuna dair ikna edici kanıtlar vardır. (316)

22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde (9'u depresyonu kapsamaktadır) AkD'ye yüksek düzeyde bağlılık, inme, depresyon ve bilişsel bozukluk riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Depresyonla ilgili olarak, yüksek bağlılığın koruyucu etkileri yaştan bağımsız görünürken, orta düzeyde bağlılığın olumlu etkileri yaş ilerledikçe kayboluyor gibi görünmüştür. (30)

3,523 katılımcınının 13 yıl boyunca takip edildiği büyük bir prospektif çalışmada, özellikle erkek bireylerin AkD'ye bağlılığı ile depresif semptomlar arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. (317)

29-49 yaş arası 49.261 İsveçli kadının yaklaşık 20 yıl takip edildiği bir kohort çalışmasında AkD'ye orta ve yüksek düzeyde bağlılık yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha düşük bir depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur. (13)

İspanya’da yapılan kesitsel bir çalışmada AkD’ye sıkı bağlılıkla depresif semptomlara sahip olma olasılığının daha düşük olması ilişkili bulunmuştur. (318)

Bir Akdeniz kentinde 75 yaş üstü 79 yaşlıyla (36 erkek ve 41 kadın) yapılan kesitsel bir çalışmada AkD’ye çok yüksek bağlılık gösteren bireyler optimal bilişsel ve duygusal durum göstermiştir. AkD’ye uyum ölçeği ve minimal puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (319)

15,980 yetişkini yaklaşık 10 yıl izleyen MIND ve Akdeniz Diyeti’ni karşılaştıran bir araştırma AkD’yi azalmış depresyon riskiyle ilişkili bulmuştur. (266)

11,800 katılımcının yaklaşık 8,5 yıl takip edildiği prospektif bir kohort çalışmasında Akdeniz yaşam tarzına en yüksek bağlılığa sahip katılımcılar (AkD’ye en yüksek bağlılığa sahip katılımcılar, en yüksek fiziksel aktivite seviyesi ve en yüksek sosyalleşme düzeyine sahip katılımcılar) ile bu yaşam tarzına en düşük bağlılığa sahip katılımcılara kıyasla depresyon riskinde %50 azalma göstermiştir. (320)

2017’de Avustralya’da MDB’si olan 67 kişiye modifiye AkD ile müdahale edilerek yapılan çalışma bu alandaki ilk randomize kontrollü çalışmadır. Çalışmada diyet iyileştirmelerinin depresif semptomlardaki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur. (12)

2017’de Avustralya’da yapılan tek kör randomize kontrollü bir çalışmada orta-şiddetli depresyonu olan 56 kişinin 31’i AkD müdahalesiyle, 25’i sosyal destek ile 12 hafta boyunca takip edilmiş ve diyet destek grubu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermiştir. (321)

İspanya’da yapılan randomize birincil önleme saha çalışmasında 55-80 yaş arası erkekler ve 60-80 yaş arası kadınlarla yapılan en az 3 yıllık bir müdahaleden sonra kuruyemişlerle desteklenmiş bir AkD’ye atanan katılımcılar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, daha az depresyona yakalandıkları gösterilmiştir. (11)

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

Çalışma örnekleme Ocak 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve ülke genelinde sosyal medya aracılığıyla online olarak ulaşılan 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı almış, yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5) formu uygulanarak MDB tanıları doğrulanmış ve uygulanan diyet tarama aracı (EK-8) değerlendirmesinde 75 puanın altında olan hastalardan oluşturulmuştur. Hastalara önce bu çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilme yapılmış ve gönüllü olanlardan yazılı onam alınmıştır. Şekil 3'teki çalışma şemasında gösterildiği gibi sonuçta 66 hasta çalışmaya alınmış süreçte 59 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 28.12.2021 tarih ve 60116787-020-149516 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

### Çalışmaya Alınma Ölçütleri

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı almış olmak,
- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Diyet tarama aracı puanı 75 puan ve altında olmak,
- Mental kapasitesi olağan olmak,
- Okur yazar olmak,
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olmak

### Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

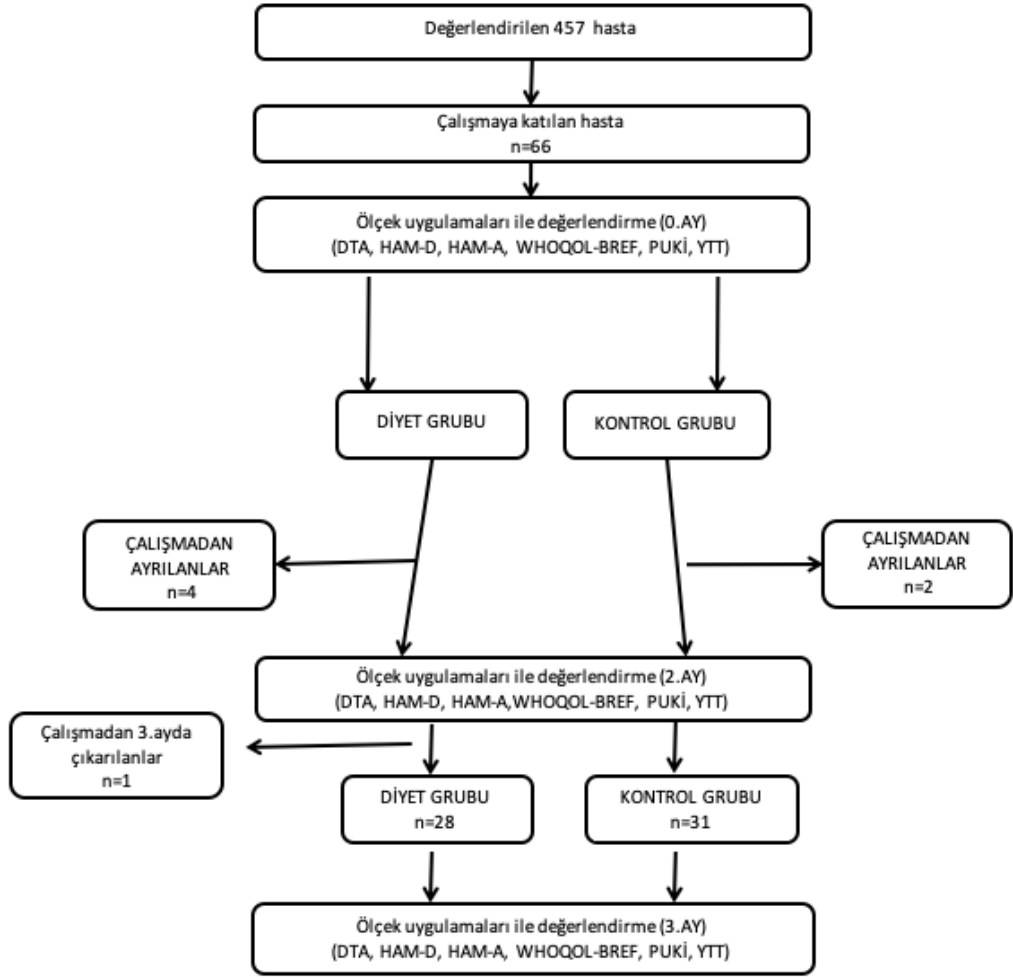
- İntihar riski olan MDB, ağır MDB, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, kişilik bozukluğu, OKB, demans ve mental retardasyon tanılarında birinin olması,

- Psikoterapi alıyor olması,
- Eşlik eden önemli tıbbi anstabil kronik hastalığın olması,
- Gebelik,
- Yiyecek alerjisinin olması,
- Son 3 ay içinde diyet değişikliği yapmış olmak,
- Yeme bozukluklarının eşlik etmesi,
- Son iki ay içerisinde ilaç değişikliği olması

### **ÇALIŞMANIN AŞAMALARI**

Çalışmaya alınan depresyon hastalarına araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür.

Hastalar randomize şekilde diyet ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmış, tek-kör ve paralel olarak çalışma yürütülmüştür. Her iki gruba da çalışmanın başlangıcında, ikinci ayın sonunda ve üçüncü ayın sonunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Yeme tutum testi ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-BREF-TR) uygulanmıştır. HAM-D ve HAM-A tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından yapılmıştır. Diyet grubuna diyete bağlılığın sağlanmasına yardımcı olmak üzere özel olarak tasarlanmış destekleyici yazılı bilgiler verilmiştir.



Şekil-3 Çalışma Şeması

Değerlendirilen 457 hastadan 66'sı çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan 66 hastadan; Şubat 2023 depremi nedeniyle 2 hasta tedavinin birinci ayında, MS tedavisi için başlanması gereken D vitamini nedeniyle 1 hasta tedavinin ilk haftasında, kontrol grubuna alınan hastalardan 2 hasta antidepresan başlanması nedeniyle ikinci haftada, 1 hasta terapiye başlaması nedeniyle çalışmanın ilk haftasında çalışmadan ayrılmıştır. Bir hasta tutarsız ve eksik test sonuçları nedeniyle güvenilirliği yitirdiği için çalışmanın 3. ayında çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma süreci 59 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil-3).

Diyet grubuna üç ay boyunca kalifiye bir diyetisyen kontrolünde Akdeniz Diyeti uygulanmıştır. İlk ay haftada bir, sonraki iki ay 15 günde bir diyetisyen tarafından



görülmüş ve Akdeniz Diyeti'ne uyum ölçeği (Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Pehlivanoğlu ve ark. 2020) uygulanmıştır.

Kontrol grubu ek bir müdahale olmaksızın, çalışma grubuyla aynı sayıda ve aynı sürede yapılan görüşmelerle üç ay boyunca takip edilmiştir. 39 kişi ile yüz yüze, 15 kişi ile online, 5 kişiyle hem online hem yüz yüze görüşmeler yapılmıştır. Yapılan görüşmeler halen uygulanan tedavinin takibini değerlendirme ve sosyal destek şeklinde sürdürülmüş ve yapılandırılmış bir terapi yaklaşımı içermemiştir. Çalışma süresi boyunca her iki grup da iki hafta aralıklarla online ya da yüz yüze yapılan görüşmelerle takip edilmiştir.

Her iki grup için de ilk görüşme 45-60 dakika, kontrol görüşmeleri 20-30 dakika olacak şekilde planlanmıştır.

Her iki grubun da çalışmanın başında stabil olmayan kronik hastalıklarını dışlamak adına rutin kan değerleri kontrol edilmiştir. Çalışmaya online olarak katılan hastaların kan değerleri bulunduğu ilde verdiği ve PAÜ laboratuvarları ölçüm standartlarıyla uyumlu kan tetkiklerine göre değerlendirilmiştir. Kan değerlerinde stabil olmayan değerleri olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İki grupta da takviye kullanımı olan hastaların 3 ay boyunca takviye kullanmamaları istenmiştir. Çalışma süresinin başında ve sonunda, her iki gruptaki hastaların vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Çalışmada gerçekleştirilecek bütün aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## **VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hastalarla yüz yüze ya da online görüşme uygulanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, anne-baba eğitim durumu, kimlerle yaşadığı, yaşadığı bölge, mesleği, çalışma durumu, gelir durumu, sigara ve/veya alkol kullanımı, hastane yatış sayısı, intihar girişimi öyküsü,

psikiyatrik ilaç öyküsü, halen kullanmakta olduğu antidepresan ilaç bilgisi, düzenli ilaç ya da takviye kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık, günlük tüketilen su miktarı, yapılan aktivite türü ve süresi, ana/ara öğün sayısı, atlanan öğün sayısı ve türü, boy, kilo ile ilgili bilgiler bu formda kayıt altına alınmıştır. (EK-1)

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

1960'da Max Hamilton tarafından geliştirilmiş, hastalardaki depresyonun şiddetini belirlemek için kullanılan, klinisyenin derecelemesine dayanan, son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri irdeleyen 17 maddelik bir ölçektir.(36) Depresyon düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Ölçeğin uyku, genital, somatik semptomlar, iç görü ve zayıflama ile ilgili maddeleri 0-2 puan, diğer maddeleri 0-4 puan arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığı tespit edilmekte, o madde için var olan sorular sorulmakta ve yanıtlar dikkate alınarak hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesi belirlenmektedir. Toplamda 0 ile 53 arasında değişen ölçek puanı elde edilmekte ve artan puan depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan arası depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 puan arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri puan ağır derecede depresyonu göstermektedir. (322) Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. (323) (EK-2)

### **Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)**

1959'da Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek, bireylerde anksiyete seviyesini ve belirti dağılımını tespit etmek ve şiddet düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Hem bedensel hem ruhsal belirtileri sorgulayan ölçek klinisyen tarafından uygulanır. 14 maddeden oluşmaktadır. 6 maddenin toplamı psişik alt puanı, 8 maddenin toplamı ise somatik alt puanı oluşturmaktadır. Bu iki alt puanın toplamı ise toplam puanı vermektedir. Değerlendirmede toplam puana göre 17 puan ve altı hafif, 18-24 arası orta, 25 puan ve üzeri ise şiddetli olarak derecelendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Yazıcı ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. (324) (EK-3)

### **Akdeniz Diyeti'ne Bağlılık Ölçeği (MEDAS)**

Çalışmada hastaların Akdeniz Diyeti'ne kadar uyduğunu belirlemek için Martinez-Gonzalez ve ark. tarafından 2012'de geliştirilen ve Schröder H. ve ark. tarafından geçerliliği yapılan Akdeniz Diyeti'ne bağlılık ölçeği (Mediterranean Diet Adherence Screener-MEDAS) kullanılmıştır. (325) 14 sorudan oluşan ölçekte, sorular her soru için 0 veya 1 puan alınmakta ve bu puanlar toplanmaktadır. Maksimum toplam puan 14'tür. 0-5 puan arası düşük uyum, 6-9 puan arası orta uyum, 10 ve üzeri puan yüksek uyum olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde AkD'ye bağlılık ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2020 yılında Pehlivanoglu ve ark. tarafından yapılmıştır. (325,326) (EK-4)

### **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)**

Bu ölçek 1989 yılında Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiş, 1996 yılında Ağargün ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanarak geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış son bir aylık uyku kalitesini değerlendiren 24 soruluk bir öz bildirim ölçeğidir. (327,328) PUKİ; uyku latansı, öznel uyku kalitesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere uyku kalitesinin yedi bileşenini ölçer. Bu yedi bileşenden elde edilen tekil puanlarla total PUKİ puanı elde edilir. Toplam puan 0-21 arasındadır. İlk 19 soru ölçek uygulanan kişinin kendisinin cevaplaması gereken sorulardır. Diğer 5 soru ise kişinin partneri veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. Bu 5 soru klinik bilgisi açısından kullanılır ama puanlamaya katılmaz.

PUKİ toplam puanının 5 ve üzeri olması kötü uyku kalitesini gösterir. Toplam puan arttıkça uyku kalitesi kötüleşir. 0-5 puan sağlıklı uyku, 6-10 puan kötü uyku, 10 puan üzeri uzun dönem uyku rahatsızlığı ile uyumludur. (EK-5)

### **Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQoL-BREF)**

Dünya Sağlık Örgütü 1993 yılında kültürlerarası bir karşılaştırma yapabilmek, uluslararası güvenilir ve geçerli bir yaşam kalitesi değerlendirme aracı geliştirebilmek amacıyla kapsamlı ve geniş çaplı WHOQoL projesini başlatmış ve buna bağlı olarak WHOQoL-100, WHOQoL-BREF, WHOQoL-OLD gibi ölçme araçları oluşturmuştur.

(329,330) 1995'te WHOQoL ölçeği geliştirme projesine Türkiye de katılmıştır. (331)

WHOQoL-BREF, WHOQOL-100'ün kısa formudur. WHOQoL-100'den 24 bölümün her biri için birer soru çıkartılarak, genel sağlık ve yaşam kalitesiyle ilgili iki soru eklenerek oluşturulmuştur. 5'li derecelendirme tipine sahip bu ölçek '1=Hiç Memnun Değilim, 5=Çok Memnunum' şeklinde hazırlanmıştır. Yüksek puan, yüksek yaşam kalitesini göstermektedir.(329)

WHOQoL-BREF'de genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevresel olmak üzere beş ana boyut bulunmaktadır: Fiziksel sağlık boyutunda ağrı duyma, uyku, enerji; Psikolojik sağlık boyutunda olumlu duygular, özgüven, beden imgesi; sosyal sağlık boyutunda sosyal destek, kişisel ilişkiler; ve çevresel sağlık boyutunda ekonomik durum, ulaşım, güvenli ortam, sağlık koşulları parametreleri bulunmaktadır. Bu parametrelerdeki sorular bölüm bölüm ayrılmadan rastgele olacak şekilde sorulmuştur. (EK-6)

### **Yeme Tutumu Testi (YTT)**

Kişilerin yeme davranışlarındaki olası bozuklukları ölçmek için on bir yaşından büyük bireylerde kullanılan öz bildirim ölçeğidir. Yeme Tutumu Testi, klinik düzeyde bozuk yeme davranışına yatkınlığı ve tutumu belirleyebilir. Kırk maddeden oluşan ölçeğin 'daima', 'çok sık', 'sık sık', 'bazen', 'nadiren', 'hiç bir zaman' şeklinde altı likert tipi vardır. Testin 1-18-19-23-27-39 numaralı sorularına verilen yanıtlar 'bazen' 1 puan, 'nadiren' 2 puan, 'hiç bir zaman' 3 puan diğer seçenekler 0 puan, kalan diğer sorulara ise 'sık sık' 1 puan, 'çok sık' 2 puan, 'daima' 3 puan ve diğer tüm seçenekler 0 puan verilerek hesaplanmaktadır. Gardner ve Garfinkel (1979) tarafından geliştirilen ölçeğin en yüksek puanı 120 olup kesme puanı 30 olarak belirlenmiştir. 30'un altı normal yeme tutumunu, 30 ve üstü ise yeme tutumunun bozulmuş olduğunu göstermektedir. (332) Testin toplam puan düzeyi, psikopatolojinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Testin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Savaşır ve Erol tarafından 1989 yılında gösterilmiştir. (333) (EK-7)

### **Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi**

Hastaların tedaviye yanıt durumu için HAM-D puanlarında başlangıç puanlarına

göre %50 ve daha fazla düşme olması ‘tedaviye yanıt var’, %25-50 düşme ‘tedaviye kısmi yanıt’, %50’den daha az düşme ‘tedaviye yanıt yok’ olarak değerlendirilmiştir. HAM-D puanının 7 veya altında olması, eşlik eden anksiyeteyi değerlendiren HAM-A puanının 7 ve altında olması hastalarda ‘düzelmeye’ olarak kabul edilmiştir.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm istatistiksel analizler SPSS 25.0 (IBM SPSS İstatistik 25 yazılımı (Armonk, NY: IBM Corp.)) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık (25.-75. yüzdeler), minimum-maksimum değerlerle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile tanımlanmıştır. Normal dağılımın belirlenmesinde Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ayrıca Çarpıklık ve Basıklık değerlerinin  $\pm 1$  kriteri içerisinde barınıp barınmadığını kriter alınarak normalite çıkarımı yapılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Bağımsız grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için bağımsız gruplar t testi (parametrik test varsayımları karşılandı) ve Mann Whitney U testi (parametrik test varsayımları karşılanmadı) kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları karşılandığında Tekrarlanan Ölçümler Anova (post hoc: Bonferroni Yöntemi); parametrik test varsayımları karşılanmadığında Friedman testi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş Örnek Testi) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Ki-kare testi sonuçlarına dayanarak farklılığa yol açan grupları belirlemek için Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Analizlerde, p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık  $p \leq 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

### SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Tablo 2. Demografik Özellikler.					
Demografik Özellikler		Diyet Grubu	Kontrol Grubu	P	
Yaş		Ort= 29.64 SS= 7.79	Ort= 29.25 SS= 8.37	> .05	
Cinsiyet	Kadın	22, %78.57	24, %77.41	> .05	
	Erkek	6, %21.42	7, %22.58		
Medeni Durum	Evli	5, %17.85	8, %25.80	> .05	
	Bekar	21, %75	19, %61.29		
	Boşanmış	2, %7.14	3, %9.67		
	Dul	0, %0	1, %3.22		
Eğitim Durumu	İlkokul	0, %0	28, %100	> .05	
	Ortaokul	0, %0	1, %3.22		
	Lise	9, %32.14	2, %6.45		
	Üniversite	12, %42.85	14, %45.16		
	Yüksek lisans	7, %25	7, %22.58		
Kimle Yaşıyor	Ebeveynleri ile	7, %25	7, %22.58	> .05	
	Yakınları ile	6, %21.42	2, %6.45		
	Eş ve çocukları ile	6, %21.42	11, %35.48		
	Yalnız	9, %32.14	11, %35.4		
Anne Eğitim Durumu	Okuryazar değil	1, %3.22	2, %6.452	> .05	
	İlkokul	13, %46.42	15, %48.38		
	Ortaokul	2, %7.14	3, %9.67		
	Lise	4, %14.28	4, %12.9		
	Üniversite	8, %28.57	6, %19.35		
Baba Eğitim Durumu	Okuryazar değil	0, %0	0, %0	> .05	
	İlkokul	10, %35.71	9, %29.03		
	Ortaokul	3, %10.71	6, %19.35		
	Lise	7, %25	8, %25.80		
	Üniversite	5, %17.85	6, %19.35		
Yaşadığı Bölge	Yüksek lisans	3, %10.71	2, %6.45		
	İl	27, %96.42	30, %96.77	> .05	
	İlçe	1, %3.57	1, %3.22		
	Çalışma Durumu	Çalışıyor	16, %57.14	18, %58.06	
		Çalışmıyor	12, %42.85	13, %41.93	
Aylık Gelir	Düşük gelirli	6, %21.42	12, %38.71	> .05	
	Orta gelirli	22, %78.57	19, %61.29		

Sosyodemografik veriler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu veriler tablo 2’de özetlenmiştir.

Çalışmayı tamamlayan 59 hastanın 46(%78)’sı kadın, 13(%22)’ü erkek olup kontrol grubuna 24 kadın ve 7 erkek hasta, çalışma grubuna ise 22 kadın ve 6 erkek hasta katılmıştır. (Tablo 3). Hastaların Hastaların yaş ortalaması diyet grubunda 29,6 (SS= 7.79, min = 18, max = 45), kontrol grubunda 29,2 (SS= 8.37, min = 18, max = 50) olarak bulunmuştur.

**Tablo 3.** Grupların cinsiyet dağılımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Cinsiyet	Kadın	Sayı	22	24	46
		%	78.6%	77.4%	78.0%
	Erkek	Sayı	6	7	13
		%	21.4%	22.6%	22.0%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Cinsiyetler arasında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p = .915).

**Tablo 4.** Grupların Sosyo-demografik Dağılımları.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Medeni Durum	Evli	Sayı	5	8	13
		%	17.9%	25.8%	22.0%
	Bekar	Sayı	21	19	40
		%	75.0%	61.3%	67.8%
	Boşanmış	Sayı	2	3	5
		%	7.1%	9.7%	8.5%
	Dul	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	3.2%	1.7%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Eğitim Durumu	İlkokul	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	3.2%	1.7%
	Ortaokul	Sayı	0	2	2
		%	0.0%	6.5%	3.4%
	Lise	Sayı	9	14	23
		%	32.1%	45.2%	39.0%
Üniversite	Sayı	12	7	19	
	%	42.9%	22.6%	32.2%	
Yüksek Lisans	Sayı	7	7	14	
	%	25.0%	22.6%	23.7%	
Total	Sayı	28	31	59	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Kimle yaşıyor?	Ebeveynleri ile	Sayı	7	7	14
		%	25.0%	22.6%	23.7%
	Yakınları ile	Sayı	6	2	8
		%	21.4%	6.5%	13.6%
Eş ve çocukları ile	Sayı	6	11	17	
	%	21.4%	35.5%	28.8%	
Yalnız	Sayı	9	11	20	
	%	32.1%	35.5%	33.9%	
Total	Sayı	28	31	59	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Tablo 4'te görüldüğü gibi sosyo-demografik veriler arasında grupların medeni durum değişkeni ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p = .525$ ).

Diyet ve kontrol grubunun eğitim durumları benzer bulunmuş ve eğitim durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p = .169$ ) Her iki grupta yalnız yaşayanlara göre toplamda köken aile ya da çekirdek aile bireyleriyle birlikte yaşama daha fazla bildirilmiştir ancak yaşama durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır ( $p = .304$ ) (Tablo 3).

Her iki grupta da anne eğitimi ilkököl ve üniversitede biraz daha yoğunluk



göstermiştir. Babaların da benzer bir eğitim dağılımı olduğu söylenebilir. Toplamda ilkokul ve lise eğitim yüzdesi biraz daha yüksek bir oranda bulunmuştur. Anne ve baba eğitimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (sırasıyla  $p = .820$ - $p = .865$ ).

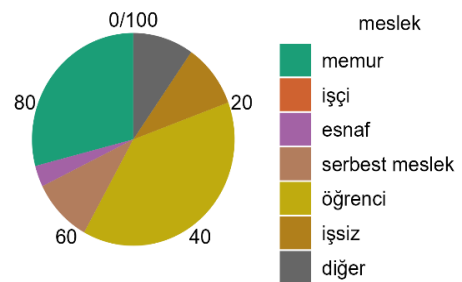
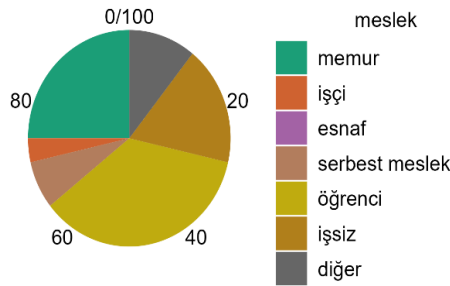
Hastaların yaşadıkları bölge incelendiğinde büyük çoğunluğunun (%96.7) ilde yaşadığı gözlenmiştir. Dağılımlar diyet ve kontrol grubu için aynıdır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p$  değeri= 1.000) (Tablo 5)

**Tablo 5.** Hasta Gruplarının Yaşadığı Bölgeler.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Yaşadığı Bölge	İl	Sayı	27	30	57
		%	96.4%	96.8%	96.6%
	İlçe	Sayı	1	1	2
		%	3.6%	3.2%	3.4%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

**Tablo 6.** Grupların Çalışma Durumlarının Dağılımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	Sayı	16	18	34
		%	57.1%	58.1%	57.6%
	Çalışmıyor	Sayı	12	13	25
		%	42.9%	41.9%	42.4%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%



**Şekil 5.** Diyet Grubunun Meslek Dağılımı. **Şekil 5.** Kontrol Grubunun Meslek Dağılımı.

Diyet ve kontrol grubunun çalışma durumunun da benzer bir şekilde dağıldığı,

hastaların %57'sinin çalıştığı gözlenmiştir. p değeri .943'tür. (Tablo 6 ve Şekil 4-5)

Hem diyet hem kontrol grubunun çoğunluğu memur ve öğrenciydi Meslek grubu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. (p= .709)

Gelir durumu bilgisine göre diyet grubunun %21.4'ü düşük gelirli (6 kişi), %78.6'sı (22 kişi) orta gelirlidir. Kontrol grubunun %38.7'si düşük gelirli (12 kişi), %61.3'ü orta gelirlidir (19 kişi). Toplamda %30.5 hasta düşük gelir düzeyinde tanımlanmıştır. Aylık gelir açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.150).

## EK HASTALIKLAR

Ek hastalığın varlığı açısından gruplar arasındaki dağılım incelendiğinde ek hastalığı olan 15 kişinin kontrol grubunda (%48.4) ve 19 kişinin diyet grubunda olduğu bulunmuştur (%67.9). Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ( $\chi^2 = 2.284$ ,  $df = 1$ ,  $p = .131$ ).

## PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI

Grupların ilaç kullanım dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir. Yapılan analize göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p = .371).

**Tablo 7.** Grupların Kullandığı Psikiyatrik İlaç Dağılımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Psikiyatrik İlaç	Yok	Sayı	15	13	28
		%	53.6%	41.9%	47.5%
	Var	Sayı	13	18	31
		%	46.4%	58.1%	52.5%
Total	Sayı	28	31	59	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Psikiyatrik ilaç (SSRI, SNRI, atipik antidepresanlar ve ikili antidepresanlar) kullanımını açısından gruplar arasındaki ilişki incelendiğinde psikiyatrik ilaç türleri açısından gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p = .125).

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Psikiyatrik İlaç	SSRI	Sayı	9	11	20
		%	69.2%	61.1%	64.5%
	SNRI	Sayı	2	2	4
		%	15.4%	11.1%	12.9%
Atipik Antidepresan		Sayı	0	5	5
		%	0.0%	27.8%	16.1%
İkili Antidepresan		Sayı	2	0	2
		%	15.4%	0.0%	6.5%
Total		Sayı	13	18	31
		%	100.0%	100.0%	100.0%

## PSİKİYATRİK GEÇMİŞ

Bulgulara göre hastaların psikiyatrik yatış öyküsü yoktur. İntihar öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p = .253$ ). Fischer'in Exact Testi de benzer bir sonuç vermiştir ( $p = .337$ ). (Tablo 8)

**Tablo 8.** Grupların İntihar Girişim Öyküsü.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
İntihar Öyküsü	Hayır	Sayı	25	30	55
		%	89.3%	96.8%	93.2%
	Evet-(İkere Girişim)	Sayı	3	1	4
		%	10.7%	3.2%	6.8%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Ailede psikiyatrik hastalık olup olmaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (PearsonChi-Square = 2.626,  $df = 1$ ,  $p = .105$ ). Hastaların %23.7'sinde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmuştur. (Tablo 9)

**Tablo 9.** Ailede Psikiyatrik Hastalık Dağılımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Ailede Psikiyatrik Hastalık	Yok	Sayı	24	21	45
		%	85.7%	67.7%	76.3%
	Var	Sayı	4	10	14
		%	14.3%	32.3%	23.7%
Total		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Ailede Psikiyatrik Hastalık	Depresyon	Sayı	0	6	6
		%	0.0%	60.0%	42.9%
	Kaygı Bozukluğu	Sayı	1	0	1
		%	25.0%	0.0%	7.1%
	Bipolar	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	10.0%	7.1%
	Psikoz	Sayı	1	0	1
		%	25.0%	0.0%	7.1%
	Depresyon ve Kaygı Bozukluğu	Sayı	1	2	3
		%	25.0%	20.0%	21.4%
	Dehb ve Kaygı Boz. /Depresyon	Sayı	1	0	1
		%	25.0%	0.0%	7.1%
	Uyku Bozuklukları	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	10.0%	7.1%
Total		Sayı	4	10	14
		%	100.0%	100.0%	100.0%

## EK İLAÇ KULLANIMI

Ek ilaç kullanımı olmayan hastalar hem diyet hem de kontrol gruplarında yüksek orandadır (%75.0 ve %74.2). İlaç kullananlar ise her iki grupta toplam hasta sayısının daha düşük bir yüzdesini oluşturmuştur (%25.0 ve %25.8). İlaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 10.** Grupların Takviye İlaç Kullanımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
İlaç Kullanımı	Antihipertansif	Sayı	3	1	4
		%	42.9%	12.5%	26.7%
	Tiroid İlacı	Sayı	3	0	3
		%	42.9%	0.0%	20.0%
	Antidiyabetik	Sayı	0	3	3
		%	0.0%	37.5%	20.0%
	Romatolojik İlaç	Sayı	1	1	2
		%	14.3%	12.5%	13.3%
	Kan Sulandırıcı	Sayı	0	2	2
		%	0.0%	25.0%	13.3%
	Çoklu İlaç	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	12.5%	6.7%
Total		Sayı	7	8	15
		%	100.0%	100.0%	100.0%

#### TAKVİYE KULLANIMI

Diyet grubunun %75'i, kontrol grubunun ise %87.1'i takviye kullanmamaktadır. Geri kalan hastalar ise çeşitli takviyeler kullandıklarını belirtmişlerdir. Hem diyet hem kontrol grubunda takviye kullanan bireylerin sayısı azdır (sırasıyla 7 ve 4 kişi) ( $p>.05$ ).

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Takviye Kullanımı	Omega 3	Sayı	1	0	1
		%	14.3%	0.0%	9.1%
	Magnezyum	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	25.0%	9.1%
	Multivitamin	Sayı	4	1	5
		%	57.1%	25.0%	45.5%
	D Vitamini	Sayı	2	1	3
		%	28.6%	25.0%	27.3%
	Probiyotik	Sayı	0	1	1
		%	0.0%	25.0%	9.1%
Total		Sayı	7	4	11
		%	100.0%	100.0%	100.0%

## ALKOL VE SİGARA KULLANIMI

Gruplar	Alkol Kullanımı	Frekans	%
<b>Diyet</b>	Yok	15	53.5
	Sosyal içici	12	42.8
	Düzenli içici	1	3.5
	Toplam	28	100
<b>Kontrol</b>	Yok	20	64.5
	Sosyal içici	10	32.2
	Düzenli içici	1	3.2
	Toplam	31	100

Her iki grupta da alkol tüketmeyen hastaların oranı yüksektir. Değişkenler arasındaki ilişki anlamlı değildir ( $\chi^2(2) = 0.746$ ,  $p = .689$ ).

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $t = -0.681$ ,  $df = 57$ ,  $p = 0.499$ ).

**Tablo 11.** Sigara Kullanımı.

	Grup	N	Ort(adet)	Med (IQR)	SS	SH	Varyans Katsayısı
Sigara Kullanımı	Diyet	28	4.8	0(0-9)	9.278	1.753	1.924
	Kontrol	31	6.5	2(0-10)	10.115	1.817	1.545

## VÜCUT ÖZELLİKLERİ

Çalışmanın başlangıcında diyet ve kontrol grupları arasında boy ve kilo özellikleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Bu değerlendirme, her iki grup arasında vücut özellikleri açısından benzerlik olduğunu göstermektedir.

**Tablo 12.** Grupların Beden Kitle İndeks Dağılımı.

	Diyet			Kontrol			Gruplar arası p
	A.O.± S.S	Med (IQR)	min - maks	A.O.± S.S	Med (IQR)	min-maks	
<b>BKİ*</b>	26,33±5,62	24,76 (23,06-29,42)	18,38-43,43	25,07±5,74	23,44 (20,7-27,44)	16,23-38,54	0,281 (z=-1,078)
<b>BKİ_Son</b>	25,55±5,16	24,43 (21,39-28,29)	19,38-42,45	25,21±5,76	23,44 (20,7-27,55)	16,23-38,54	0,611 (z=-0,509)
<b>Fark</b>	0,78±1,24	0,92 (0-1,17)	-1,56-5,25	-0,14±0,72	0 (0-0)	-4,01-0	<b>0,0001*</b> (z=-4,015)
<b>Grup İçi P</b>	<b>0,001*</b> (z=-3,189)			0,18 (z=-1,342)			

Sonuçlara göre, 0.-3.aylar arası BKİ farkı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. (p=0.001)

## FİZİKSEL AKTİVİTE ALIŞKANLIKLARI

Aktivite süresi için  $t = 1.037$ ,  $df = 57$ ,  $p = 0.304$ 'tir. Bu sonuç, aktivite süresi açısından gruplar arasında başlangıçta anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Çalışmanın başında tüm hastaların %64.4'ü herhangi bir fiziksel aktivite yapmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışma sonunda diyet grubunun aktivite süreleri anlamlı şekilde artmış ( $p=0,002$ ), diyet grubundaki aktivite yapmayan hastaların sayısı 19 (%67,8)'dan 9'a düşmüştür ve hastaların %67,8'i bir aktivite yapar hale gelmiştir.

**Tablo 13.** Grupların Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları.

		Gruplar			Total		
		Diyet			Kontrol		
Fiziksel Aktivite	Yok	Sayı	19	19	38		
		%	67.9%	61.3%	64.4%		
	Var	Sayı	9	12	21		
		%	32.1%	38.7%	35.6%		
Total		Sayı	28	31	59		
		%	100.0%	100.0%	100.0%		
		Diyet			Kontrol		
	A.O.± S.S	Med (IQR)	min-maks	A.O.± S.S	Med (IQR)	min-maks	Gruplar arası p
Aktivite süre ilk	2,37 ±2,89	0-7	0 (0-6)	4,75 ± 3,76	0-10,5	4,25(2-7,75)	0,619 (z=-0,492)
Aktivite süre son	4,26 ±2,37	1-10	4 (3-7)	5,33 ± 3,22	2-10,5	5,5 (2-7,75)	0,296 (z=-1,065)
Fark	1,89 ±2,32	-3 - 7	1,5 (0-4)	0,58 ± 1,51	0-5	0 (0-0)	0,064 (z=-1,962)
Grup içi p	0,002* (z=-3,552)			0,18 (z=-1,342)			

## BESLENME ALIŞKANLIKLARI

### Öğün Atlama

Ana öğün ve ara öğün sayıları açısından diyet ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ortalama ana öğün sayısı, diyet grubunda 2.4 iken kontrol grubunda 2.2'dir. Standart sapma değerleri ise sırasıyla 0.504 ve 0.560'dır. Ortalama ara öğün sayısı ise diyet grubunda 2 iken, kontrol grubunda 2.3'tür. Standart sapma değerleri ise sırasıyla 1.305 ve 2.151'dir. Tüm hastaların %75'i öğün atlamakta ve tüm hastalardan

sadece dokuzu öğün atlamamaktadır. (%25)

<b>Gruplar</b>	<b>Öğün Atlama</b>	<b>Frekans</b>	<b>%</b>
<b>Diyet</b>	Hayır	4	14.2
	Kahvaltı	10	35.7
	Öğle yemeği	6	21.4
	Akşam yemeği	2	7.1
	Kahvaltı ya da öğlen	3	10.7
	Değişiyor	3	10.7
	Toplam	28	100
<b>Kontrol</b>	Hayır	5	16.1
	Kahvaltı	12	38.7
	Öğle yemeği	9	29
	Akşam yemeği	0	0
	Kahvaltı ya da öğlen	1	3.2
	Değişiyor	4	12.9
	Toplam	31	100

Diyet grubunda en yaygın öğün atlama alışkanlığı ‘Kahvaltı’ (%35.7), ardından ‘Öğle yemeği’ (%21.4) dir. Diğer kategorilerdeki öğün atlama oranları da sırasıyla azalmaktadır. Toplamda, diyet grubundaki hastaların %14.2’si hiç öğün atlamamıştır. Kontrol grubunda ise en yaygın öğün atlama alışkanlığı yine ‘Kahvaltı’(%38.7)dır. ‘Öğle yemeği’ ve ‘Değişiyor’ kategorileri de önemli oranda frekansa sahiptir. ‘Akşam yemeği’ kategorisinde hiç öğün atlayan birey bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki bireylerin %16.1’i hiç öğün atlamamıştır.



## *Su Tüketimi*

Tablo 14, su tüketimi üzerine yapılan analizi göstermektedir. Gruplar arasında günlük su tüketim düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Pearson Chi-Square = 2.478, p = 0.479; Likelihood Ratio = 3.246, p = 0.355; Linear-by-Linear Association = 0.849, p = 0.357).

**Tablo 14.** Grupların Su Tüketim Dağılımı.

			Gruplar		Total
			Diyet	Kontrol	
Su Tüketimi 3.Ay	1,5 Lt'den Az	Sayı	0	16	16
		%	0.0%	51.6%	27.1%
	1,6-2,5 Lt	Sayı	16	9	25
		%	57.1%	29.0%	42.4%
	2,6-3,5 Lt	Sayı	5	6	11
		%	17.9%	19.4%	18.6%
	3,6 Lt ve Üzeri	Sayı	7	0	7
		%	25.0%	0.0%	11.9%
<b>Total</b>		Sayı	28	31	59
		%	100.0%	100.0%	100.0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	24.963 <sup>a</sup>	3	.000
Likelihood Ratio	33.810	3	.000
Linear-by-Linear Association	15.948	1	.000
N of Valid Cases	59		

a. 2 cells (25.0%) have expected sayı less than 5. The minimum expected sayı is 3.32.

## **DİYET TARAMA ARACI (DTA)**

DTA puanı 75 puanın altında olanlar beslenme kalitesi kötü olarak kabul edilmiştir. Diyet ve kontrol grupları arasında DTA puanları karşılaştırıldığında diyet grubunda DTA puanlarının ortalaması 46.64 (Ortanca=46, IQR=36.25-58, Min-Maks=25-70) iken, kontrol grubunda ortalama puan 40.87 (Ortanca=41, IQR=26-52, Min-Maks=16-73) olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.096). İki grubun da çalışma başlangıcında beslenme kaliteleri kötüdür.

## AKDENİZ DİYETİNE UYUM ÖLÇEĞİ (MEDAS)

Çalışma boyunca MEDAS ölçeği uygulanarak Akdeniz Diyeti'ne uyum incelenmiştir. MEDAS 7 puanın altı AkD'ye uymuyor olarak kabul edilmiştir ve 7 puanın altında olanlar çalışmaya alınmıştır. İlk MEDAS puanları açısından diyet grubu ortalaması 4.96 (Medyan=5.5, IQR=4-6, Min-Maks=2-6), kontrol grubu ortalama puanı 3.97 (Medyan=4, IQR=3-5, Min-Maks=1-6) olarak bulunmuştur. İlk 2 ayda diyet grubundaki hastaların MEDAS puanlarının ortalaması 9.11 (Ortanca=9, IQR=8.25-10, Min-Maks=4-13) iken, kontrol grubunda ortalama puan 3.97 (Ortanca=4, IQR=3-5, Min-Maks=2-6) olarak bulunmuştur. Benzer şekilde diğer 3. ayda da diyet grubunda daha yüksek MEDAS puanları elde edilmiştir ( $p<0.05$ ). 3. ayın sonunda diyet grubunun ortalama MEDAS puanı 4,65 puan artarak 9,61 olmuştur. Bulgulara göre diyet grubundaki bütün hastalar AkD'ye uymuştur.

**Tablo 15.** MEDAS Puanlarının Karşılaştırması.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.±S.S	Med(IQR)	Min - Maks	ORT.±S.S	Med(IQR)	Min - Maks	
<b>MEDAS 1</b>	9,11±1,91	9(8,25-10)	4-13	3,97±1,45	4 (3-5)	2-6	0,0001* (Z=-6,275)
<b>MEDAS 2</b>	8,71±1,58	9(8-9,75)	6-12	4,03±1,47	4 (3-5)	2-6	0,0001* (Z=-6,477)
<b>MEDAS 3</b>	9,04±1,57	9(8-10)	7-12	3,97±1,45	4 (3-5)	2-6	0,0001* (Z=-6,628)
<b>MEDAS 4</b>	8,89±1,71	9(7,25-10)	6-12	3,94±1,44	4 (3-5)	2-6	0,0001* (Z=-6,534)
<b>MEDAS 5</b>	9,54±1,57	9 (8,25-11)	7-12	4±1,53	4 (3-5)	1-6	0,0001* (Z=-6,622)
<b>MEDAS 6</b>	9,07±2,02	9 (7-11)	6-13	3,9±1,56	4 (3-5)	1-6	0,0001* (Z=-6,513)
<b>MEDAS 7</b>	9,43±1,83	10(8,25-10,75)	4-12	3,97±1,54	4 (3-5)	1-6	0,0001* (Z=-6,394)
<b>MEDAS 8</b>	9,61±2,04	10 (8 - 11)	4-13	3,94±1,53	4 (3-5)	1-6	0,0001* (Z=-6,396)
	0,024* (Fr=16.142) 2-5, 2-8			0,48 (Fr=6.521)			

MEDAS puanları açısından diyet ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bulgular, diyet grubunun Akdeniz Diyeti'ne uyum gösterdiğini, Akdeniz Diyeti'ne bağlılık açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ( $p< 0.05$ ).

## HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

Çalışmanın amacı, HAM-D kullanılarak diyet ve kontrol gruplarındaki hastalarda depresyon düzeylerinin üç farklı aylık dönemde nasıl değiştiğini

incelemektir.

**Tablo 16.** Grupların Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Puanları.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.±S.S	Med (IQR)	Min - Maks	
<b>HAM-D 0.ay</b>	20,46±4,19	19,5 (17,25-25)	12-27	21,58±6,11	23 (16-26)	9-29	0,315 (Z=-1,005)
<b>HAM-D 2.ay sonu</b>	5,43±4,09	4 (2,25-8,75)	0-15	22,45±4,99	24 (18-26)	10-30	0,0001* (Z=-6,498)
<b>HAM-D 3.ay sonu</b>	2,79±2,39	2,5 (1-5,5)	0-7	20±4,8	21 (16-24)	9-25	0,0001* (Z=-6,605)
<b>Grup İçi P</b>	0.0001* (Fr=51.676) 0-2,0-3,2-3			0.001* (F=9.853) 0-3, 2-3			

Başlangıç depresyon düzeyi diyet grubunda 20,46±4,19, kontrol grubunda 21,58±6,11 olarak ölçüldü. İki grup arasındaki başlangıç değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,315).

2. Ayın sonunda diyet grubunda HAM-D puanları belirgin bir şekilde azaldı ve 20 kişi (%71,4) remisyona girdi. Kontrol grubunda belirgin değişme gözlenmedi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p=0,0001).

Diyet grubunda HAM-D puanları daha da azalarak 2,79±2,39 oldu. Diyet grubunun %100'ünde iyileşme saptandı. Üçüncü ayda da iki grup arasında depresyon düzeyleri açısından belirgin fark sürdü(p=0,0001). Bu sonuçlar, uygulanan diyetin hastalarda depresyon düzeyini önemli ölçüde azalttığını ve bu etkinin zamanla arttığını göstermektedir.

## HAMILTON ANKSİYETE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)

**Tablo 17.** Grupların Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği Puanları.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.±S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min- Maks	
<b>HAM-A 0.ay</b>	16,82±6,09	16,5 (10,5-21)	8-27	21,03 ± 8,18	22 (14-27)	6-39	0,03* (T=-2,223)
<b>HAM-A 2.ay sonu</b>	5,86±4,39	5 (3-8)	0-19	22 ± 6,9	22 (17-25)	11-37	0,0001* (Z=-6,313)
<b>HAM-A 3.ay sonu</b>	4,25±4,02	4 (1-5,75)	0-19	20,16 ± 6,55	19 (15-24)	11-37	0,0001* (Z=-6,369)
<b>Grup İçi P</b>	0.0001* (Fr=48.951) 0-2,0-3			0.034* (F=4.039) 2-3			

Tablo-17'de HAM-A puanlarının 3 aylık süreç içinde diyet ve kontrol grubunda ve gruplar arasında nasıl değiştiği incelenmiştir.

Tablo 17’de görüldüğü gibi gruplar arasındaki başlangıç anksiyete düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0,03$ ). Diyet grubundakilerin anksiyete seviyesi kontrole göre daha düşük gözlemlendi.

Diyet grubunda anksiyete düzeyi sonraki aylarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma gösterdi ( $p=0,0001$ ).

#### **Grup İçi P Değerleri:**

Grup içi p değerleri incelendiğinde, her iki grupta da HAM-A puanlarında anlamlı bir değişim olduğu görülmüştür (diyet:  $p = 0.0001$  kontrol:  $p = 0.034$ ). Gruplar arası p değeri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ( $p = 0.0001$ ). Bu sonuçlar, uygulanan diyetin hastalarda anksiyete düzeyini önemli ölçüde azalttığını ve bu etkinin zamanla arttığını göstermektedir.

### **MEDAS İLE HAM-D ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Akdeniz Diyeti’ne uyum arttıkça depresyon puanlarının değişip değişmediğinin incelenmesi için yalnızca diyet grubunda ele alınmıştır. Tekrarlı Ölçümler, Varyans Analizi uygulanmıştır. Uygulanan analizde 2 (MEDAS ve HAM-D) x 2 (2. Ay ve 3. Ay ölçümleri) deseni kurulmuştur.

**Tablo 18.** Tekrarlı Ölçümler ANOVA Ana Etkiler.

	<b>Kareler toplamı</b>	<b>df</b>	<b>Ortalamanın kökü</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
<b>Ölçek</b>	766.51	1	766.51	51.71	< .001	0.54
<b>Artık veriler</b>	400.24	27	14.82			
<b>Zaman</b>	31.08	1	31.08	9.26	< .001	0.02
<b>Artık veriler</b>	90.67	27	3.36			
<b>Ölçek * Zaman</b>	70.72	1	70.72	26.51	< .001	0.05
<b>Artık veriler</b>	72.03	27	2.67			

Diyete uyum arttıkça depresyon puanlarının düşüp düşmediğini anlamak için ölçek faktörü ile zaman faktörü arasındaki etkileşim incelenmiştir. Bulgular, bu etkileşimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ( $F(1, 27) = 26.51$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.05$ ).

### Betimleyici istatistikler

Ölçek	Zaman	N	X	SS	SH	Varyans katsayısı
HAM-D	2. Ay	28	5.43	4.09	0.77	0.75
	3. Ay	28	2.79	2.39	0.45	0.86
MEDAS	2. Ay	28	9.07	2.02	0.38	0.22
	3. Ay	28	9.61	2.04	0.39	0.21

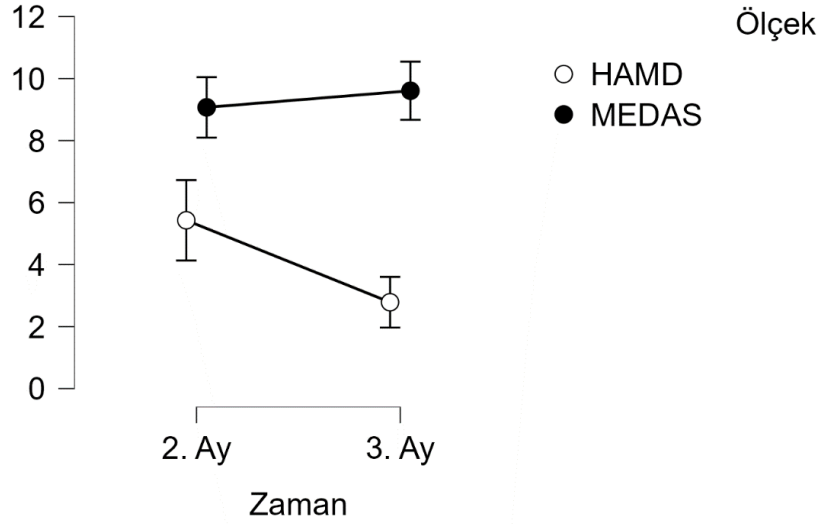
### İkili karşılaştırmalar

**Tablo 19.** İkili Karşılaştırmalar- Ölçek \* Zaman.

		95% Güven Aralığı (X)			95% Güven Aralığı (Cohen's d)					ptukey	pbonf
		Ortalama farkı	Alt Eşik	Üst Eşik	SH	t	Cohen's d	Alt Eşik	Üst Eşik		
HAM-D, 2. Ay	MEDAS, 2. Ay	-3.64	-5.85	-1.44	0.79	-4.61	-1.32	-2.23	-0.40	<.001 *	<.001 *
	HAM-D, 3. Ay	2.64	1.37	3.91	0.46	5.70	0.95	0.38	1.53	<.001 *	<.001 *
	MEDAS, 3. Ay	-4.18	-6.42	-1.94	0.81	-5.19	-1.51	-2.47	-0.54	<.001 *	<.001 *
MEDAS, 2. Ay	HAM-D, 3. Ay	6.29	4.04	8.53	0.81	7.80	2.27	1.12	3.42	<.001 *	<.001 *
	MEDAS, 3. Ay	-0.54	-1.81	0.74	0.46	-1.15	-0.19	-0.65	0.27	0.66	1.00
HAM-D, 3. Ay	MEDAS, 3. Ay	-6.82	-9.03	-4.62	0.79	-8.63	-2.46	-3.66	-1.27	<.001 *	<.001 *

\* p < .001

Not: p değerleri üzerinde benforronni düzeltmesi uygulanmıştır.

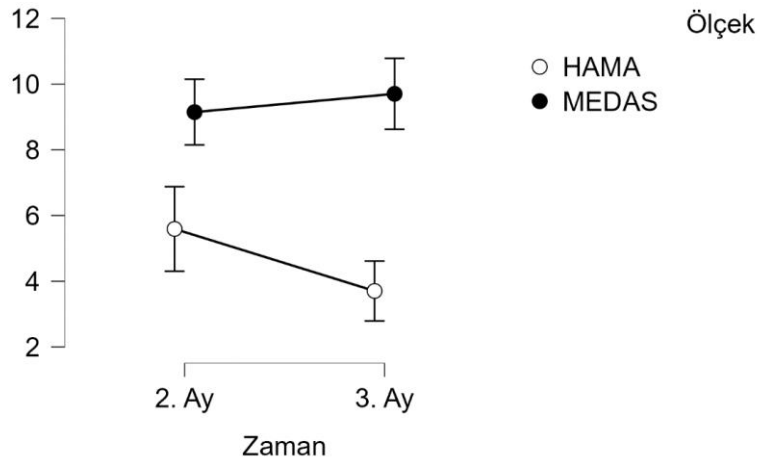


**Şekil 6.** Diyete Uyum ve Depresyon Arasındaki İlişki.

Analiz sonuçları incelendiğinde, diyete uyumun ikinci ve üçüncü ayda benzer kalırken depresyon puanlarındaki düşüşün devam ettiği görülmüştür.

### **MEDAS İLE HAM-A ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Akdeniz Diyeti'ne uyum arttıkça anksiyete puanlarının değişip değişmediği Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Uygulanan analizde 2 (MEDAS ve HAM-A) x 2 (2. ay ve 3. ay ölçümleri) deseni kurulmuştur. Ölçek ve zaman faktörleri arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F(1, 26) = 16.47$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.03$ ).



**Şekil 7.** Diyete Uyum ve Anksiyete Arasındaki İlişki.

**Tablo 20.** Tekrarlı Ölçümler ANOVA Ana Etkiler.

	Kareler toplamı	df	Ortalamanın kökü	F	p	$\eta^2$
Ölçek	616.33	1	616.33	35.88	<.001	0.49
Artık veriler	446.67	26	17.18			
Zaman	12.00	1	12.00	4.52	0.04	0.01
Artık veriler	69.00	26	2.65			
Ölçek * Zaman	40.33	1	40.33	16.47	<.001	0.03
Artık veriler	63.67	26	2.45			

**BETİMLEYİCİ İSTATİSTİKLER**

ÖLÇEK	Zaman	N	X	SS	SH	Varyans katsayısı
HAM-A	2. Ay	27	5.59	4.24	0.82	0.76
	3. Ay	27	3.70	2.85	0.55	0.77
MEDAS	2. Ay	27	9.15	2.01	0.39	0.22
	3. Ay	27	9.70	2.02	0.39	0.21

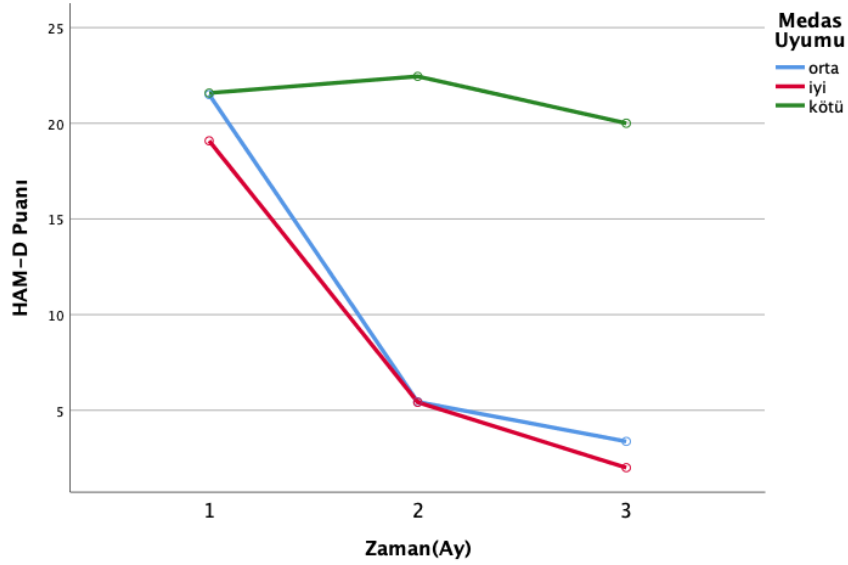
**İkili Karşılaştırmalar - Ölçek \* Zaman**

		95% Güven Aralığı X			SH	t	Cohen's d	95% Güven Aralığı Cohen's d		Ptukey	Pbonf
		Ortalama farkı	Alt Eşik	Üst Eşik				Alt Eşik	Üst Eşik		
HAM-A, 2. Ay	MEDAS, 2. Ay	-3.56	-5.95	-1.16	0.85	-4.17	-1.22	-2.13	-0.30	$1.12 \times 10^{-3}$ **	$1.23 \times 10^{-3}$ **
	HAM-A, 3. Ay	1.89	0.70	3.08	0.43	4.35	0.65	0.17	1.12	<.001***	<.001***
	MEDAS, 3. Ay	-4.11	-6.51	-1.71	0.86	-4.80	-1.41	-2.36	-0.45	<.001***	<.001***
MEDAS, 2. Ay	HAM-A, 3. Ay	5.44	3.04	7.85	0.86	6.35	1.86	0.80	2.92	<.001***	<.001***
	MEDAS, 3. Ay	-0.56	-1.75	0.64	0.43	-1.28	-0.19	-0.60	0.22	0.58	1.00
HAM-A, 3. Ay	MEDAS, 3. Ay	-6.00	-8.39	-3.61	0.85	-7.04	-2.05	-3.16	-0.94	<.001***	<.001***

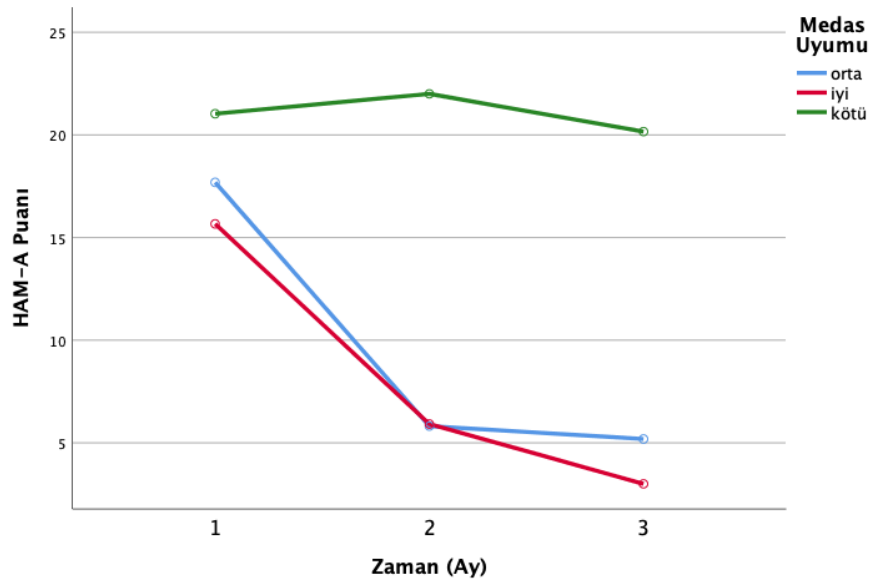
\*\* p &lt; .01, \*\*\* p &lt; .001

Not. Benforronni düzeltmesi uygulanmıştır.

MEDAS 0-5 puan arası düşük uyum, 6-9 puan arası orta uyum, 10 ve üzeri puan yüksek uyum olarak değerlendirilmektedir. Şekil 8 ve 9’da Akdeniz Diyeti’ne uyum ile depresyon ve anksiyete düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 8: Akdeniz Diyeti’ne uyum ve Depresyon Puanları Arasındaki İlişki.



Şekil 9: Akdeniz Diyeti’ne uyum ve Anksiyete Puanları Arasındaki İlişki.



## PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Grupların uyku kalitesi: uyku kalitesine sahip olan hastaların sayısı diyet grubunda 26, kontrol grubunda 28'dir. İyi uyku kalitesine sahip olan hastaların sayısı ise diyet grubunda 2, kontrol grubunda 3'tür. Yapılan istatistiksel analizde, Pearson Chi-Square testi değeri 0.122 olarak bulunmuştur, bu değerin degree of freedom (df) değeri 1 ve p değeri ise 0.727'dir. Elde edilen sonuçlara göre çalışmanın başında 'Uyku Kalitesi' açısından gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ( $p > 0.05$ ).

2.ayın sonunda kötü uyku kalitesine sahip olan hastaların sayısı diyet grubunda 10, kontrol grubunda ise 27'dir. Yapılan analize göre, Pearson Chi-Square testi değeri 16.610 olarak bulunmuştur ( $df=1$ ,  $p<0.001$ ). Bu sonuçlar, 'Uyku Kalitesi' açısından gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ( $p<0.001$ ). Linear-by-Linear Association testi de bu ilişkiyi desteklemektedir ( $p<0.001$ ). Bu bağlamda, uygulanan diyetin genel uyku kalitesi üzerinde etkili olduğu ve diyet grubunun kontrol grubuna göre daha iyi uyku kalitesine sahip olduğu söylenebilir. 3.ayın sonunda diyetin uyku üzerindeki etkisi aynı şekilde anlamlı olarak devam etmektedir.

**Tablo 21.** Grupların Uyku Kalitesi Dağılımı.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	
PUKİ-Genel Puan 0.Ay	9 ± 3,87	9,5 (5,25-11,75)	3-16	9,39 ± 3,9	9 (6-13)	2-16	0,704 (T=-0,382)
PUKİ-Genel Puan 2.Ay	5 ± 3,62	4 (2,25-7,25)	1-13	9,65 ± 3,95	10 (7-13)	3-17	0,0001* (Z=-4,16)
PUKİ-Genel Puan 3.Ay	4,39±3,75	3,5 (1,25-6,75)	0-16	9,68 ± 3,91	10 (7-13)	3-17	0,0001* (Z=-4,56)
Grup İçi P	0.0001* (Fr=41.255) 1-2,1-3			0.166 (Fr=3.588)			

### *Alt Bileşenlerinin Diyet ve Kontrol Grubunda Karşılaştırması*

PUKİ'nin 7 alt bileşeni 3 aylık süreç içinde diyet ve kontrol grubunda tekrarlı olarak ölçülmüştür. Diyet grubunun uyku kalitesindeki farklılıkların incelenmesi için

karmaşık desen ANOVA kullanılmış, devamında ikili karşılaştırmalar yürütülmüştür. Ölçek \* Zaman \* Gruplar arasındaki etkileşim, Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılarak incelenmiştir. Bu analizde elde edilen sonuçlara göre, etkileşim etkisi anlamlıdır ( $F(1.58,980.72)=15.92, p<.001$ ). Etkileşim etkisi, ölçek, zaman ve gruplar arasındaki karmaşık ilişkiyi temsil etmektedir.

	<b>Küresellik düzeltmesi</b>	<b>Kareler toplamı</b>	<b>df</b>	<b>Ortalamanın kökü</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Ölçek	Greenhouse-Geisser	10,400,000	1.03	10,400,000	1683.45	< .001*
Ölçek * gruplar	Greenhouse-Geisser	3482.61	1.03	3397.44	5.66	0.02*
Artık veriler	Greenhouse-Geisser	35055.14	58.43	599.96		
Zaman	Greenhouse-Geisser	3.76	1.56	2.41	0.45	0.59
Zaman * gruplar	Greenhouse-Geisser	52.04	1.56	33.30	6.27	.005*
Artık veriler	Greenhouse-Geisser	473.11	89.07	5.31		
Ölçek * Zaman	Greenhouse-Geisser	298.33	1.58	188.64	4.84	0.02*
Ölçek * Zaman * gruplar	Greenhouse-Geisser	980.72	1.58	620.14	15.92	< .001*
Artık veriler	Greenhouse-Geisser	3510.35	90.14	38.94		

	<b>Diyet</b>			<b>Kontrol</b>		
	A.O.± S.S	Med (IQR)	Min-Maks	A.O.± S.S	Med (IQR)	Min-Maks
Öznel uyku kalitesi 0.Ay	1,86 ± 0,65	2 (1 - 2)	1 - 3	1,71 ± 0,74	2 (1 - 2)	0 - 3
Öznel uyku kalitesi 2.Ay	0,93 ± 0,77	1 (0 - 1)	0 - 3	1,74 ± 0,58	2 (1 - 2)	1 - 3
Öznel uyku kalitesi 3.Ay	0,68 ± 0,67	1 (0 - 1)	0 - 2	1,81 ± 0,6	2 (1 - 2)	1 - 3
Grup İçi P	0,0001* (Fr=39,895) (1-2, 1-3)			0,741 (Fr=0,6)		
Uyku latansı 0. Ay	1,68 ± 1,06	2 (1 - 2,75)	0 - 3	1,97 ± 0,95	2 (1 - 3)	0 - 3
Uyku latansı 2. Ay	0,93 ± 1,02	1 (0 - 1,75)	0 - 3	1,94 ± 0,96	2 (1 - 3)	0 - 3
Uyku latansı 3. Ay	0,86 ± 0,89	1 (0 - 1,75)	0 - 3	1,94 ± 0,93	2 (1 - 3)	0 - 3
Grup İçi P	0,0001* (Fr=25,378) (1-2, 1-3)			0,741 (Fr=0,286)		
Uyku süresi 0. Ay	1,18 ± 1,36	0,5 (0 - 3)	0 - 3	0,77 ± 1,15	0 (0 - 1)	0 - 3
Uyku süresi 2. Ay	0,82 ± 1,09	0 (0 - 1)	0 - 3	0,94 ± 1,18	0 (0 - 2)	0 - 3

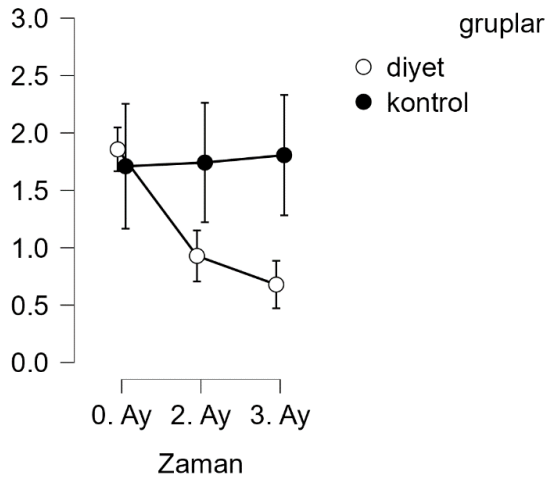
Uyku süresi 3. Ay	0,75 ± 1,04	0 (0 - 1)	0 - 3	0,94 ± 1,18	0 (0 - 2)	0 - 3
Grup İçi P	0,39 (Fr=1,882)			0,05* (Fr=6) (1-2, 1-3)		
Alışılmış uyku etkinliği 0. Ay	0,68± 0,82	0,5 (0 - 1)	0 - 3	0,9 ± 1,14	0 (0 - 2)	0 - 3
Alışılmış uyku etkinliği 2. Ay	0,18± 0,48	0 (0 - 0)	0 - 2	1 ± 1,13	1 (0 - 2)	0 - 3
Alışılmış uyku etkinliği 3. Ay	0,21 ± 0,5	0 (0 - 0)	0 - 2	1,03 ± 1,11	1 (0 - 2)	0 - 3
Grup İçi P	0,001* (Fr=14,391) (1-2)			0,097 (Fr=4,667)		
Uyku bozukluğu 0. Ay	1,64± 0,68	2 (1 - 2)	1 - 3	1,87 ± 0,67	2 (1 - 2)	1 - 3
Uyku bozukluğu 2. Ay	1,04± 0,51	1 (1 - 1)	0 - 2	1,9 ± 0,65	2 (1 - 2)	1 - 3
Uyku bozukluğu 3. Ay	0,96 ± 0,58	1 (1 - 1)	0 - 2	1,9 ± 0,65	2 (1 - 2)	1 - 3
Grup İçi P	0,0001* (Fr=23,593) (1-2, 1-3)			0,717 (Fr=0,667)		
Uykuilacıkullanımı 0.Ay	0,46 ± 0,96	0 (0 - 0,75)	0 - 3	0,48 ± 1,06	0 (0 - 0)	0 - 3
Uykuilacıkullanımı 2.Ay	0,46 ± 0,96	0 (0 - 0)	0 - 3	0,45 ± 1,03	0 (0 - 0)	0 - 3
Uykuilacıkullanımı 3.Ay	0,43 ± 1,07	0 (0 - 0)	0 - 3	0,45 ± 1,03	0 (0 - 0)	0 - 3
Grup İçi P	0,953 (Fr=0,095)			1 (Fr=0,000)		
Gündüzişlevbozukluğu 0. Ay	1,5 ± 0,92	2 (1 - 2)	0 - 3	1,68 ± 1,08	2 (1 - 3)	0 - 3
Gündüzişlevbozukluğu 2. Ay	0,64 ± 0,78	0,5 (0 - 1)	0 - 3	1,68 ± 1,11	2 (1 - 3)	0 - 3
Gündüzişlevbozukluğu 3. Ay	0,5 ± 0,75	0 (0 - 1)	0 - 3	1,61 ± 1,15	2 (1 - 3)	0 - 3
Grup İçi P	0,0001* (Fr=25,486) (1-2, 1-3)			0,607 (Fr=1)		

### Betimleyiciler

Ölçek	Zaman	gruplar	N	Ort	SS	SH	Varyans katsayısı
Öznel Uyku Kalitesi	2. Ay	diyet	28	0.93	0.77	0.14	0.83
		kontrol	31	1.74	0.58	0.10	0.33
	3. Ay	diyet	28	0.68	0.67	0.13	0.99
		kontrol	31	1.81	0.60	0.11	0.33
	0. Ay	diyet	28	1.86	0.65	0.12	0.35
		kontrol	31	1.71	0.74	0.13	0.43
Uyku Latansı	2. Ay	diyet	28	0.93	1.02	0.19	1.09
		kontrol	31	1.94	0.96	0.17	0.50
	3. Ay	diyet	28	0.86	0.89	0.17	1.04
		kontrol	31	1.94	0.93	0.17	0.48
	0. Ay	diyet	28	1.68	1.06	0.20	0.63
		kontrol	31	1.97	0.95	0.17	0.48
Uyku Süresi	2. Ay	diyet	28	0.82	1.09	0.21	1.33
		kontrol	31	0.94	1.18	0.21	1.26
	3. Ay	diyet	28	0.75	1.04	0.20	1.39
		kontrol	31	0.94	1.18	0.21	1.26
	0. Ay	diyet	28	1.18	1.36	0.26	1.16
		kontrol	31	0.77	1.15	0.21	1.48
Alışılmış Uyku Etkinliği	2. Ay	diyet	28	90.79	7.18	1.36	0.08
		kontrol	31	78.65	20.50	3.68	0.26
	3. Ay	diyet	28	91.22	8.33	1.57	0.09
		kontrol	31	78.47	20.43	3.67	0.26
	0. Ay	diyet	28	83.33	10.94	2.07	0.13
		kontrol	31	80.97	19.33	3.47	0.24

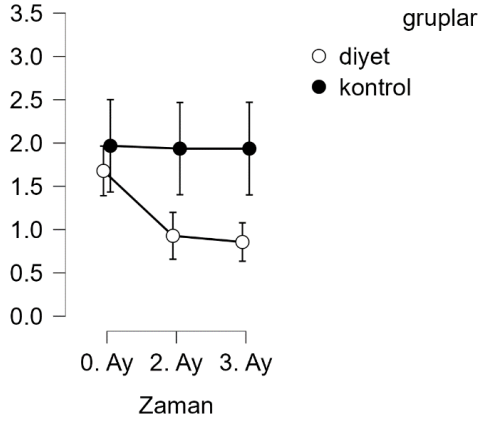
**Betitleyiciler**

Ölçek	Zaman	gruplar	N	Ort	SS	SH	Varyans katsayısı
Uyku Bozukluğu Durumu	2. Ay	diyet	28	1.04	0.51	0.10	0.49
		kontrol	31	1.90	0.65	0.12	0.34
	3. Ay	diyet	28	0.96	0.58	0.11	0.60
		kontrol	31	1.90	0.65	0.12	0.34
	0. Ay	diyet	28	1.64	0.68	0.13	0.41
		kontrol	31	1.87	0.67	0.12	0.36
Uyku İlacı Kullanımı	2. Ay	diyet	28	0.46	0.96	0.18	2.07
		kontrol	31	0.45	1.03	0.18	2.28
	3. Ay	diyet	28	0.43	1.07	0.20	2.49
		kontrol	31	0.45	1.03	0.18	2.28
	0. Ay	diyet	28	0.46	0.96	0.18	2.07
		kontrol	31	0.48	1.06	0.19	2.19
Gündüz İşlev Bozukluğu	2. Ay	diyet	28	0.64	0.78	0.15	1.21
		kontrol	31	1.68	1.11	0.20	0.66
	3. Ay	diyet	28	0.50	0.75	0.14	1.49
		kontrol	31	1.61	1.15	0.21	0.71
	0. Ay	diyet	28	1.50	0.92	0.17	0.62
		kontrol	31	1.68	1.08	0.19	0.64

**Şekil 8. Öznel Uyku Kalitesi.**

Öznel uyku kalitesi diyet ve kontrol grubu arasında ilk ölçümde farklı değildir  $p > .05$ . Ancak, takip eden 2. ayda kontrol grubundan anlamlı olarak farklılaşan diyet grubunun öznel uyku kalitesi artmıştır. Artış 3. ayda devam etmiştir.  $P < .001$ .

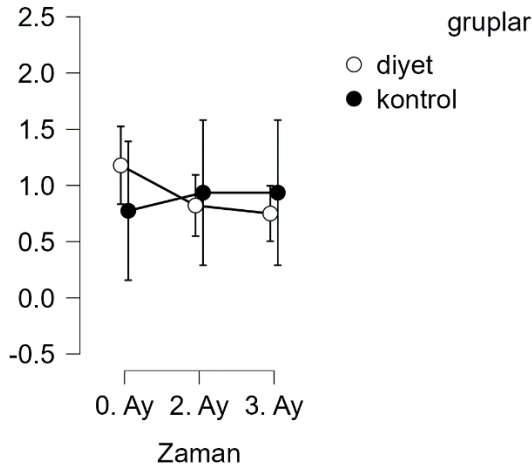
**Şekil 9.** Uyku Latansı.



Uyku latansı diyet ve kontrol grubu arasında ilk ölçümde farklı değildir  $p > .05$ . Ancak, takip eden 2. ayda kontrol grubundan anlamlı olarak farklılaşan diyet grubunun uyku latansı puanları düşmüştür. Düşüş 3.

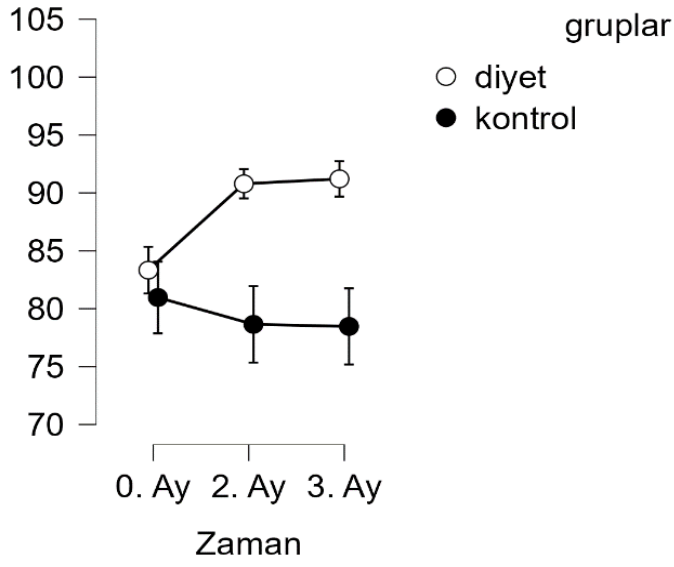
ayda korunmuştur  $p < .001$ . Benzer örüntü gündüz işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu durumu için de geçerlidir. (Şekil-9)

**Şekil 10.** Uyku Süresi.

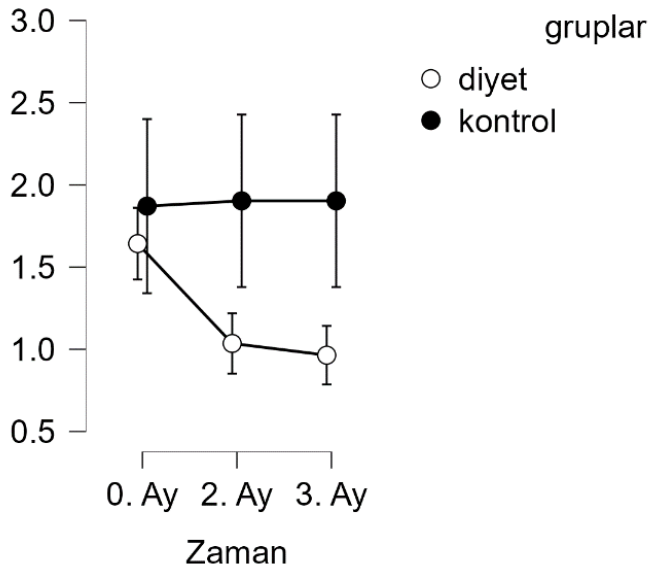


Diyet ve kontrol grubunun uyku süreleri araştırma boyunca aynı kalmıştır  $p > .05$ . Benzer örüntü uyku ilacı kullanımı için de geçerlidir. Uyku ilacı kullanımı araştırma boyunca gruplar arasında farklılaşmamıştır  $p > .05$ .

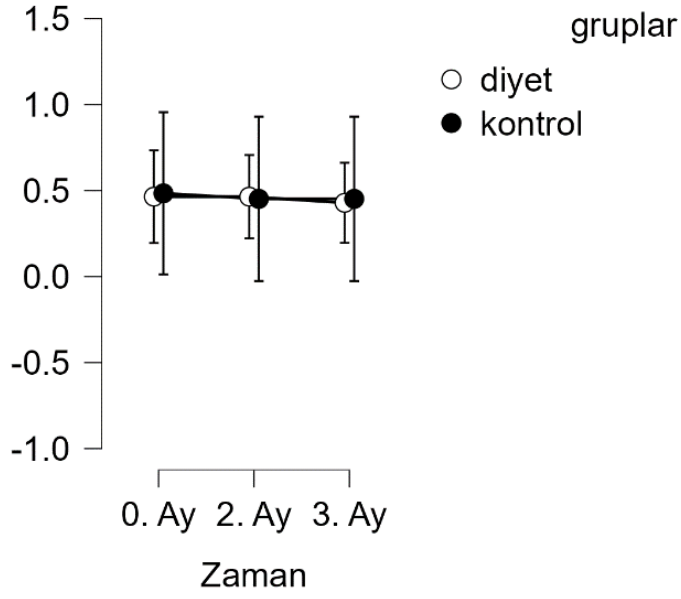
**Şekil 11.** Alışılmış Uyku Etkinliği.



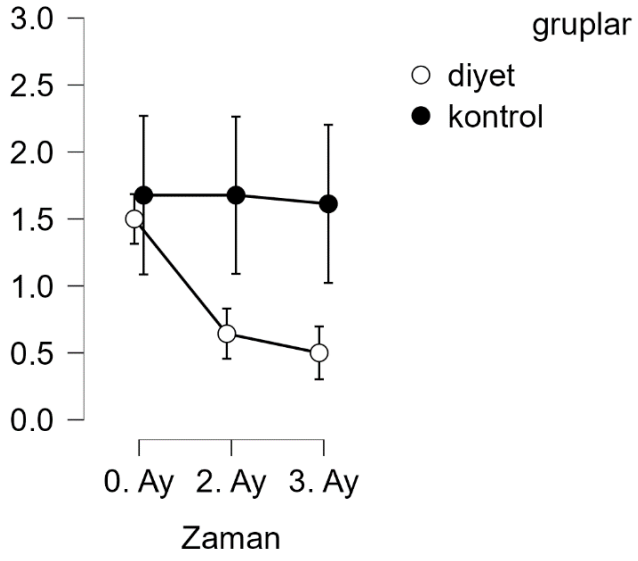
**Şekil 12.** Uyku Bozukluğu Durumu.



Şekil 13. Uyku İlacı Kullanımı.



Şekil 14. Gündüz İşlev Bozukluğu.



**DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ YAŞAM KALİTE ÖLÇEĞİ – KISA FORMU  
(WHOQoL-BREF)**

**Tablo 22.** WHOQoL-Bref Puanlarının Gruplar Arası Dağılımı.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min-Maks	ORT.±S.S	Med (IQR)	Min-Maks	
<b>WB_TOP% 0.ay</b>	42,34±9,45	43,2 (37,4-47,8)	20,8-60	40,28±10,12	40,8 (33,6-46,4)	18,4-60	0,424 (T=0,805)
<b>WB_TOP% 2.ay</b>	54,8±8,71	56 (46,2-62)	36,8-67,2	0,38±0,09	0,38 (0,32-0,44)	0,16-0,54	0,0001* (T=34,814)
<b>WB_TOP% 3.ay</b>	60,71±10,9	62,4(56-69,6)	24,8-75,2	41,24±9,44	42,4 (33,6-46,4)	22,4-60	0,0001* (Z=-5,537)
<b>Grup İçi P</b>	0.0001* (Fr=40.018) 1-2,1-3,2-3			0.0001* (F=222.705) 1-2, 2-3			

Bulgulara göre, diyet ve kontrol grubunun yaşam kalitesi puanları birinci ay değişmezken, ikinci ve üçüncü ay anlamlı bir şekilde değişmektedir. Diyet grubunun yaşam kalitesi ölçeğinden aldığı puanlar anlamlı olarak artmıştır. Aynı durum tüm alt ölçekler için geçerlidir.

**Alt Ölçekler**

**Genel Sağlık**

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	
<b>WB_GS_%_0</b>	45,09 ± 19,05	50(28,13-62,5)	0-75	40,73 ± 15,8	37,5 (37,5-50)	0-75	0,322 (Z=-0,99)
<b>WB_GS_%_2</b>	63,84 ± 16,08	62,5 (50-75)	25-100	38,71 ± 14,2	37,5 (25-50)	0-62,5	0,0001* (Z=-5,058)
<b>WB_GS_%_3</b>	70,54 ± 18,39	75 (62,5-75)	12,5-100	41,94 ± 14,63	37,5 (37,5-50)	0-75	0,0001* (Z=-5,329)
<b>Grup İçi P</b>	0.0001* (Fr=29.957) 1-2,1-3			0.453 (Fr=1.584)			



## Fiziksel Sağlık

c	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min-Maks	
WB_FS_%_0	54,16 ± 14,7	51,79 (43,75-60,71)	25-85,71	48,06 ± 18,29	50 (39,29-60,71)	3,57-78,57	0,166 (T=1,403)
WB_FS_%2	73,09 ± 12,58	76,79 (61,61-82,14)	46,43-89,29	45,28 ± 15,41	42,86 (32,14-57,14)	14,29-71,43	0,0001* (Z=-5,54)
WB_FS_%_3	79,46 ± 15,96	82,14 (68,75-89,29)	32,14-100	49,19 ± 16,33	50 (39,29-60,71)	14,29-85,71	0,0001* (Z=-5,381)
Grup İçi P	0.0001* (Fr=35.630) 1-2,1-3			0.323 (Fr=2.263)			

## Psikolojik Sağlık

	diyet			kontrol			Gruplar arası p
	ORT.± S.S	Med (IQR)	min - maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	min - maks	
WB_PS_%_0	41,66 ± 14,96	43,75 (30,2 - 53,12)	8,33 - 75	40,19 ± 17,16	41,67 (29,17 - 54,17)	8,33 - 79,17	0,728 (t=0,35)
WB_PS_%_2	59,52 ± 17,56	60,42 (46,87 - 75)	16,67 - 83,33	37,1 ± 15,23	37,5 (25 - 45,83)	8,33 - 66,67	0,0001* (t=5,253)
WB_PS_%_3	67,11 ± 16,64	68,75 (58,33 - 82,29)	25 - 91,67	41,13 ± 16,02	41,67 (29,17 - 54,17)	8,33 - 75	0,0001* (t=6,108)
Grup İçi p	0.0001* (F=28.877) 1-2,1-3			0.078 (fr=5.103)			

## Sosyal İlişkiler

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	
WB_SS_%_0	52,08 ± 18,79	58,33 (35,41 - 64,58)	16,66 - 83,33	50,81 ± 20,79	41,67 (33,33-66,67)	16,67-100	0,872 (Z=-0,161)
WB_SS_%_2	63,1 ± 16,58	66,67 (52,08 - 75)	16,67 - 91,67	46,77 ± 18,72	50 (33,33 - 58,33)	0- 83,33	0,001* (Z=-3,333)
WB_SS_%_3	69,64 ± 15,42	75 (58,33 - 75)	33,33 - 100	49,73 ± 19,89	50 (33,33 - 66,67)	16,67 - 100	0,0001* (T=4,263)
Grup İçi P	0.0001* (F=12.382) 1-2,1-3			0.384 (Fr=1.916)			

## Çevre Sağlığı

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	
WB_ÇS_%_0	55,02 ± 10,63	56,25 (50-61,72)	25-75	55,65 ± 13,14	56,25 (50-59,38)	12,5-87,5	0,801 (Z=-0,252)
WB_ÇS_%_2	65,85 ± 10,82	62,5 (56,25-74,22)	50-84,38	54,54 ± 13,78	56,25 (46,88-62,5)	28,13-87,5	0,001* (Z=-3,3)
WB_ÇS_%_3	73,55 ± 12,63	76,57 (66,41-83,6)	34,38-90,63	58,07 ± 13,2	56,25 (50-65,63)	31,25-87,5	0,0001* (Z=-4,226)
Grup İçi P	0.0001* (Fr=36.585) 1-2,1-3,2-3			0.03* (Fr=7) 2-3			

## YEME TUTUM ÖLÇEĞİ (YTT)

Diyet ve kontrol grubunun YTT arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Bulgular 0. ve 2. ay diyet grubu ile kontrol grubunun yeme tutumunun aynı olduğunu, diyet grubunun YTT puanlarının 3. ayda kontrole göre azaldığını gösterir.

	Diyet			Kontrol			Gruplar Arası P
	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min - Maks	ORT.± S.S	Med (IQR)	Min-Maks	
YTT_0. ay	20,43±10,84	19 (12,75-22,5)	7-48	22,26±13,81	16 (13-31)	7-66	0,946 (Z=-0,067)
YTT_2. ay	16,04 ±6,97	16 (11-21)	3-31	22,54±13,59	17,5 (13-31,25)	8-62	0,155 (Z=-1,422)
YTT_3.ay	15±6,51	14 (10,25-19)	3-29	22,27±14,07	17 (13-32)	7-64	0,065 (Z=-1,847)
Grup İçi P	0.002* (Fr=12.02) 0-3			0.122 R=4.212			

## KLİNİK GÖZLEM NOTLARI:

Araştırma grubu hastalarının ilk bildirdikleri değişiklik uykularındaki düzelmeydi. Çoğu sabah daha dinç kalktıklarını, gün içinde uyku hallerinin azaldığını, alarmsız kalkmaya başladıklarını buna bağlı olarak daha enerjik, zinde, hafif hissetme, üstlerinden ağırlık kalktığını hissetme ve halsizliklerinde azalma ifadelerini kullandılar.

Hastalar genel olarak umutlarının ve motivasyonlarının arttığını, hayatlarını bir düzene koyduklarını, planlama becerilerinin arttığını, geleceğe yönelik planlar yapmaya başladıklarını, ertelemelerinin ve üşengeçliklerinin azaldığını, hareket

etmeye başladıklarını, daha iyi odaklanabildiklerini ve daha istekli olduklarını söylediler. 2 kişi işe başladığını, 3 kişi kitap okumaya başladığını, 10 kişi spora başladığını aktardı.

Beslenme değişikliğinden sonra hastalar daha fazla sosyalleştiklerini, arkadaş ve aile ilişkilerinde düzelmelerin olduğunu ve daha sağlıklı ilişkiler kurduklarını bildirdiler.

Depresyondaki iyileşmeye bağlı olarak hastalar ağlama krizlerinin geçtiğini, daha huzurlu hissettiklerini, kaygılarının azaldığını, daha değerli hissettiklerini, kendilerine daha fazla değer vermeye başladıklarını, daha kontrollü olduklarını, daha olumlu baktıklarını, kendilerini daha iyi ifade etmeye başladıklarını söylemişlerdir.

Diyet sürecinde 2 kişi sigarayı bıraktığını, 1 kişi de azalttığını bildirdi.

Regl ağrılarının geçtiğini söyleyen 4 hasta, premenstrual dönemde gerginliğinin azaldığını bildiren 2 hasta olmuştur.

Somatik yakınmalarının (kabızlık, çeşitli beden ağrıları, GİS belirtileri...) geçtiğini bildiren 11 hasta olmuştur.

## TARTIŞMA

Çalışma kapsamında 457 kişi değerlendirilmiş 66 kişi çalışmaya kabul edilmiştir. Toplamda 7 kişi çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmayı 59 kişi 3 ay süreli ayaktan takiple tamamlayabilmiştir.

Çalışmadaki hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetinde (n=46, %78) genç erişkinlerden oluşmuştur. Depresyonun özellikle kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. (334) Bu çalışmada da kadınların daha çoğunlukta olması depresyonun doğasıyla uyumluluk göstermektedir. Genetik ve üreme işlevi, sirkadiyen sistemler, nörotransmitter ve nöroendokrin sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesi depresyonun kadınlarda daha sık görülmesini açıklayabilir. Erkeklerin depresyon ile ilgili tutum ve tedavi arayışında geleneksel yargılar ve/veya erkeklerde daha fazla damgalanma endişesi nedeniyle başvurularının daha az olması, olasılıkla başvuran kadın hasta sayısının daha fazla olmasına neden olmaktadır. (335) Türkiye’de istihdam oranlarının erkek nüfusta daha fazla olması da çalışmadaki erkek hasta sayısının (n=13) daha düşük kalmasına neden olmuş olabilir. (336) Depresyonda beslenmenin etkisini araştıran çalışmalarda da kadın cinsiyet daha çoğunlukta olarak görülmüştür. (14,337,338) Sadece erkekler üzerinde yapılmış çalışmalar da vardır. (339,340)

Çalışmamızda diyet ve kontrol gruplarında yaş ortalaması yaklaşık 29 olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında da depresyonun ilk başlama yaşı olarak 20’li yaşlar, en yaygın görülen yaşlar da 20-30’lu yaşlar olarak gösterilmiştir. (1,341) Bu bağlamda çalışmamızdaki yaş ortalamasının 29 olması literatürle uyumlu görünmektedir. Diyetin depresyon üzerindeki etkisini çocuk ve ergenlerden yaşlı bireylere kadar araştıran çalışmalar bulunmaktadır. (22,252,261,264,342)

2010 yılında yürütülen çok kültürlü bir örnekleme sahip epidemiyolojik bir çalışmada eğitim düzeyi ile depresyon arasında ters anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.(343) Daha kapsamlı güncel bir çalışmada ise eğitim düzeyi ile depresyon arasında ilişki bulunamamıştır. (344) Çalışmamızda eğitim seviyesi düşük (ilkokul ve

ortaokul) hastaların sayısı azdır (kontrol grubu n=3, diyet grubu n=0) bunun nedeni online olarak ulaşılan kişilerin eğitim seviyesinin genel topluma göre daha yüksek olabileceği veya eğitim seviyesi düşük olan kişilerin beslenme alışkanlıklarının değişimini kapsayan bir terapi yöntemine uyum yapmakta zorlanmaları olabilir. Daha önce yüksek eğitim seviyesi olanların Akdeniz Diyeti'ne daha fazla bağlı kaldıkları görülmüştür. (13)

Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik seviye ve işsizlik depresyon riskinin artmasıyla ilişkili bulunurken (345,346) daha kapsamlı çalışmalarda ise bütün sosyoekonomik seviyelerde depresyonun yaygın görülebildiği vurgulanmıştır. (341,347) Yakın tarihli ve çok sayıda katılımcı ile yapılan bir çalışmada yüksek gelir düzeyi depresyon ile ters ilişkili bulunmuştur. (344) Bizim çalışmamızda hastaların %69,5'i orta gelirli, %30,5'i düşük gelirli olarak bulunmuştur. Ancak ülkemizdeki olağan dışı ve sık enflasyon değişiklikleri nedeniyle gelir ayrımını yapmak oldukça zorlaşmıştır. Bu nedenle bu çalışmada sosyoekonomik düzey sağlıklı hesaplanamamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların %37,3'ü (n=22) öğrenci, %13,6'sı (n=8) işsiz, toplamda %42,4'ü (n=25) çalışmıyor olarak bulunmuştur. 2016 yılında yayınlanan tıp öğrencileriyle yapılan bir çalışmada, depresyon seviyelerinin topluma göre tıp öğrencilerinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. (348) 2015'te ülkemizde yapılan bir çalışmada üniversite öğrencilerinin %38,3'ünde depresyon saptanmıştır. (349) Bizim çalışmamızda da hastaların %37,3'ünün öğrenci olması önceki çalışmalara benzer olarak öğrencilerde depresyon oranlarının yüksek olduğunu ifade etmektedir.

Tüm araştırma hastaların büyük çoğunluğunun (%96,7) ilde yaşadığı gözlenmiştir. Bu durumun, çevrimiçi ve polikliniğe erişim koşulları düşünüldüğünde il merkezlerinin yaşam ve ulaşım kolaylığı nedeniyle kabul edilmiş olma ihtimalini düşündürmüştür.

Boylamsal ve kesitsel araştırmalar sigara kullanımı ile depresyon arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha fazla klinik depresyon oranına sahip oldukları öne sürülmektedir. (350) Çalışmamıza katılan hastaların %44'ü (n=26) sigara içiyordu. Akdeniz Diyeti ve fiziksel egzersiz

müdahalesini kontrol grubuyla karşılaştıran bir randomize kontrolü çalışmada sigara içme davranışı açısından daha olumlu değişiklikler olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (351) Bizim çalışmamızda diyet sürecinde az sayıda olmasına karşın olumlu olarak değerlendirebileceğimiz sonuçlardan biri 3 kişinin sigarayı yaşamlarından uzaklaştırmış olmasıdır.

Kişilerde görülen hareketsizlik, haz alınan fiziksel faaliyetleri ve sosyal aktiviteleri yerine getirmede kısıtlılık, kişinin hastalıktan duyduğu olumsuz duygulardan dolayı sosyal etkileşimini kısıtlaması vb. sebeplerle birlikte kişilerde depresyonu tetiklemekte ya da tersine depresyon hareket kısıtlılığına yol açmaktadır. (352)

Egzersiz zihinsel sağlığa ve depresyona olan faydaları giderek daha fazla gündeme gelmektedir. Ampirik kanıtlar, egzersizin depresyonlu bireylerin tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. (315,352) Çalışmamızdaki hastaların da çalışmanın başında %64.4'ü herhangi bir fiziksel aktivite yapmıyor oluşu egzersizin depresyona neden olan etkenlerden biri olabileceğini ya da hastaların depresyonda olduğunda fiziksel aktivitelerinin azalmış olabileceğini gösterebilir. Çalışmamızın başlangıcında aktivite süresi açısından iki grup arasında fark yokken 3. ayın sonunda diyet grubunda anlamlı derecede bir fark olduğu bulunmuştur. Bir yaşam tarzı olan AkD'nin bir parçası da fiziksel aktivitedir. Diyet grubuna eklenen fiziksel aktivite ile ilgili telkinler işe yaramış gözükmektedir.

Kronik hastalıklar depresyon için risk faktörüdür. Diyabet, kronik akciğer hastalığı, inme ve artrit depresyonla ilişkili bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda kronik hastalığı olanların depresyona daha fazla yakalandıkları görülmüştür. (353,354) Bunun nedeni yaşa bağlı değişiklikler ve endokrin, inflamatuvar veya immün, kardiyovasküler ve nöroanatomik faktörler olabilir. (355) Çalışmamızdaki hastaların %57,6'sında (n=34) ek hastalık bulunması bunu destekler niteliktedir.

Çalışmamıza alınan hastaların %18.6'sının takviye kullandığı, bunların da %45.5'inin multivitamin, %27.3'ünün D vitamini, %9.1'nin omega-3, %9.1'inin magnezyum, %9.1'inin de probiyotik kullandığı tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların diyet kalitesi kötü olduğundan vitamin ve mineral alımının eksik olabileceği

veya odaklanamama, uyku problemleri, düşük bařışıklık gibi nedenlerle takviyeye ihtiyaç duydukları dűřünűlműřtür.

İki grupta da psikiyatrik yatıř öykűsű yoktur. İntihar giriřimi diyet grubunda 3, kontrol grubunda 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%6.8) mevcuttur ve giriřim sayısı hepsinde 1'dir. Diyet grubunda 15, kontrol grubunda 13 hasta psikiyatrik bir ilaç kullanmamaktadır. Bu durum çalıřmaya alınan hastaların çok ađır depresyon grubuna dahil olmadıklarını gűstermektedir.

Çalıřmaya alınan hastaların %23.7'sinde ailede depresyon öykűsűnűn bu hastalarda ailesel geçiř özellikleri nedeniyle depresyon riskini artırdığını dűřündürmektedir. (356)

Az su tüketimi artmış depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur. (357) Yüksek su tüketiminin fiziksel olarak daha aktif olmak ve özellikle sinir sisteminde yer alan (örneğin; riboflavin, magnezyum, piridoksin ve kobalamin) daha fazla miktarda besin alımını sağladığı gűsterilmiřtir. (358,359) Bu besinlerin nörotransmitterlerin sentezi ve taşınmasında faydalı etkilerinin olması ve sinir sistemindeki birçok enzimin aktivitesinde rol oynaması su tüketiminin depresyondan koruyucu etkilerini açıklayabilir.(360,361) Su tüketimi ile depresyon riski arasındaki ters bağlantının olası bir nedeni de su tüketiminin norepinefrin plazma seviyelerini azaltarak sempatik sinir sisteminin aktivitesini azaltması olabilir. (362) alışmamıza katılan hastaların %50'sinin 1,5 litrenin altında tüketiyor olması ve sadece %22'sinin yeterli su tüketmesi dikkat çekmiştir. Bu durum az su imeyle depresyon arasında ilişki olabileceğini dűřündürmektedir. AkD'de gűnde en az 1,5-2 litre su tüketimi önerilmektedir. Diyet grubuna daha fazla su tüketmeleri konusunda telkinlerde bulunulmuştur ve bu telkinlerin iře yaradığı gűrűlműřtür. 3.ayın sonunda diyet grubundaki hastaların hiçbiri 1,5 litrenin altında su tüketmemiştir ve kontrol grubuyla diyet grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur.

Ögűn atlama, dűřük besin kalitesine sahip yiyecek ve içecek seçimleri ve enerji içeriđi yođun, sađlıksız atıřtırmalıklarla iliřkilidir. (363) Bu durum Akdeniz Diyeti'nin temel besin öđeleri olan meyve ve sebzelerin tüketimindeki azalma ile iliřkilidir. (364) alıřmamıza alınan 59 kiřinin %84,7'si (n=50) öđűn atladığını

bildirmiştir. Bu durum öğün atlamanın sağlıksız beslenmeyle olan ilişkisini destekler niteliktedir. Ayrıca, çalışmalarda sağlıksız beslenenlerde en çok atlanan öğün kahvaltı olarak tespit edilmiştir. (363,365) Bazı çalışmalarda da özellikle kahvaltı öğününün atlanması Akdeniz Diyeti'ne düşük uyumla ilişkilendirilmiştir. (342) Çalışmamızda iki grupta da çalışmanın başında benzer şekilde Akdeniz Diyeti'ne uymayan hastalarda en çok atlanan öğün kahvaltı olarak tespit edilmiştir.

Diyet grubunda ilk görüşme ile 3. ay sonundaki BKİ karşılaştırıldığında hastaların ortalama 2-3 kilo verdiği ve BKİ'lerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, ancak 3. ayın sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Diyet müdahalesinde kalori kısıtlaması olmadığı ve bu müdahale kilo vermeye odaklanmadığı için bu bulgular beklenmekteydi. Daha önceki çalışmalarda depresif semptomlardaki iyileşmenin kilo değişikliğinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. (258) Bir çalışmada da AkD'den sonra hastaların BKİ'lerinde azalma olduğu gösterilmiştir. (272)

Son yıllarda depresyonda beslenmenin etkisini inceleyen farklı türde çok sayıda çalışma yapılmıştır. (11–14,30,260,337–339,366–370)

Depresyonda beslenmenin etkisini araştırmak için daha çok kesitsel, gözlemsel ve kohort çalışmaları yapılırken 2013 yılından sonra beslenmenin tedavi müdahalesi olduğu çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Sanchez Villegas ve arkadaşlarının yaptığı 10094 kişinin katıldığı SUN kohortu bu konuda dikkati çeken ilk çalışmadır. Bu çalışmada yaklaşık 5 yıl takipten sonra Akdeniz Diyeti'ne uyumu yüksek olan katılımcıların depresyon geliştirme riskinde önemli bir azalma görülmüştür. (266)

6060 kadınla yapılan bir kohort çalışmasında, 3 yıllık takip sonrasında (2001-2004) Akdeniz tipi beslenmeye bağlılığı en yüksek olan kadınların, bağlılığı en düşük olanlara kıyasla, depresif belirtiler bildirme olasılığının %37 daha az olduğu bulunmuştur. (370)

O'neil ve arkadaşları, MDB'de diyet müdahalesini ilk kez bir tedavi yaklaşımı olarak uyguladıkları randomize kontrollü olan çalışmalarında depresyon puanlarının



düştüğünü gözlemlemişlerdir. 33'ü müdahale, 34'ü sosyal destek grubu olan 67 kişi 3 ay takip edilmiş, Akdeniz Diyeti müdahale grubunun %32,3'ünün MADRS değerlendirmesinde 10 puanın altında olarak remisyona girdiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda benzer farmakolojik tedavi alan hastalar diyet ve kontrol grubu olmak üzere 2 grup olarak 3 ay boyunca takip edilmiştir. İki grupta da başlangıçta depresyon puanları açısından fark yok iken ( $p>0.05$ ) 2. ay sonunda diyet grubunun depresyon puanları azalmış 3.ay sonunda da bu azalma devam etmiştir. ( $p<0,001$ ) Diyet grubunda 2. ayın sonunda hastaların %71,4'ü, 3.ayın sonunda %100'ü depresyon puanlarında iyileşme ve tedaviye yanıt göstermiştir. Kontrol grubunun depresyon puanlarında bu süreç içerisinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Son dönemde yapılan benzer bir çalışmada Akdeniz Diyeti'nin uygulandığı grubun depresyon semptomlarında %100 iyileşme görülmüştür. (339) Başka bir çalışmada AkD müdahalesi alan grubun %32,3'ü remisyona ulaşmıştır ve kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. (12) Bir çalışmada da Akdeniz Diyeti yapan grupta depresyon oranlarında %45 iyileşme görülmüştür. (371) Çalışma tasarımlarındaki, beslenme kalıplarını belirlemek için kullanılan yöntemlerdeki ve depresyon ölçümlerindeki farklılıklar nedeniyle diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla doğrudan bir karşılaştırma yapmak zor olmuştur.

Avustralya'da 384 erkek bireyle yapılan bir çalışmada katılımcıların %84'ü beslenmenin önemli veya çok önemli olduğunu, %77'si ise eğer depresyon semptomlarına iyi gelecekse beslenmelerini değiştireceklerini bildirmiştir. (340) Dolayısıyla sağlıklı beslenmenin iyi geleceği inancı çalışmamızdaki iyileşme oranlarının yüksek olmasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızdaki yüksek iyileşme oranları ağır depresyon vakaları dışlanmıştır. Bunun yanı sıra katılımcıların çalışmaya ve çalışma hipotezine kör olamamaları da sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızdaki 2. ay değerlendirmesindeki depresyon puanlarındaki düşüş diyet etkisinin erken başladığını düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında yapılan en kısa süreli diyet müdahalesinin 3 hafta olduğu ve genç yetişkinlerde depresyon düzeylerini düşürdüğü görülmüştür. (338) Olasılıkla beslenme değişikliğinin etkisi birkaç hafta içerisinde başlamaktadır. Beslenmedeki iyileşmenin depresif hastalığı etkileyebileceği birçok biyolojik yol vardır; önceki tartışmalar inflamatuvar (372) ve

oksidatif stres (167) yollarının yanı sıra beyin plastisitesi (373) ve bağırsak mikrobiyotasına odaklanmıştır. (159) Bu yolların her birinin depresyonda rol oynadığı ve diyet kalitesinden de etkilendiği öne sürülmektedir. Ayrıca, gıda ile ilişkili davranış değişiklikleri (yemek pişirme/alışveriş/yemek düzeni) beslenme müdahalesinin beklenen bir sonucudur ve bu aktivite değişikliklerinin de terapötik bir faydası olabilir. (258)

Diyet grubunda depresyon puanlarındaki azalmanın diğer sebeplerinden biri de çoğu hastanın diyetle tedaviye katılarak kendisinin de tedavinin bir parçası olduklarını hissetmesi olabilir. Kendileri için bir şey yapmış olmak öz değerlerini, benlik saygısını artırmış olabileceğinden iyi hissetmeye katkı sağlamış olabilir. 3 aylık diyet sürecini uygulamadaki kararlılık ve süreklilik motivasyonu ile diyetini kontrol ederek kendi hayatları üzerindeki kontrollerinin artma olasılığı ve bunun diğer alanlara da yansımaları ile kendi hayatları üzerinde olasılıkla daha fazla sorumluluk alabilme olasılığı da depresyona iyi gelen nedenlerden olabilir.

Başlangıçta anksiyete puanları açısından bakıldığında kontrol grubunun anksiyete puanları diyet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum anksiyetesi yüksek olan bireylerin diyeti kabul etmemiş ya da diyetten vazgeçmiş olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmanın ilk haftasında diyeti yapamayacağını bildiren ve kontrol grubuna alınan 12 hastanın olması da bu durumu desteklemiş olabilir.

2. ay sonunda diyet grubunun anksiyete puanları azalmış, 3. ay sonunda da bu azalma devam etmiştir. Kontrol grubunun 2. ay sonu anksiyete puanlarında ılımlı bir artış olurken 3. ay anksiyete puanlarında anlamlı bir düşüş olmuştur. Ancak diyet grubundaki düşüş kontrol grubuna göre daha anlamlı bulunmuştur. Buradan Akdeniz tipi beslenmenin mi yoksa diyeti kontrol edebilme becerisinin mi ya da biyolojik bir etmenin mi anksiyete üzerinde etkili olduğu sorgulanabilir. Ancak benzer çalışmalarda da Akdeniz Diyeti'nin anksiyete seviyelerini azalttığı (371) ve bu etkinin Akdeniz tipi beslenmenin inflamatuvar ve oksidatif yollar, nöroplastisite ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri ile açıklanabileceği bildirilmiştir. (159) Bazı çalışmalarda diyetin anksiyete üzerindeki olumlu etkisi gösterilirken bir etkisinin olmadığı yönünde kanıtlar da vardır. Bir meta-analiz çalışmasında sağlıklı beslenmenin kadınlarda

anksiyete ve depresyon seviyelerini düşürdüğü ancak erkeklerde beslenmenin anksiyete seviyelerine etkisinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir. (367) Kadınlarla yapılan başka bir çalışmada triptofan ve magnezyumla zenginleştirilmiş Akdeniz Diyeti'nin anksiyete semptomlarını, duygudurum bozukluğunu, yeme bozukluklarını ve vücut imajından memnuniyetsizliği azalttığı bulunmuştur. (374)

Hem araştırma hem kontrol grubu ile benzer süre ve sayıda yapılan görüşmelerde iletişim ile ilgili sorunların konuşulması, keyif verici aktivitelerde bulunulması için motivasyon, işlevselliğin sorunlu olduğu alanlar ile ilgili konuşmalar nedeniyle sağaltıma duyulan güven artışı anksiyeteyi azaltmış olabilir.

2. ve 3. ayın sonunda diyetle uyum yaklaşık aynı seviyede kalırken depresyon ve anksiyete puanlarının düşmeye devam ettiği görülmüştür. Daha uzun süren diyet müdahalelerinde bu düşüşün devam edeceği ön görülebilir. Diyetin 2. ayda depresyon, anksiyete ve uyku ölçeklerinde iyileşme sağlaması ruhsal hastalıklarda daha kısa süreli etkin beslenme müdahalelerinin de işe yarayabileceği konusunda bize ışık tutmuştur.

Çalışmamızın başlangıcında diyet ve kontrol grubunun uyku kalitesi kötü olarak değerlendirilmiştir. 2. ay sonu yapılan ölçümlerde diyet grubunun uyku kalitesinde iyileşme 3. ayda da devam etmiştir. Kontrol grubunun ise uyku kalitesinde 2 değerlendirmede de anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Akdeniz tipi beslenmenin uyku kalitesini iyileştirdiğini söyleyebiliriz. Hastalar verdikleri geri bildirimde ruh hallerinden önce uykularında düzelme olduğunu bunun da yaklaşık diyetle başladıktan ilk birkaç hafta içinde olduğunu ifade etmişlerdir. Beslenmedeki iyileşmenin uyku üzerindeki etkileri birçok biyolojik yol ile açıklanmaya çalışılmıştır. Uyku ve beslenme ilişkisini araştıran 17 çalışmanın derlemesinde beslenmedeki değişikliğin uyku üzerine olan etki mekanizmalarına vurgu yapılmıştır. Bu etkiler; antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerin yanı sıra beyin plastisitesi ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkiler, melatonin ve onun öncüsü triptofan bulunan besinleri tüketimi ile melatonin sentezinde artış sağlaması, triptofan-kynurenin yolağı üzerindeki etkisi, nöroprotektif etkiler (nörojenez ve sinaptogenezin yanı sıra yürütme işlevleri ve öğrenme yeteneklerini artırıcı etkiler) ve nörotransmisyon üzerine etkiler (dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik ve glutamaterjik sistem süreçleri ile sonuçlanan)dir. (375) Bu yolların her birinin uyku üzerinde rol oynadığı ve diyet kalitesinden de etkilendiği öne

sürülmektedir.

Uykunun alt bileşenleri olan öznel uyku kalitesi, uyku latansı, gündüz işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu alt bileşenlerinde diyet grubunda ilerleyen aylarda anlamlı bir iyileşme gözlemlenirken kontrol grubunda belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Bir çalışmada AkD uygulayan hastaların uyku süresinin anlamlı olarak düzeldiği bulunmuştur. (376) Bizim çalışmamızda farklı olarak iki grubun da uyku süresi çalışma süresi boyunca aynı kalmıştır. Bu sonuçla, uyku kalitesinin, uyku süresi değişmeden düzelmiş olduğu kanısına varılabilir. Ancak veriler girilirken uyku süresinin dakika olarak girilmemesi, saat olarak yuvarlanması yanıltıcı sonuçlara yol açmış olabilir.

Yaşam kalitesi ve genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler, çevre sağlığı alt bileşenleri 2. ve 3. ay sonunda diyet grubunda anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda da Akdeniz Diyeti'nin genel yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. (339,371) Dışarıdan hazır yiyecek alımının azaltılması da bizim çalışmamızda olduğu gibi daha iyi genel fiziksel sağlık puanları ile ilişkilendirilmiştir. (371) Diyet grubundaki hastaların fiziksel olarak kendilerini daha sağlıklı hissetmesi de depresyon düzeylerinde azalmayı sağlamış olabilir. Bu etkiler de AkD'nin sağlık üzerindeki iyileştirici etkileriyle açıklanabilir. (296)

Bir çalışmada benzer şekilde çevre sağlığı alt bileşeninde (ek olarak sosyal ilişkiler) diyet grubu ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamamıştır. (339) Bizim araştırmamızda hem kontrol grubu hem araştırma grubunda 3.ay sonunda çevre sağlığı alt bileşen puanında iyileşme gözlemlenmiştir. Hastalar ölçekteki çevre sağlığı ve fiziksel çevre ile ilgili soruları anlayamadıklarını çok sık bildirmeleri yanıtlarının tartışılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak hastaların bu çalışma nedeniyle sürekliliği olan bir sağlık çalışanı ve sağlık mekanına kolaylıkla ulaşabilir olması güvenli bir alanda bakım alma duygusunun eşliğinde çevre sağlığı puanında artışa sebep olmuş olabilir.

Yeme tutumu açısından her iki grup da ilk 2. ayda benzer sonuçlar göstermiştir. Ancak diyet grubunun puanlarının 3. ayda değişmesi, yeme tutumlarının değişikliği için daha uzun bir süreye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. İki grup da YTT puanlarına göre hiçbir zaman yeme bozukluğuna yatkın olarak çıkmamıştır. Nitekim yeme bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Sonuç olarak Akdeniz Diyeti'nin orta ve hafif düzeydeki depresif hastalarda klinik belirtilerin düzelmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Etkinin ilk olarak uyku düzelmesi ile başladığı ve ikinci ayda başlayan olumlu değişikliklerin üçüncü ayın sonunda da sürdüğü gözlenmiştir.

### **Çalışmanın Sınırlılıkları**

Çalışmanın çift kör yapılamıyor oluşu hasta seçiminde bir miktar yanlılık yaratmış olabilir. Hastalar tedavi müdahalesine kör olamadıkları için sadece tek kör olarak yürütülmüştür. Diyet grubundaki hastaların nasıl beslendikleri gözle görülmediği, ölçümler ve diyet kayıtları hastaların kendi beyanlarına dayandığı için beklenti yanlılığı göz ardı edilememektedir. Ayrıca diyet grubundaki hastaların çalışma hipotezine kör olmamaları da çalışmanın sınırlılıklarındandır.

Birçok hastanın ücretsiz diyetisyen desteği alma umuduyla çalışmaya kaydoldukları gözlemlenmiştir. Bu motivasyonun hastaların depresyonuna iyi gelebileceği de göz ardı edilmemelidir.

Diyet grubundaki hastalar 3. ayın sonunda ortalama 2-3 kilo vermişlerdir. Bu durum onların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamış olabilir. Ancak yine de 3. ay sonunda BKİ açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışma örnekleminin küçük olması çalışmanın bir diğer sınırlılığdır. Çalışma süresinin kısıtlı olması, kişilerin beslenme değişikliğine olan dirençleri, ağır depresyon vakalarının çalışmaya alınmaması, depresyonun doğası gereği beslenme değişikliği için motivasyonun düşük olması örneklem boyutunun küçük olmasına sebep olmuş olabilir. Örneklemin küçük olması çalışma sonuçlarının genellenmesini sınırlayabilir.

Bir kontrol grubunun da ölçülebilir bir beslenme tarzının olmaması çalışmanın

başka bir sınırlılığdır.

Son olarak, 'düşük' kaliteli diyet ile beslenen hastaları çalışmaya aldığımız göz önüne alındığında, bu durum bulgularımızın depresyonlu bireylerden oluşan daha geniş bir popülasyona genellenebilirliğini sınırlayabilir.

### **Çalışmanın Güçlü Yanları**

Çalışma tasarımınının randomize kontrollü tek kör bir çalışma olması, hastaların mevcut tedavilerinin gerekli olmadıkça değiştirilmemesi veya diyet programı dışında ek yeni bir tedavi başlanmaması, iki gruba da HAM-D ve HAM-A uygulayan yardımcı araştırmacının çalışmaya kör olması ve 3 ay gibi bir izlem süresinin olması çalışmanın güçlü yönlerindedir.

İki grupta hastaların benzer sosyo-demografik özellikleri, benzer farmakolojik tedavilerinin olması, benzer beslenme ve aktivite tarzları, sigara ve/veya alkol kullanımı, benzer intihar öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öykülerinin olması bulaşıcı değişkenlerin etkisini minimuma indirmiştir. Bu nedenle beslenmenin depresyon üzerine etkileri daha net değerlendirilebilmiştir.

Bu çalışmada diyet müdahalesinin uygulanması için diyetisyenle yüz yüze görüşmeyi gerektirmeyen telefon veya Skype gibi farklı çevrimiçi yöntemlerinin de kullanılması çalışmaya uyumu arttırmıştır. Olasılıkla diyet için hedef belirleme ve menü fikirlerinin yanı sıra meyve, sebze gibi beğenilen yiyeceklere aşinalık da diyete uyumu arttırabilmiştir.

Diyet değişikliklerinin depresif semptomlar üzerine olumlu etkilerinin uzun vadeli sürdürülebilirliğini değerlendirmek için daha uzun süreli araştırmalara ve daha büyük örneklem boyutlarına ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Çalışmamız, depresyonu olan bir grupta ruh sağlığı için sağlıklı bir beslenme modelinin faydalarını gösteren Türkiye'deki ilk randomize kontrollü tek kör çalışmadır. Türkiye'de ilk kez ruhsal hastalıklarda tedavi müdahalesi olarak beslenme müdahalesi denenmiş ve başarılı olunmuştur. Ayrıca beslenme müdahalesinin depresyon, anksiyete, uyku kalitesi, yeme tutumu ve yaşam kalitesine olan etkisini bir arada değerlendiren bir çalışma araştırabildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır. O açıdan da bu çalışma bir ilk niteliğindedir.

- Çalışma grubunun çoğunluğu kadın cinsiyetinde, genç erişkin yaşta (yaş ortalaması yaklaşık=29), depresyon tanılı, eğitim düzeyi yüksek bireylerden oluşmuştur.
- Bireylerin %22'sinin evli, %78'nin bekar, dul veya boşanmıştır.
- Diyet ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikler açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Çalışma iyi bir randomizasyona sahipti.
- İki grupta da psikiyatrik yatış öyküsü olan yoktu. İntihar girişimi diyet grubunda 3, kontrol grubunda 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%6.8) mevcuttu. Tüm hastaların %23.7'sinde ailede depresyon öyküsü mevcuttu.
- İki grubun da başlangıç diyet kaliteleri kötüydü, su tüketimleri azdı, öğün atlamaları vardı ve egzersiz yapma oranları düşüktü.
- Çalışma öncesi diyet ve kontrol grubunun sırası ile HAM-D ortalaması  $20,46 \pm 4,19$  ve  $21,58 \pm 6,11$ ; HAM-A ortalaması  $16,82 \pm 6,09$  ve  $21,03 \pm 8,18$ ; PUKİ ortalaması  $9 \pm 3,87$  ve  $9,39 \pm 3,9$ ; WHOQOL-Bref ortalaması  $42,34 \pm 9,45$  ve  $40,28 \pm 10,12$ ; YTT ortalaması  $20,43 \pm 10,84$  ve  $22,26 \pm 13,81$  şeklindeydi. MEDAS ortalamaları ise diyet grubunun 4.96,

kontrol grubunun 3.97 idi.

- 3. ayın sonunda diyet grubunun MEDAS ortalaması 4,65 puan artarak 9,61 oldu. Diyet grubundaki tüm hastalar Akdeniz Diyeti'ne uydu.
- Çalışmanın 2. ve 3. ayın sonunda diyet grubunun kontrol grubuna göre HAM-D, HAM-A ve PUKİ puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma, WHOQoL-Bref puanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı artma gözlemlendi.
- 2. Ayın sonunda 20 kişi (%71,4) remisyona girdi. 3.ayın sonunda diyet grubunun %100'ünde depresyon kliniği açısından iyileşme gözlemlendi. HAM-D puanlarındaki düşüş 2.ayın sonunda gözlemlendi ve 3. ayın sonunda bu düşüş devam etti.
- HAM-A puanlarında 2.ayda diyet grubunda düşme olurken kontrol grubunda hafif artış oldu. Ancak iki grupta da HAM-A puanlarında 3.ayın sonunda azalma görüldü. Ancak bu azalma diyet grubunda daha anlamlıydı.
- İki grubun da başlangıçta uyku kaliteleri kötü iken diyet grubunun 2.ve 3.ay sonunda uyku kalitesi arttı. Diyet grubunda PUKİ alt bileşenlerinden öznel uyku kalitesi, uyku latansı, gündüz işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu alt bileşenlerinde iyileşme olurken kontrol grubunda belirgin bir değişiklik olmadı. İki grupta da uyku süresi ve uyku ilacı kullanımını çalışma boyunca aynı kaldı.
- WHOQoL-Bref ölçeği çevre sağlığı alt bileşeninde 3.ay sonunda iki grup açısından fark yoktu. Genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alt bileşenlerinde diyet grubunda anlamlı iyileşme oldu.
- YTT puanları açısından 3 aylık süreçte iki grup arasında fark yoktu, ancak diyet grubunun 3.ay sonu puanında kontrol grubuna göre anlamlı hafif bir azalma söz konusuydu. YTT puanlarına göre iki grup da yeme bozukluklarına yatkın değildi.



Diyet grubunun diyet kalitelerinde önemli iyileştirmeler yapabilmiş olması, bu bozukluğun belirgin semptomları olan yorgunluk ve motivasyon eksikliğine rağmen klinik depresyonu olan kişiler için diyet iyileştirmesinin başarılabilir olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, klinik uygulamada kötü beslenmeye odaklanma ihtiyacına daha fazla destek sunmakta ve bu zorunluluğu desteklemek için kullanılacak stratejilere ilişkin bazı rehberlik sağlamaktadır. Multidisipliner ruh sağlığı ekiplerine klinik diyetisyenlerin eklenmesi, birinci basamak ve diğer bakım ortamlarında depresif semptomlar yaşayanlar için diyetisyen desteğinin sağlanması gibi yeni tedavi stratejileri önermektedir. Hastaların beslenme kalitesinin başarılı bir şekilde iyileştirilmesinin, depresyona sıklıkla eşlik eden ve depresyonun hem nedeni hem de sonucu olan fiziksel hastalıklara da fayda sağlayacağı açıktır. Klinisyenler, diyetin iyileştirilmesinin faydalarını teşvik etmeyi ve depresyon hastaları için diyetisyen desteğine erişimi kolaylaştırmayı düşünmelidir. Diyetisyenlerin bu programı bu hasta popülasyonuna en iyi şekilde sunmaları için eğitilmeleri de gerekebilir.

Bu yeni beslenme psikiyatrisi araştırma alanındaki gelecek çalışmalar, etkileri doğrulamak ve tedavi yanıtının belirleyicilerini tanımlamak için duyarlılık analizleri sağlamak amacıyla daha büyük örneklem ve daha sofistike çalışma tasarımları sağlayarak çoğaltmaya odaklanmalıdır.

## EKLER

### EK-1: SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Adres:

1. Medeni durum: Evli ( ) Bekar ( ) Boşanmış ( ) Dul ( )

2. Eğitim Durumu: Okur yazar değil ( ) Okur yazar ( ) İlkokul mezunu ( ) Ortaokul mezunu ( ) Lise mezunu ( ) Üniversite mezunu ( ) Yüksek lisans ( )

3. Kimlerle yaşadığı: Ebeveynleri ile ( ) Yakınları ile ( ) Eş ve çocukları ile ( ) Yalnız ( ) Sosyal kurum ( ) Evsiz ( )

Ebeveyn eğitim durumu: Anne: Baba:

4. Kardeş sayısı:

5. Yaşadığı bölge: İl: ( ) İlçe: ( ) Köy: ( )

6. Çalışma Durumu: Çalışıyor: ( ) Çalışmıyor: ( )

7. Meslek: Memur ( ) İşçi ( ) Esnaf ( ) Emekli ( ) Serbest Meslek ( ) Öğrenci ( ) İşsiz ( ) Diğer ( )

8. Yaşadığı hanenin aylık gelir miktarı (TL):

9. Ek hastalık:

10. Düzenli kullanılan ilaçlar/takviyeler(vitamin-mineral):

11. Sigara kullanımı: ..... paket/gün

12. Alkol kullanımı: st içki

13. Günlük su içimi:.... Lt/gün

14. Günlük aktivite: ... saat .... gün/hafta Aktivite türü:

15. Psikiyatrik özgeçmiş: kullandığı ilaçlar..... yatış öyküsü..... intihar öyküsü.....

16. Soygeçmiş:

17. Beslenme alışkanlıkları: Ana/ara öğün sayısı: Öğün atlama durumu: Atlanan öğün türü:

18. Boy: Kilo:

## **EK 2: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

### **1. Depresif ruh hal (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**

0. Yok

1. Yalnızca sorulan cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

### **2. Suçluluk duyguları**

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

### **3. İntihar**

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

### **4. Uykuya dalamamak**

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

### **5. Gece yarısı uyanmak**

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yansı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

### **6. Sabah erken uyanmak**

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

## 7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

## 8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.

## 9. Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

## 10. Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

## 11. Somatik anksiyete

0. Yok.

1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok Şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağz kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme Kardivasküler: Palpitasyon, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon. İç çekme, sık idrara çıkma, terleme

## 12. Somatik semptomlar Gastrointestinal

0. Yok.

1. İştahsız. Ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

### **13. Somatik semptomlar Genel**

0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sulama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2 Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

### **14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)**

0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.

### **15. Hipokondriyaklık**

- 0 Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

### **16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)**

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
  1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama.
  1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama.

### **17. Durumu hakkında görüşü**

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

### EK 3: HAMILTON ANSİYETE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

**1. Anksiyeteli Mizaç:** Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite.

0: Yok

1: Hafif (Düzensiz olarak ortaya çıkar ve kısa sürer)

2: Orta (Daha kalıcı ve uzun sürelidir, hasta başa çıkmak için çok gayret sarf eder)

3: Şiddetli (Sürekli, hastanın hayatına egemen)

4: Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getirici)

**2. Gerilim:** Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**3. Korkular:** Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**4. Uykusuzluk:** Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyandıığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece Korkuları.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**5. Entellektüel (Kognitif):** Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**6. Depresif Mizaç:** İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**7. Bedensel (Musküler):** Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, dış gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

**8.Somatik (Duyusal):** Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**9. Kardiyovasküler Semptomlar:** Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**10. Solunum Semptomları:** Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**11. Gastrointestinal Semptomlar:** Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyguları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**12.Genitoüriner Semptomlar:** Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**13. Otonomik Semptomlar:** Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

**14. Görüşme Sırasındaki Davranış:** Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

#### EK-4: AKDENİZ DİYETİNE UYUM ÖLÇEĞİ (MEDAS)

<b>İsim Soyisim:</b>	
<b>Tarih:</b>	
	<b>SORULAR</b>
<b>1</b>	Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?
<b>2</b>	Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (Kızartmalarda, salatalarda, ev dışında yenilen yemeklerde kullanılanlarda vb.)
<b>3</b>	Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz?
<b>4</b>	Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketiyorsunuz?
<b>5</b>	Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?
<b>6</b>	Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz?
<b>7</b>	Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecekler tüketirsiniz?
<b>8</b>	Şarap içer misiniz? Haftada ne kadar tüketiyorsunuz?
<b>9</b>	Haftada kaç porsiyon bakliyat tüketiyorsunuz?
<b>10</b>	Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz?
<b>11</b>	Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan) tüketiyorsunuz?
<b>12</b>	Haftada kaç defa çiğ kuruyemiş tüketiyorsunuz?
<b>13</b>	Sığır eti, domuz eti, hamburger veya sosis yerine tavuk, hindi veya tavşan eti yemeyi mi tercih edersiniz?
<b>14</b>	Haftada kaç kere haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanırsınız?
	<b>CEVAPLAR</b>
<b>1</b>	Haftada <b>en az 2 kez</b> salata, sebze, et veya balık yemeklerinde kullanırım Haftada <b>2 kereden az</b> salata, sebze, et veya balık yemeklerinde kullanırım
<b>2</b>	Günde 3,5 yemek kaşığından <b>fazla</b> tüketiyorum Günde 3,5 yemek kaşığından <b>az</b> tüketiyorum
<b>3</b>	Günde 2 porsiyon (400g) ve <b>fazlasını</b> tüketiyorum. Günde 2 porsiyondan (400g) <b>az</b> tüketiyorum.
<b>4</b>	Günde <b>3 porsiyon ve üzerinde</b> tüketiyorum



	Günde <b>3 porsiyondan az</b> tüketiyorum
5	Günde 100 g <b>altında</b> tüketiyorum
	Günde 100 g <b>üstü</b> tüketiyorum
6	Günde 1 yemek kaşığı <b>altında</b> tüketiyorum
	Günde 1 yemek kaşığından <b>fazla</b> tüketiyorum
7	Günde 1 porsiyonun <b>altında</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 1 çay bardağı)
	Günde 1 porsiyonun <b>üstünde</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 1 çay bardağı)
8	Haftada 7 kadeh veya <b>fazlasını</b> tüketiyorum (Günde 1 kadeh)
	Haftada 7 kadehden <b>daha az</b> tüketiyorum
9	Haftada 3 porsiyon ve <b>fazlasını</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 6 yemek kaşığı)
	Haftada 3 porsiyondan <b>az</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 6 yemek kaşığı)
10	Haftada 3 porsiyon ve <b>fazlasını</b> tüketiyorum ((1 porsiyon = 100-150 g balık veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz ürünleri)
	Haftada 3 porsiyondan <b>az</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 100-150 g balık veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz ürünleri)
11	Haftada 3'ten <b>az</b> tüketiyorum
	Haftada 3'ten <b>fazla</b> tüketiyorum
12	Haftada 3 porsiyon ve <b>fazlasını</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 30 g)
	Haftada 3 porsiyondan <b>az</b> tüketiyorum (1 porsiyon = 30 g)
13	Beyaz et tüketimim, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak <b>fazla</b> oluyor
	Beyaz et tüketimim, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak <b>az</b> oluyor
14	Haftada 2 defa ve daha <b>fazla</b> tüketiyorum
	Haftada 2 defadan <b>az</b> tüketiyorum

## EK-5: PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim:

Yaş:

Tarih:

### Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?  
.....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

- a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- f. Aşırı derecede üşüdünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- h. Kötü rüyalar gördünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  3. Haftada bir veya iki kez

2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

i. Ağrı duyduunuz.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

2

j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_. Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez 2.  
Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla
6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?  
1. Çok iyi 2. Oldukça iyi 3. Oldukça kötü 4. Çok kötü
7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?  
1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla
8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?  
1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla
9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?  
1. Hiç problem oluşturmadı  
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu  
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu  
4. Çok büyük bir problem oluşturdu
10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?  
1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok  
2. Diğer odada bur yatak partneri veya oda arkadaşı var  
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil  
4. Partner aynı yatakta
11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

a. Gürültülü horlama.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

1. Geçen ay boyunca hiç 3. Haftada bir veya iki kez  
2. Haftada birden az 4. Haftada üç veya daha fazla

## EK-6: WHOQoL-BREF-YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ-KISA FORMU

### WHOQOL-BREF (TR)

#### SİZİNLE İLGİLİ

Başlamadan önce kendinizle ilgili genel bir kaç soruyu cevaplamanızı istiyoruz. Lütfen doğru yanıtları yuvarlağa alınız ya da verilen boş yerleri doldurunuz.

Cinsiyetiniz nedir? Erkek Kadın

Doğum tarihiniz nedir? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
GÜN / AY YIL

Gördüğünüz en yüksek eğitim derecesi nedir? Hiç eğitim almadım  
İlkokul-ortaokul  
Lise veya eşdeğeri  
Yüksek

Medeni durumunuz nedir?

hiç evlenmemiş ayrılmış  
evli boşanmış evli gibi yaşıyor eşi ölmüş

Şu anda bir hastalığınız var mı? evet hayır

Eğer şu anda sağlığınızla ilgili yolunda gitmeyen bir durum varsa, sizce bu nedir?

\_\_\_\_\_ hastalık / sorun

#### Açıklama

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. **Lütfen bütün soruları cevaplayınız.** Eğer bir soruya hangi cevabı vereceğinizden emin olamazsanız, **lütfen size en uygun görünen cevabı** seçiniz. Genellikle ilk verdiğiniz cevap en uygun olacaktır.

Lütfen kurallarınızı, beklentilerinizi, hoşunuza giden ve sizin için önemli olan şeyleri sürekli olarak gözönüne alınız. Yaşamınızın **son iki haftasını** dikkate almanızı istiyoruz. Örneğin bir soruda son iki hafta kastedilerek şöyle sorulabilir:

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
İhtiyacınız olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta boyunca başkalarından aldığınız desteğin miktarını en iyi karşılayan rakamı yuvarlağa almalısınız. Buna göre, eğer başkalarından çokça yardım aldıysanız, aşağıdaki gibi 4 rakamını yuvarlağa almanız gerekiyor:

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
İhtiyacınız olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta içinde, ihtiyacınız olan desteği başkalarından hiç alamıyorsanız, 1 rakamını yuvarlağa almalısınız.

Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun ölçeğinde size en uygun olan yanıtın rakamını yuvarlağa alınız.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
1 G1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
2 G4	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki hafta içinde kimi şeyleri **ne kadar** yaşadığınızı soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
3 F1.4	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	1	2	3	4	5
4 F11.3	Günlük uğraşlarınızı yürütmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	1	2	3	4	5
5 F4.1	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	1	2	3	4	5
6 F24.2	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Son derecede
7 F5.3	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	1	2	3	4	5
8 F16.1	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	1	2	3	4	5
9 F22.1	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki haftada kimi şeyleri ne ölçüde **tam olarak** yaşadığınızı ya da yapabildiğinizi soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
10 F2.1	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	1	2	3	4	5
11 F7.1	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	1	2	3	4	5
12 F18.1	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	1	2	3	4	5
13 F20.1	Günlük yaşamınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?	1	2	3	4	5
14 F21.1	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorularda, son iki hafta boyunca yaşamınızın çeşitli yönlerini ne ölçüde **iyi ya da doyurucu** bulduğunuzu belirtmeniz istenmektedir.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
15 F9.1	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
16 F13.3	Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
17 F10.3	Günlük uğraşlarınızı yürütmek için becerilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
18 F12.4	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

19 F6.3	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
20 F13.3	Aileniz dışındaki kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
21 F15.3	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
22 F14.4	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
23 F17.3	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
24 F19.3	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
25 F23.3	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki soru son iki hafta içinde bazı şeyleri **ne sıklıkta** hissettiğiniz ya da yaşadığınıza ilişkindir.

		Hiçbir zaman	Nadiren	Arasına	Çoğunlukla	Her zaman
26 F8.1	Ne sıklıkta hüzün, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi olumsuz duygulara kapılırsınız?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
U. 27	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş,iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	1	2	3	4	5

Bu formun doldurulmasında size yardım eden oldu mu? ..... Bu formun doldurulması ne kadar süre aldı? .....

**Soru formu ile ilgili yazmak istediğiniz görüş var mı?**

## EK-7: YEME TUTUMU TESTİ

Hastanın Adı, Soyadı:		Tarih:
Hastanın Yaşı:	Değerlendirici:	
Hastanın Cinsiyeti: E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	Eğitim:	
Boy:	Kilo:	
Baba Eğitim:	Baba Meslek:	
Anne Eğitim:	Anne Meslek:	

Bu anket sizin yeme alışkanlıklarınızla ilgilidir. Lütfen her bir soruyu dikkatlice okuyunuz ve size uygun gelen kutunun içine **X** işareti koyunuz. Örneğin 'Çikolata yemek hoşuma gider' cümlesini okudunuz. Çikolata yemek hiç hoşunuza gitmiyorsa, 'Hiçbir zaman' seçeneğine karşı gelen '**Y**' kutucuğunu **X** ile işaretleyiniz; her zaman hoşunuza gidiyorsa 'Daima' seçeneğine karşı gelen '**a**' kutucuğunu **X** ile işaretleyiniz.

a: Daima  
b: Çok sık  
c: Sık sık  
d: Bazen  
e: Nadiren  
f: Hiçbir zaman

a b c d e f

1. Başkaları ile birlikte yemek yemekten hoşlanırım.
2. Başkaları için yemek pişiririm, fakat pişirdiğim yemeği yemem.
3. Yemekten önce sıkıntılı olurum.
4. Şişmanlamaktan ödüm kopar.
5. Acıktığımda yemek yememeğe çalışırım.
6. Aklım fikrim yemektedir.
7. Yemek yemeyi durduramadığım zamanlar olur.
8. Yiyeceğimi küçük küçük parçalara bölerim.
9. Yediğim yiyeceğin kalorisini bilirim.
10. Ekmek, patates, pirinç gibi yüksek kalorili yiyeceklerden kaçınırım.
11. Yemeklerden sonra şişkinlik hissedirim.
12. Ailem fazla yememi bekler.
13. Yemek yedikten sonra kusarım.
14. Yemek yedikten sonra aşırı suçluluk duyarım.
15. Tek düşüncem daha zayıf olmaktır.
16. Aldığım kalorileri yakmak için yorulana dek egzersiz yaparım.
17. Günde birkaç kere tartılırım.
18. Vücudumu saran dar elbiselerden hoşlanırım.
19. Et yemekten hoşlanırım
20. Sabahları erken uyanırım.

## EK-8: DİYET TARAMA ARACI

**Atıştırma olarak genellikle ne sıklıkla meyve yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman
- 2 Haftada birden az
- 4 Haftada bir ya da iki kez
- 5 Haftada 3 veya daha fazla

**Tam tahıllı ekmekleri genellikle ne sıklıkla yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 5 Haftada 3 veya daha fazla

**Genellikle tam tahıllı tahılları ne sıklıkla yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 5 Haftada 3 veya daha fazla

**Genellikle ne sıklıkla şeker veya çikolata yersiniz?**

- 4 Hiçbir zaman
- 3 Haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla kraker, simit, cips veya patlamış mısır yersiniz?**

- 4 Hiçbir zaman
- 3 Haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla kek/pasta veya turta yersiniz?**

- 4 Hiçbir zaman
- 3 Haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla kurabiye yersiniz?**

- 4 Hiçbir zaman
- 3 Haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla dondurma yersiniz?**

- 4 Hiçbir zaman
- 3 Haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla şarküteri etleri, soğuk etler, sosisli sandviçler yersiniz?**

- 5 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla pastırma/sucuk/salam veya sosis yersiniz?**

- 5 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 0 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla havuç, tatlı patates, brokoli veya ıspanak yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman
- 2 Haftada birden az
- 6 Haftada bir ya da iki kez
- 8 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla meyve yersiniz (meyve suyu hariç)? Lütfen taze, konserve veya dondurulmuş meyveleri dahil edin.**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 4 Haftada 3-5 kez
- 5 Her gün ya da hemen hemen her gün



**Ne sıklıkla sıcak veya soğuk kahvaltılık gevrek yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 4 Haftada 3-5 kez
- 5 Her gün ya da hemen hemen her gün

**Kahvaltıda ne sıklıkla bir çeşit meyve suyu içersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 2 Haftada bir ya da iki kez
- 4 Haftada 3-5 kez
- 5 Her gün ya da hemen hemen her gün

**Ne sıklıkla tavuk veya hindi yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 3 Haftada bir ya da iki kez
- 5 Haftada 3 veya daha fazla

**Ne sıklıkla bir bardak süt içersin?**

- 0 Hiçbir zaman ya da haftada birden az
- 1 Haftada bir ya da iki kez
- 3 Haftada 3-5 kez
- 4 Her gün ya da hemen hemen her gün
- 5 Günde birden fazla

**Ekmek, rulo ekmek veya bisküvi gibi yiyeceklere genellikle tereyağı veya margarin ekler misiniz?**

- 0 Evet
- 1 Hayır

**Patateslere ve diğer sebzelere genellikle yağ (tereyağı, margarin veya sıvı yağ) ekler misiniz?**

- 0 Evet
- 1 Hayır

**Yemeklerde (mümkün olduğunda) sos kullanıyor musunuz?**

- 0 Evet
- 1 Hayır

**Kahvenizi veya çayınızı tatlandırmak için genellikle şeker veya bal ekler misiniz?**

- 0 Evet
- 1 Hayır

**Genellikle şarap, bira veya diğer alkollü içecekleri içer misiniz?**

- 0 Evet
- 1 Hayır

**Kızartılmamış balık veya deniz ürünlerini ne sıklıkla yersiniz?**

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Haftada birden az
- 3 Haftada bir kez
- 5 Haftada birden fazla

**Her GÜN genellikle kaç porsiyon süt, peynir veya yoğurt yersiniz?**

- 0 Hiç
- 3 Bir
- 5 İki veya daha fazla

**Günün ana öğününde genellikle kaç farklı sebze porsiyonu yersiniz?**

- 0 Hiç
- 1 Bir
- 5 İki
- 7 Üç veya daha fazla

**Aşağıdakilerden hangisi besin takviyesi kullanımınızı en iyi şekilde tanımlar?**

- 0 Takviye kullanmıyorum
- 0 Vitamin ve mineral dışındaki takviyeleri kullanırım.
- 5 Bir multivitamin/mineral preparatı kullanıyorum

## KAYNAKÇA

1. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*. 2016; 6(1).
2. World Health Organization. Depression. [cited 2022 Nov 28].
3. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Lahera G, Monserrat J, et al. MicroRNAs as Critical Biomarkers of Major Depressive Disorder: A Comprehensive Perspective. *Biomedicines*. 2021; 9(11).
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018; 392(10159):1789–858.
5. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. 1920;
6. Saveanu R V., Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psych Clin of North Amer*. 2012; 35(1):51–71.
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. 2020;
8. Katon W, Unützer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety*. 2010; 27(1):19–26.
9. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, Angel Alvarez-Mon M, Lahera G, Monserrat J, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients*. 2022; 3099.
10. W K, J U, J R. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety*. 2010; 27(1).
11. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013;11(1):208.
12. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci*. 2018; 21(7):487–501.
13. Yin W, Löf M, Chen R, Hultman CM, Fang F, Sandin S. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021; 18(1).
14. 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 (7):474–87.
15. Lakhani SE, Vieira KF. Nutrition Journal Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008; 7:2.
16. Karger S, Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Nutritional Aspects of Depression. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37:1029–43.
17. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *Biofactors*. 2013; 39(4):335–42.
18. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjević BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med (Baltim)*. 1984;13(2): 141–54.
19. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):305–11.
20. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3):271–4.
21. Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. 2012.
22. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014; 104(10):e31–42.
23. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, Mcevoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99:181–97.
24. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med*. 2011;73(6):483–90.
25. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(5):408–413.
26. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(11):1905–17.
27. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*.2014;38:1–12.
28. Lakhani SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008;7(1).
29. Karger S, Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Nutritional Aspects of Depression. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37:1029–43.
30. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013; 74(4):580–91.
31. Adresi Y, Yıldız İ, Üniversitesi B, Fakültesi SB, Ve B, Bölümü D, et al. Yetişkin Kadınlarda Akdeniz Diyeti'ne Uyum Düzeyi ile Depresif Semptomlar Arasındaki İlişki. *Başkent Üni Sağ Bil Fak Derg- BÜSBİD*. 2021; 6(0).
32. Karamustafaloglu O. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018; 313–338 p.
33. Orhan OZTURK. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 15. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018; 261–296 p.
34. Çelik F, Hocaoglu C. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Med*. 2016; 6.1: 51-66.
35. Ramirez FE, Knight MJ, Schmidt SL, Tolentino JC. Article 450 Citation: Tolentino JC and Schmidt SL (2018) DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Front. Psychiatry*. 2018; 9: 450.
36. Hamilton M. A Rating Scale For Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960; 56.
37. Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychother Psychosom*. 2020; 89(3): 133–50.

38. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2013; 150(2): 384–8
39. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia V, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry.* 2017; 59(Suppl 1): S34–50.
40. Rousseau G. Depression's forgotten genealogy: notes towards a history of depression. *Hist Psychiatry.* 2000; 11(41 Pt 1): 71–106.
41. Granger E. *Mitoloji. Türkçesi Ataç N.* 2.baskı, İstanbul Cem Yayınevi. 1983. 13–23 p.
42. Yetkin S ÖF. Tarihsel bakış içinde depresyon. *türkiye Klin J Intern Med Sci.* 2007;3(47):1–5.
43. Öztürk O UA. Ruh sağlığı ve bozuklukları.15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 2018; 261–296 p.
44. Aydemir O, Malhi GS. Aretaeus of Cappadocia. Vol.19, *Acta Neuropsychiatrica.*Cambridge Uni Press; 2007.62–63 p.
45. Ban TA. From Melancholia to Depression A History of Diagnosis and Treatment. *Int Netw Hist Neuropsychopharmacol.* 2014;1–55.
46. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2021;398(10312):1700–12.
47. Arias de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Dregan A, Ricci-Cabello I, Hatch SL, et al. Prevalence and age patterns of depression in the United Kingdom. A population-based study. *J Affect Disord.* 2021; 279:164–72.
48. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013; 34:119–38.
49. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2020;42(6):657–72.
50. 'Sadock BJ', 'Sadock VA', 'Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11. Bozkurt Ali, editor. Ankara: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2016. 347–387 p.
51. Işık E., Işık U. TY. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara. 2013.
52. Macht M. How emotions affect eating: A five-way model. *Appetite.* 2008 Jan 1;50(1):1–11.
53. Alalwan TA, Hilal SJ, Mahdi AM, Ahmed MA, Mandeel QA. Emotional eating behavior among University of Bahrain students: a cross-sectional study. *Arab J Basic Appl Sci.* 2019;26(1):424–32.
54. Hawks SR, Gast J. Weight loss management: a path lit darkly. *Health Educ Behav.* 1998;25(3):371–82.
55. Kontinen H. To be presented, with the permission of the Faculty of Social Sciences of the University of Helsinki, for public examination in Small Hall, University main building. 2012;
56. De Lauzon-Guillain B, Basdevant A, Romon M, Karlsson J, Borys JM, Charles MA. Is restrained eating a risk factor for weight gain in a general population? *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(1):132–8.
57. Al-Musharaf S. Prevalence and Predictors of Emotional Eating among Healthy Young Saudi Women during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients* 2020; 12(10):2923.
58. İnalkaç S, Arslantaş H. Depresyon tanılı hastalarda duygusal yeme ve etkileyen faktörler Emotional eating and affecting factors on depression diagnosed patients. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2021;7(3):243–57.
59. Yemeyi D, Faktörler E, Kâtip İ, Üniversitesi Ç, Fakültesi SB, Yazar S, et al. Sağlık eğitimi alan üniversite öğrencilerinde duygusal yeme ve etkileyen faktörler. H Arslantaş, İf Dereboy, S İnalkaç, R Yüksel İzmir Kâtip Çelebi Üni Sağ Bil Fak Derg 2021;6(1):105–11.
60. 'Kamışlı S, 'Karatay G, 'Terzioğlu F, 'Kublay G. Sigara ve Ruh Sağlığı. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008. 5–28 p.
61. 'Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel sanatlar Matbaacılık; 2003. 5–11 p.
62. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5.* American Psychiatric Pub.; 2013.
63. Reus VI. The American psychiatric publishing textbook of mood disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163(10):1844–5.
64. American Psychiatric Pub. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5.* 2013.
65. Black DW, Andreasen NC. *Introductory Textbook of Psychiatry.* Introductory Textbook of Psychiatry. American Psychiatric Association Publishing; 2020.
66. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. 2015. 347–86 p.
67. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(5):349–59.
68. Roohafza H, Feizi A, Afshar H, Mazaheri M, Behnamfar O, Hassanzadeh-Keshteli A, et al. Path analysis of relationship among personality, perceived stress, coping, social support, and psychological outcomes. 2016;6(2):248–56.
69. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry.* 2020; 42(6):657-672.
70. Tronieri JS, Wurst CMC, Pearl RL, Allison KC. Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(6).
71. Dooley D, Fielding J, Levi L. Health and Unemployment. 2003; 17:449–65.
72. Chan AM, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Regular alcohol consumption is associated with increasing quality of life and mood in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Maturitas.* 2009; 62(3): 294–300.
73. Rusk N, Rothbaum F. From Stress to Learning:Attachment Theory Meets Goal Orientation Theory.2010;14(1):31–43.
74. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011;42(2):154–62.
75. Dykman BM. Integrating Cognitive and Motivational Factors in Depression: Initial Tests of a Goal-Oriented Approach. *J Pers Soc Psychol.* 1998;74(1):139–58.
76. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011;42(2):154–62.
77. Beck, Aaron T., ed. *Cognitive therapy of depression.* Guilford press, 1979.
78. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness Depression: A Theory-Based Subtype of Depression. *Psychol Rev.* 1989; 96(2):358–72.
79. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. 2014
80. Elder BL, Mosack V. Genetics of Depression: An Overview of the Current Science. 2011; 32(4):192–202.

81. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008; 455(7215):894.
82. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry*. 2015; 23(1):1.
83. Sullivan PF, De Geus EJC, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genomewide Association for Major Depressive Disorder: A possible role for the presynaptic protein Piccolo. *Mol Psychiatry*. 2009;14(4):359.
84. Sullivan PF, Daly MJ, Ripke S, Lewis CM, Lin DY, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497–511.
85. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7):510–2.
86. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(1):15–27.
87. Okbay A, Baselmans BML, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet*. 2016; 48(6):624.
88. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018; 50(5):668.
89. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shihali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019; 22(3):343.
90. Kendler KS, Ohlsson H, Lichtenstein P, Sundquist J, Sundquist K. The genetic epidemiology of treated major depression in Sweden. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(11):1137–44.
91. Arloth J, Bogdan R, Hariri AR, Binder Correspondence EB, Weber P, Frishman G, et al. Genetic Differences in the Immediate Transcriptome Response to Stress Predict Risk-Related Brain Function and Psychiatric Disorders Accession Numbers GSE46743 Article Genetic Differences in the Immediate Transcriptome Response to Stress Predict Risk-Related Brain Function and Psychiatric Disorders. *Neuron*. 2015; 86:1189–202.
92. Schiweck C, Claes S, Oudenhove L Van, Lafit G, Vaessen T, Op De Beeck G, et al. Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression; *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 296.
93. Lin PY, Huang YC, Hung CF. Shortened telomere length in patients with depression: A meta-analytic study. *J Psychiatr Res*. 2016; 76: 84–93.
94. Provençal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol*. 2015;268:10–20.
95. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22–12q23.2. *Am J Hum Genet*. 2003; 73:1271–81.
96. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol*. 2010;92(2):112–133.
97. Giannakopoulou O, Lin K, Meng; Xiangrui, Su MH, Kuo PH, Peterson RE, et al. The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry A Genome-Wide Association Study Supplemental content. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1258–69.
98. Yuluğ B, Ozan E, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences United States: J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 2010 p. 123. E5–6.
99. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* (1979). 2003; 301(5631):386–9.
100. Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between Childhood Trauma and Serotonin Transporter Gene Variation in Suicide. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:2046–52.
101. Arias B, Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, Fānās L. Variability in the 5-HT2A receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry* 2001; 6(2):239–42.
102. Şengül C, Herken H. Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2011;4(3):6–12.
103. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, et al. Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord*. 1996;40(1–2):7–13.
104. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function I. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24:677–736
105. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica* 2011; 32(1):3–11.
106. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7–23.
107. Li Z, Zhang Y, Wang Z, Chen J, Fan J, Guan Y, et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: Data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(1): 8–14.
108. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 15(5): 473–500.
109. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*. 2009;117(1–2):1–17.
110. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2011;134(1–3):483–7.
111. M, Beauregard JM, Leroux S, Bergman Y, Arzoumanian G, Beaudoin P, Bourgouin E S. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*. 1998; 9(14): 3253–8.
112. Oakes P, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. The neuroanatomy of depression: A review. *Clinical Anatomy*. 2017; 30(1):44–9.

113. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009; 201(2):239.
114. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009 (11):3719–35.
115. Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P, G G, R L, et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jul;34(7):1096–103.
116. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017; 27:101–11.
117. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 77:317–26.
118. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016;8(1):56
119. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Bilnet Matbaacılık; 2016. 13–38 p.
120. Nutt DJ. The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression and Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(suppl 6):18664.
121. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci*. 2012; 21(4): 366–92.
122. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16 (3).
123. Patterson SL, Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Arlington V. The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. 2006; 163(10): 1844–5.
124. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(1):70–5.
125. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(1):47–53.
126. Janowsky DS, Davis JM, El-Yousef MK, Sekerke HJ. A Cholinergic-Adrenergic Hypothesis Of Mania And Depression. *The Lancet*. 1972; 300(7778): 632–5.
127. Shang Y, Wang X, Shang X, Zhang H, Liu Z, Yin T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2016; 134:369–78.
128. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016; 83: 47–53.
129. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):18–21.
130. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neurosci*. 2007; 10(9): 1089–93.
131. Innes S, Pariante CM, Borsini A. Microglial-driven changes in synaptic plasticity: A possible role in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 102:236–47.
132. Li Z, Ruan M, Chen • Jun, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications.
133. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7(6):648–52.
134. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling. *Mol Psychiatry*. 2012 (8):790–808.
135. Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M. Environment, leptin sensitivity, and hypothalamic plasticity. *Neural Plast*. 2013; 438072.
136. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(4):527–36.
137. Mickey BJ, Ginsburg Y, Sitzmann AF, Grayhack C, Sen S, Kirschbaum C, et al. Cortisol trajectory, melancholia, and response to electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res*. 2018; 103:46–53.
138. Naughton M, Dinan TG, Scott L V. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in psychiatric disease. *Handb Clin Neurol*. 2014; 124:69–91.
139. Brody S, Preut R, Schommer K, Schürmeyer TH. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 159(3):319–24.
140. Tsang C, Hodgson L, Bussu A, Farhat G, Al-Dujaili E. Effect of Polyphenol-Rich Dark Chocolate on Salivary Cortisol and Mood in Adults. *Antioxidants*. 2019; 8(6):149.
141. Tsang C, Smail NF, Almoosawi S, Davidson I, Al-Dujaili EAS. Intake of polyphenol-rich pomegranate pure juice influences urinary glucocorticoids, blood pressure and homeostasis model assessment of insulin resistance in human volunteers. *J Nutr Sci*. 2012; 1: e9.
142. Dhabhar FS. Stress-Induced Enhancement of Cell-Mediated Immunity. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840(1): 359–72.
143. Bauer M, Whybrow · P C. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44:2341–7.
144. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10):701–12.
145. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4):1877–2013.
146. Kronsten VT, Tranah TH, Pariante C, Shawcross DL. Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2022; 76(3): 665–80.
147. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021; 11(5):1463–82.

148. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 98: 52–60.
149. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2016; 86(1): 31–46.
150. Fried S, Wemelle E, Cani PD, Knauf C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. *Neuropharmacology*. 2021; 197:108721.
151. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023; 90:104527.
152. Pu Y, Tan Y, Qu Y, Chang L, Wang S, Wei Y, et al. A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from Chrm7 knock-out mice with depression-like phenotypes. *Brain Behav Immun*. 2021; 94:318–26.
153. Zhang J, Ma L, Chang L, Pu Y, Qu Y, Hashimoto K. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Translational Psychiatry*. 2020; 10(1):1–13.
154. Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, Bunker M, Conway CR, Dougherty DD, et al. A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: Comparison of response, remission, and suicidality. *Am J Psychiatry*. 2017; 174(7):640–8.
155. Lynch CM, Nagpal J, Clarke G, Cryan JF. Wrapping Things Up: Recent Developments in Understanding the Role of the Microbiome in Regulating Myelination. *Curr Opin Physiol*. 2021; 23:100468.
156. Li W, Ali T, He K, Liu Z, Shah FA, Ren Q, et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2021; 92:10–24.
157. Jiang Y, Liu Y, Gao M, Xue M, Wang Z, Liang H. Nicotinamide riboside alleviates alcohol-induced depression-like behaviours in C57BL/6J mice by altering the intestinal microbiota associated with microglial activation and BDNF expression. *Food Funct*. 2020; 11(1): 378–91.
158. Zhang Y, Fan Q, Hou Y, Zhang X, Yin Z, Cai X, et al. Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling. *Brain Behav Immun*. 2022; 102:11–22.
159. Gadzinowska J, Tokarek J, Forycka J, Szuman A, Franczyk B, Rysz J, et al. The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. *Nutrients*. 2022; 14(9):1921.
160. Zheng P, Wu J, Zhang H, Perry SW, Yin B, Tan X, et al. The gut microbiome modulates gut–brain axis glycerophospholipid metabolism in a region-specific manner in a nonhuman primate model of depression. *Mol Psychiatry*. 2020; 26(6): 2380–92.
161. Wang H, Liu L, Rao X, Zeng B, Yu Y, Zhou C, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals perturbed pathways in the hippocampus of gut microbiota dysbiosis mice. *Translational Psychiatry*. 2020; 10(1):1–12.
162. Liu L, Wang H, Rao X, Yu Y, Li W, Zheng P, et al. Comprehensive analysis of the lysine acetylome and succinylome in the hippocampus of gut microbiota-dysbiosis mice. *J Adv Res*. 2021; 30:27–38.
163. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nature Communications*. 2020; 11(1):1–15.
164. Chen J, Vitetta L. Mitochondria could be a potential key mediator linking the intestinal microbiota to depression. *J Cell Biochem*. 2020; 121(1):17–24.
165. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. 2017; 313:92-98
166. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(3):676–92.
167. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O’Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 45:46–62.
168. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. 2015; 10(10)
169. Studzinski CM, Li F, Bruce-Keller AJ, Fernandez-Kim SO, Zhang L, Weidner AM, et al. Effects of short-term Western diet on cerebral oxidative stress and diabetes related factors in APP×PS1 knock-in mice. *J Neurochem*. 2009; 108(4): 860–6.
170. Morrison CD, Pistell PJ, Ingram DK, Johnson WD, Liu Y, Fernandez-Kim SO, et al. High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. *J Neurochem*. 2010; 114(6):1581–9.
171. Cocate PG, Natali AÓJ, de Oliveira A, Longo GZ, Alfenas R de CG, Peluzio M do CG, et al. Fruit and vegetable intake and related nutrients are associated with oxidative stress markers in middle-aged men. *Nutr*. 2014; 30(6):660–5.
172. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. 2008;
173. Meyer KA, Sijtsma PC, Nettleton JA, Steffen LM, Horn L Van, Shikany JM, et al. Dietary patterns are associated with plasma F 2-isoprostanes in an observational cohort study of adults. 2012; 201-9
174. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(5): 1000–13.
175. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. Acetylcysteine in Depressive Symptoms and Functionality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(4):12403.
176. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(1): 134–50.
177. Rezin GT, Amboni G, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem Res*. 2009; 34(6): 1021–9.
178. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. 2014; 1:12-23

179. De Pinto V, Merkwirth C, Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, et al. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. *Frontiers in Physiology* 2019; 1:532.
180. Kuipers EN, Held NM, In Het Panhuis W, Modder M, Ruppert PMM, Kersten S, et al. A single day of high-fat diet feeding induces lipid accumulation and insulin resistance in brown adipose tissue in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317: 820–30.
181. Marín-Royo G, Rodríguez C, Pape A Le, Jurado-Lopez R, Luaces M, Antequera A, et al. The role of mitochondrial oxidative stress in the metabolic alterations in diet-induced obesity in rats. *The FASEB Journal.* 2019; 33(11): 12060.
182. Sihali-Beloui O, Aroune D, Benazouz F, Hadji A, El-Aoufi S, Marco S. A hypercaloric diet induces hepatic oxidative stress, infiltration of lymphocytes, and mitochondrial reshuffle in *Psammomys obesus*, a murine model of insulin resistance. *C R Biol.* 2019; 342(5–6): 209–19.
183. Woodman AG, Mah R, Keddie DL, Noble RMN, Holody CD, Panahi S, et al. Perinatal iron deficiency and a high salt diet cause long-term kidney mitochondrial dysfunction and oxidative stress. 2020; 116(1): 183-192
184. Ferey JLA, Boudoures AL, Reid M, Drury A, Scheaffer S, Modi Z, et al. A maternal high-fat, high-sucrose diet induces transgenerational cardiac mitochondrial dysfunction independently of maternal mitochondrial inheritance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316(5): H1202–10.
185. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, Balanza-Martínez V, Vinberg M, González-Pinto A, et al. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:11–6.
186. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol.* 2004; 55(4): 576–80.
187. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Van De Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011; 14(5): 612–22.
188. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019; 571(7766): 489–99.
189. Voisey J, Lawford BR, Morris CP, Wockner LF, Noble EP, Young RMD, et al. Epigenetic analysis confirms no accelerated brain aging in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2017; 3(1).
190. Davis EG, Humphreys KL, McEwen LM, Sacchet MD, Camacho MC, Macisaac JL, et al. Accelerated DNA methylation age in adolescent girls: associations with elevated diurnal cortisol and reduced hippocampal volume. *Transl Psych.* 2017; 7(8).
191. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Valvassori SS, Walss-Bass C, Soares JC, et al. Accelerated hippocampal biological aging in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2020; 22(5): 498–507.
192. Rosen AD, Robertson KD, Hlady RA, Muench C, Lee J, Philibert R, et al. DNA methylation age is accelerated in alcohol dependence. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1).
193. Bressler J, Marioni RE, Walker RM, Xia R, Gottesman RF, Windham BG, et al. Epigenetic Age Acceleration and Cognitive Function in African American Adults in Midlife: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020; 75(3): 473–80.
194. Sae-Lee C, Corsi S, Barrow TM, Kuhnle GGC, Bollati V, Mathers JC, et al. Dietary Intervention Modifies DNA Methylation Age Assessed by the Epigenetic Clock. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62(23).
195. Stubbs TM, Bonder MJ, Stark AK, Krueger F, von Meyenn F, Stegle O, et al. Multi-tissue DNA methylation age predictor in mouse. *Genome Biol.* 2017; 18(1).
196. Chen L, Dong Y, Bhagatwala J, Raed A, Huang Y, Zhu H. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Epigenetic Aging in Overweight and Obese African Americans With Suboptimal Vitamin D Status: A Randomized Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74(1):91–8.
197. O’Neil A, Itsiopoulos C, Skouteris H, Opie RS, McPhie S, Hill B, et al. Preventing mental health problems in offspring by targeting dietary intake of pregnant women. *BMC Med.* 2014; 12(1).
198. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, Van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8(5): 513–9.
199. Remely M, Stefanska B, Lovrecic L, Magnet U, Haslberger AG. Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(4): 328–33.
200. Heijmans BT, Tobin EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(44):17046–9.
201. Barker ED, Walton E, Cecil CAM. Annual Research Review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psych.* 2018;59(4):303–22.
202. Peter CJ, Fischer LK, Kundakovic M, Garg P, Jakovcevski M, Dincer A, et al. DNA Methylation Signatures of Early Childhood Malnutrition Associated with Impairments in Attention and Cognition. *Biol Psychiatry.* 2016;80(10):765–74.
203. McGowan PO, Meaney MJ, Szyf M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior. *Brain Res.* 2008; 1237: 12–24.
204. Burdge GC, Lillycrop KA. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30:315–39.
205. Gomez-Pinilla F, Yang X. System biology approach intersecting diet and cell metabolism with pathogenesis of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2018; 169:76–90.
206. Remely M, Lovrecic L, De La Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI, et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(11): 2756–68.
207. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1).
208. Qin Y, Wade PA. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. *J Biochem.* 2018;163(2): 105–12.
209. Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Front Neuroendocrinol.* 2019; 54: 100746.
210. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2008; 23(7): 571–85.

211. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther.* 2007;114(2): 222-232.
212. 'Yazıcı O, 'Oral ET, 'Sahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. 1.Baskı. 2008; 13-35 p.
213. Dupuy JM, Ostacher MJ, Huffman J, Perlis RH, Nierenberg AA. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(10): 1417-31.
214. Stahl S. M. *Essential Psychopharmacology.* 4. Cambridge University Press; 2015; 237-283 p.
215. Lundberg J, Tiger M, Landén M, Halldin C, Farde L. Serotonin transporter occupancy with TCAs and SSRIs: a PET study in patients with major depressive disorder. *15(8): 1167-72.*
216. Andersen J, Stuhr-Hansen N, Zachariassen L, Toubro S, Hansen SMR, Eildal JNN, et al. Molecular determinants for selective recognition of antidepressants in the human serotonin and norepinephrine transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(29):12137-42.
217. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci.* 1974;15(6):1161-71.
218. 'Yüksel N. *Psikofarmakoloji. Bilnet Matbaacılık;* 2016; 13-38 p.
219. Papakostas GI. Managing Partial Response or Nonresponse: Switching, Augmentation, and Combination Strategies for Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(6).
220. 'Stahl SM'. *Essential Psychopharmacology.* 4. Cambridge University Press; 2015; 237-283 p.
221. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):117-26.
222. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019; 27(3):632-48.
223. Alwardat N. Psychobiotics As Integrative Therapy for Neuropsychiatric Disorders with Special Emphasis on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Biomed. Prev,* 2017, 2.8.
224. İnanç N, Çiçek B, Şahin H. Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri. *Erciyes Tıp Derg.* 2005; 27(3):122-7.
225. Sabahattin İ, Üniversitesi Z, Fakültesi SB, ve B, Bölümü D, Bilimleri F, et al. Gut-Beyin Eksenini, Nörodegeneratif Hastalıklar ve Mikrobiyotanın Etkileri. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bil Ens Derg.* 2022; 4(2):80-4.
226. Tarihi G, Güller N, Değerli S, Sari A, Altıntaş M, Adıgüzel E, et al. Otizm Spektrum Bozukluğunda Bağırsak-Beyin Aksı, Diyet Yaklaşımları ve Probiyotik Tedavisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bil Derg.* 2020; 3(2):69-82.
227. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology.* 2011; 141(2):599-609.e3.
228. Koh A, Bäckhed F. From Association to Causality: the Role of the Gut Microbiota and Its Functional Products on Host Metabolism. *Mol Cell.* 2020; 78:584-96.
229. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016; 82:109-18.
230. Knudsen JK, Michaelsen TY, Bundgaard-Nielsen C, Nielsen RE, Hjerrild S, Leutscher P, et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour. *Scientific Reports.* 2021;11(1):1-11.
231. Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress.* 2019; 22(5):592-602.
232. Marcondes Ávila PR, Fiorot M, Michels M, Domingui D, Abatti M, Vieira A, et al. Effects of microbiota transplantation and the role of the vagus nerve in gut-brain axis in animals subjected to chronic mild stress. *J Affect Disord.* 2020; 277:410-6.
233. Rao J, Qiao Y, Xie R, Lin L, Jiang J, Wang C, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain. *J Psychiatr Res.* 2021; 137:147-57.
234. Wang S, Ishima T, Zhang J, Qu Y, Chang L, Pu Y, et al. Ingestion of *Lactobacillus intestinalis* and *Lactobacillus reuteri* causes depression- And anhedonia-like phenotypes in antibiotic-treated mice via the vagus nerve. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1):1-12.
235. Zhang Y, Huang R, Cheng M, Wang L, Chao J, Li J, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. *Microbiome.*2019; 7(1):1-16.
236. Cai T, Shi X, Yuan LZ, Tang D, Wang F. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression. *Int Psychogeriatr.* 2019; 31(10):1525-6.
237. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1):1-19.
238. Cooke NCA, Bala A, Allard JP, Hota S, Poutanen S, Taylor VH. The safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with bipolar disorder during depressive episodes: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2021; 7(1):1-10.
239. Evrensel A, Tarhan KN. Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;106: 110138.
240. Fond GB, Lagier JC, Honore S, Lancon C, Korchia T, De Verville PLS, et al. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients.* 2020;12(4):1024.
241. Green JE, Berk M, Loughman A, Marx W, Castle D, McGuinness AJ, et al. FMT for psychiatric disorders: Following the brown brick road into the future. *Bipolar Disord.* 2021; 23(7):651-5.
242. Hinton R. A case report looking at the effects of faecal microbiota transplantation in a patient with bipolar disorder. *2020; 54(6):649-50.*
243. Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 109:110258.
244. Xu HM, Huang HL, Zhou YL, Zhao HL, Xu J, Shou DW, et al. Fecal Microbiota Transplantation: A New Therapeutic Attempt from the Gut to the Brain. *Gastroenterol Res Pract.;* 2021; 6699268



245. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *The Lancet Regional Health-Europe*. 2021; 9:100181.
246. Merrick B, Allen L, Masirah M Zain N, Forbes B, Shawcross DL, Goldenberg SD. Regulation, risk and safety of Faecal Microbiota Transplant. *Infection Prevention in Practice*. 2020; 2(3):100069.
247. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutr* 2021; 13(5): 1442.
248. Lorzadeh E, Sangsefidi ZS, Mirzaei M, Hosseinzadeh M. Dietary Habits and their Association with Metabolic Syndrome in a sample of Iranian adults: A population-based study. *Food Sci Nutr*. 2020; 8(11):6217–25.
249. Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2020; 12(4):1088.
250. Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S, Perez-Cornago A, Martinez-Gonzalez MA, Lahortiga-Ramos F. Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *British Jour Nutr*. 2018; 119(2): 211–21.
251. Whitaker KM, Sharpe PA, Wilcox S, Hutto BE. Depressive symptoms are associated with dietary intake but not physical activity among overweight and obese women from disadvantaged neighborhoods. *Nutrition Research*. 2014; 34(4): 294–301.
252. Payne ME, Steck SE, George RR, Steffens DC. Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intakes Are Lower in Older Adults with Depression. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(12): 2022–7.
253. Owczarek M, Jurek J, Nolan E, Shevlin M. Nutrient deficiency profiles and depression: A latent class analysis study of American population. *J Affect Disord*. 2022; 317:339–46.
254. Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Penninx BWJH. Diet quality in persons with and without depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. 2018; 106:1–7.
255. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Advances in Nutrition*. 2021;12(4):1239–85.
256. Foster JA, Neufeld KAM. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-312.
257. Gianfredi V, Koster A, Odone A, Amerio A, Signorelli C, Schaper NC, et al. Associations of Dietary Patterns with Incident Depression: The Maastricht Study. *Nutrients*. 2021;13(3): 1034.
258. Jacka FN, O’Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med*. 2017;15(1):1–13.
259. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2018; 24(7): 965–86.
260. Quirk SE, Williams LJ, O’Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, et al. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2013; 13(1):1–22.
261. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF. Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: A case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):499–505.
262. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017;20(3):161–71.
263. Jain R, Larsuphrom P, Degremont A, Latunde-Dada GO, Philippou E. Association between vegetarian and vegan diets and depression: A systematic review. *Nutr Bull*. 2022; 47(1):27–49.
264. Khayatzadeh SS, Mehramiz M, Mirmousavi SJ, Mazidi M, Ziaee A, Kazemi-Bajestani SMR, et al. Adherence to a Dash-style diet in relation to depression and aggression in adolescent girls. *Psychiatry Res*. 2018; 259:104–9.
265. Salari-Moghaddam A, Keshтели AH, Mousavi SM, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Adherence to the MIND diet and prevalence of psychological disorders in adults. *J Affect Disord*. 2019; 256:96–102.
266. Fresán U, Bes-Rastrollo M, Segovia-Siapro G, Sanchez-Villegas A, Lahortiga F, de la Rosa PA, et al. Does the MIND diet decrease depression risk? A comparison with Mediterranean diet in the SUN cohort. *Eur J Nutr*. 2019; 58(3):1271–82.
267. Varesi A, Campagnoli LIM, Chirumbolo S, Candiano B, Carrara A, Ricevuti G, et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacol Res*. 2023; 192:106799.
268. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274–84.
269. Serra-Majem L, Medina FX. The Mediterranean Diet as an Intangible and Sustainable Food Culture. *The Mediterranean Diet: An Evidence-Based Approach*. 2015; 37–46.
270. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, La Vecchia C, Capone R, Medina FX, et al. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr*. 2017;20(7):1322–30.
271. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl).
272. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, Berry EM, Lairon D, de la Cruz JN, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):1–20.
273. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2019; 67:1–55.
274. Piroddi M, Albini A, Fabiani R, Giovannelli L, Luceri C, Natella F, et al. Nutrigenomics of extravirgin olive oil: A review. *Biofactors*. 2017;43(1):17–41.
275. Bucciantini M, Leri M, Nardiello P, Casamenti F, Stefani M. Olive Polyphenols: Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *Antioxidants*. 2021; 10(7).
276. Marković AK, Torić J, Barbarić M, Brala CJ. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019; 24(10).
277. Rigacci S, Stefani M. Nutraceuticals and amyloid neurodegenerative diseases: a focus on natural phenols. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(1):41–52.

278. Berr C, Portet F, Carriere I, Akbaraly TN, Feart C, Gourlet V, et al. Olive Oil and Cognition: Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28(4):357–64.
279. Cicerale S, Lucas L, Keast R. Biological Activities of Phenolic Compounds Present in Virgin Olive Oil. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010; 11(2):458–79.
280. Fernández-Prior Á, Bermúdez-Oria A, Millán-Linares MDC, Fernández-Bolaños J, Espejo-Calvo JA, Rodríguez-Gutiérrez G. Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Hydroxytyrosol and 3,4-Dihydroxyphenylglycol Purified from Table Olive Effluents. *Foods* 2021; 10(2):227.
281. Siracusa R, Scuto M, Fusco R, Trovato A, Ontario ML, Crea R, et al. Anti-inflammatory and Anti-oxidant Activity of Hidrox® in Rotenone-Induced Parkinson's Disease in Mice. *Antioxidants*. 2020; 9(9):824.
282. Fabiani R. Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food Funct*. 2016; 7(10):4145–59.
283. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull*. 2017; 42(3):226–35.
284. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(15): 3218–32.
285. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):30-43.
286. Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: Results of a case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(6): 491–6.
287. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud ACM, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. Mediterranean Dietary Pattern and Prediction of All-Cause Mortality in a US Population: Results From the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167(22): 2461–8.
288. Tong TYN, Wareham NJ, Khaw KT, Imamura F, Forouhi NG. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: The EPIC-Norfolk study. *BMC Med*. 2016; 14(1):1–11.
289. Corella D, Coltell O, Macian F, Ordovás JM. Advances in Understanding the Molecular Basis of the Mediterranean Diet Effect. 2018; 9:227–49.
290. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition*. 2016; 7(5):889.
291. Karim Kiani A, Chiara Medori M, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. 2022;63(2 Suppl 3):E36-E43.
292. Covas MI, De La Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *British Jour of Nutr*. 2015; 113(S2):S19–28.
293. Estruch R, Salas-Salvadó J. 'Towards an even healthier mediterranean diet.' *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013; 23(12):1163–6.
294. De La Torre R, Corella D, Castañer O, Martínez-González MA, Salas-Salvador J, Vila J, et al. Protective effect of homovanillyl alcohol on cardiovascular disease and total mortality: virgin olive oil, wine, and catechol-methylation. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(6): 1297–304.
295. Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals. *Circulation*. 2017; 135(7): 633–43.
296. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018; 73(3): 318–26.
297. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937–52.
298. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De La Torre R, et al. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167(11):1195–203.
299. Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, Arranz S, Corella D, Castañer O, et al. Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators Inflamm*. 2017; 3674390
300. Serreli G, Deiana M. Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Modulation of Cellular Pathways Related to Oxidant Species and Inflammation in Aging. *Cells*. 2020; 9(2).
301. Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56(7):1043–57.
302. Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer JPE, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition* 2015;114(1):75–83.
303. Cani PD, Delzenne NM. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546–58.
304. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, Rinaldi S, Secreto G, Biessy C, et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *European Jour of Clin Nutr* 2003;57(9):1079–88.
305. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(2):89–98.
306. Ludwig DS. The Glycemic Index: Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *JAMA* 2002;287(18):2414–23.
307. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, et al. Estrogen Excretion Patterns and Plasma Levels in Vegetarian and Omnivorous Women. 2010; 307(25):1542–7.
308. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(10):768–80.
309. Lowe R, Shirley N, Bleackley M, Dolan S, Shafee T. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol*. 2017; 13(5).
310. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108(3):500–8.

311. Herrera-Marcos L V., Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 9(5): 472.
312. Maes M, Noto C, Brietzke E. Omics-based depression and inflammation research. *Braz J Psychiatry*. 2015; 37(1):1–2.
313. Keating ST, Plutzky J, El-Osta A. Epigenetic Changes in Diabetes and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2016;118(11):1706–22.
314. Malcomson FC, Willis ND, McCallum I, Xie L, Lagerwaard B, Kelly S, et al. Non-digestible carbohydrates supplementation increases miR-32 expression in the healthy human colorectal epithelium: A randomized controlled trial. *Mol Carcinog*. 2017; 56(9):2104–11.
315. Barrès R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12(8): 441–51.
316. Gianfredi V, Dinu M, Nucci D, Eussen SJPM, Amerio A, Schram MT, et al. Association between dietary patterns and depression: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and intervention trials. 2023; 81(3): 346–359
317. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr*. 2018; 57(3): 1225–35.
318. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36(3): 277–83.
319. Hosp N, Goñi I. Nutrición Hospitalaria Trabajo Original.;
320. Sánchez-Villegas A, Ruíz-Canela M, Gea A, Lahortiga F, Martínez-González MA. The Association Between the Mediterranean Lifestyle and Depression. *Clinical Psychological Science*. 2016; 4(6): 1085–93.
321. Jacka FN, O’Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med*.2017;15(1):1–13.
322. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*.1988; 45(8): 742–7.
323. ’Akdemir A, ’Dönbak Sibel Ö, ’Türkçapar H, ’İşcan N, ’Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarm Derg*. 1996; 4(4): 251–9.
324. Karaagaoglu E, Demir B, Yolaç P, Yazıcı Mk, Tanrıverdi N. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998; 9(2): 114–7.
325. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012; 7(8).
326. Fatma E, Pehlivanoglu Ö, Balcioglu H, Ünlüoğlu İ, İl B, Müdürlüğü S, et al. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği’nin Türkçeye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenirliliği. *Osmangazi Tıp Derg*. 2020; 42(2):160–4.
327. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2): 193–213.
328. MY A.Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin Geçerliliği ve Güvenirligi.*Türk Psikiyatr Derg*.1996;7:107–15.
329. Skevington SM, Lotfy M, O’Connell KA. The World Health Organization’s WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004;13(2):299–310.
330. Saxena S, Carlson D, Billington R, Orley J. The who quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): The importance of its items for cross-cultural research. *Quality of Life Research*. 2001; 10(8): 711–21.
331. Topçu B, Saraçlı S, Dursun P, Gazeloğlu C. Akademisyenlerin Yaşam Kaliteleri Üzerine Bir Çalışma: Afyon Kocatepe Üniversitesi Örneği. *Journal of Duzce University Health Sciences Institute*. 2013; 2(1):15–9.
332. Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med*. 1979; 9(2):273–9.
333. ’Savaşır E, ’Erol N. Yeme tutumu testi: Anoreksiya nevroza belirtileri indeksi. *Psikoloji Dergisi*. 1989; 23:19–25.
334. ’Çelik FH, ’Hocaoglu Ç. ‘Major Depresif Bozukluk’ Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Med*. 2016; 6(1): 51–66.
335. Coppens E, Van Audenhove C, Scheerder G, Arensman E, Coffey C, Costa S, et al. Public attitudes toward depression and help-seeking in four European countries baseline survey prior to the OSPI-Europe intervention. *J Affect Disord*. 2013; 150(2): 320–9.
336. Zeren F, Kiliç Savrul B, İnönü Üniversitesi D, Bölümü E, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Y, Bölümü İ. Kadınların İşgücüne Katılım Oranı, Ekonomik Büyüme, İşsizlik Oranı ve Kentleşme Oranı Arasındaki Saklı Koentegrasyon İlişkisinin Araştırılması. *Yön Bil Derg* 2018; 15(30):87–103.
337. O’Neil A, Berk M, Itsiopoulos C, Castle D, Opie R, Pizzinga J, et al. A randomised, controlled trial of a dietary intervention for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial): study protocol. *BMC Psych*. 2013; 13.
338. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults-A randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019; 14(10).
339. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the ‘AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression’ study): a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022; 116(2): 572–80.
340. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Investigation into the diets and nutritional knowledge of young men with depression: The MENDDS survey. *Nutrition*. 2020; 78.
341. GS M, JJ M. Depression. *Lancet*. 2018; 392(10161).
342. Bilimlerinde S, Sağlık D/, Değer B, Alim NE, Çalışkan G, Beşler ZN. Assessment of Adherence to the Mediterranean Diet and Behaviors of Fruit and Vegetable Consumption in Adolescents. *Value in Health Sciences*. 2022; 12(1): 152–9.
343. Gavin AR, Walton E, Chae DH, Alegria M, Jackson JS, Takeuchi D. The associations between socio-economic status and major depressive disorder among Blacks, Latinos, Asians and non-Hispanic Whites: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Studies. *Psychol Med*. 2010; 40(1): 51–61.
344. Felmingham T, Islam FMA. Relationship between Sociodemographic Factors and Depression in Australian Population Aged 16–85 Years. *Applied Sciences*. 2022; 12(24): 12685.

345. Topuzoğlu A, Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Aksu Tanik F, Zali N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord.* 2015; 181: 78–86.
346. Heslin M, Desai R, Lappin JM, Donoghue K, Lomas B, Reininghaus U, et al. Biological and psychosocial risk factors for psychotic major depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016; 51(2):233–45.
347. De Aquino JP, Londono A, Carvalho AF. An update on the epidemiology of major depressive disorder across cultures. *Understanding Depression.* 2018; 1: 309–15.
348. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Bradley Segal J, Peluso MJ, Guille C, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2016; 316(21): 2214–36.
349. Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi C, Kampüsü U, Ulaş B, Tatlıbadem B, Nazik F, Sönmez M, et al. Üniversite Öğrencilerinde Depresyon Sıklığı ve İlişkili Etmenler. 2015; 2(3):71–5.
350. Yarış S. The mediating role of metacognition on the relationship among depression/anxiety/negative impact of life experiences and smoking dependence. 2010
351. Gómez-Gómez I, Motrico E, Moreno-Peral P, Casajuana-Closas M, López-Jiménez T, Zabaleta-del-Olmo E, et al. A multiple health behaviour change intervention to prevent depression: A randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry.* 2023; 82:86–94.
352. Ross RE, VanDerwerker CJ, Saladin ME, Gregory CM. The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Mol Psychiatry.* 2022; 28(1): 298–328.
353. Keskin A, Ünlüoğlu İ, Bilge U, Yenilmez Ç, Aile Ç, Merkezi S, et al. The Prevalence of Psychiatric Disorders Distribution of Subjects Gender and its Relationship with Psychiatric Help-Seeking. *Noro psikiyatri arsivi* 2013; 50(4), 344–351.
354. Birk JL, Kronish IM, Moise N, Falzon L, Yoon S, Davidson KW. Depression and multimorbidity: Considering temporal characteristics of the associations between depression and multiple chronic diseases. *Health Psychology.* 2019; 38(9): 802–11.
355. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust.* 2009; 190(S7).
356. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(10):1552–62.
357. Haghghatdoost F, Feizi A, Esmailzadeh A, Rashidi-Pourfard N, Keshteli AH, Roohafza H, et al. Drinking plain water is associated with decreased risk of depression and anxiety in adults: Results from a large cross-sectional study. *World J Psychiatry.* 2018; 8(3):88.
358. Gazan R, Sondey J, Maillot M, Guelinckx I, Lluch A. Drinking Water Intake Is Associated with Higher Diet Quality among French Adults. *Nutrients.* 2016; 8(11): 689.
359. Yang M, Chun OK. Consumptions of plain water, moisture in foods and beverages, and total water in relation to dietary micronutrient intakes and serum nutrient profiles among US adults. *Public Health Nutr.* 2015; 18(7): 1180–6.
360. Ananth J, Yassa R. Magnesium in mental illness. *Compr Psychiatry.* 1979; 20(5): 475–82.
361. Casper RC. Diet and mental health: an up-to-date analysis. *World Rev Nutr Diet.* 2011; 102:98–113.
362. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. *The Lancet.* 1999; 353(9154):723.
363. Mithra P, Unnikrishnan B, Thapar R, Kumar N, Hegde S, Kamat AM, et al. Snacking behaviour and its determinants among college-going students in Coastal South India. *J Nutr Metab.:* 2018; 6785741
364. Falbe J, Willett WC, Rosner B, Gortmaker SL, Sonneville KR, Field AE. Longitudinal relations of television, electronic games, and digital versatile discs with changes in diet in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(4):1173–81.
365. El-Gilany AH, Elkhawaga G. Socioeconomic determinants of eating pattern of adolescent students in Mansoura, Egypt. *Pan African Med Jour.* 2012; 13(1).
366. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra-Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(10): 1090–8.
367. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med.* 2019; 81(3):265–80.
368. Sarris J, Schoendorfer N, Kavanagh DJ. Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments. *Nutr Rev.* 2009; 67(3):125–31.
369. Oliván-Blázquez B, Aguilar-Latorre A, Motrico E, Gómez-Gómez I, Zabaleta-del-Olmo E, Couso S, et al. The Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet, Intake of Specific Foods and Depression in an Adult Population (45-75 Years) in Primary Health Care. A Cross-Sectional Descriptive Study. *Nutrients.* 2021; 13(8).
370. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013; m 67(1):75–82.
371. 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(7):474–87.
372. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O’Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013; 11(1).
373. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: A longitudinal investigation. *BMC Med.* 2015; 13(1):1–8.
374. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias J, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(7).
375. Scoditti E, Tumolo MR, Garbarino S. Mediterranean Diet on Sleep: A Health Alliance. *Nutrients.* 2022; 14(14).
376. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias J, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(7).