

Depresyonun Önlenmesi ve Tedavisinde Demir, Çinko, Bakır ve Magnezyumun Rolü

The Role of Iron, Zinc, Copper and Magnesium in the Prevention and Treatment of Depression

Şevval Zeynep TUĞTEPE^a, Bilge KOÇ^a

^aBahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Depresyon, dünya üzerinde 300 milyondan fazla kişide görülen yaygın bir duygudurum bozukluğu olarak bilinmektedir. Depresyonun oluşum sebepleri genetik özellikler veya çevresel özelliklerden kaynaklı olabilir. En önemli çevresel faktörlerden biri ise beslenme durumudur. Sosyoekonomik durum, çeşitli psikolojik etmenler, kronik hastalıklar, gebelik, postpartum, menopoz, stres faktörleri, uyku düzeni gibi birçok etkenin yanı sıra; yetersiz veya dengesiz bir beslenme alışkanlığı, kafein tüketim seviyesi vb. beslenmeye bağlı etmenler depresyon belirtilerinin oluşumunda önemli rol oynar. Öte yandan, vitamin ve mineraller başta olmak üzere belli başlı besin ögesi eksikliklerinin giderilmesi, depresyonun önlenmesini veya oluşumundan sonra tedavisini sağlayabilir. Beslenmeye bağlı etmenler arasında üzerine en fazla araştırılma yapılan konulardan biri mikronütrient eksiklikleridir. Hem vitamin hem de mineral eksiklikleri nörolojik yollar ve nörolojik fonksiyonları etkileyen en önemli faktörler arasında bulunmaktadır. Bu sebeple, vitamin ve minerallerin depresyonun önlenmesi ve tedavisinde görev alabileceği düşünülmektedir. Bu alanda, özellikle mineraller konusunda oldukça fazla araştırma ve klinik çalışma yapılmış bulunmakta; ancak hâlâ kesin bir kaniye varabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Minerallerin nörolojik fonksiyonlar ve bu seviyede görev alan enzimler üzerindeki önemli etkisi günümüze dek birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, çeşitli veri tabanları taranmış ve demir, çinko, bakır ve magnezyum elementlerinin depresyonun önlenmesindeki ve depresyon tedavisindeki rollerini araştıran yayınlar incelenmiştir.

ABSTRACT Depression is a common mood disorder seen in over 300 million people worldwide. Causes of depression may be caused by genetic factors or environmental factors. Nutritional status is one of the most important environmental factors. In addition to many factors such as socioeconomic status, various psychological factors, chronic diseases, pregnancy, postpartum, menopause, stress factors, sleep patterns; nutrition-related factors such as inadequate or unbalanced nutritional habits, caffeine consumption levels and so on, play an important role in the development of depression symptoms. On the other hand, the elimination of certain nutrient deficiencies, especially vitamins and minerals, can prevent the development of or help treating depression. Among the factors related to nutrition, one of the most investigated subjects is micronutrient deficiencies. Both vitamin and mineral deficiencies are among the most important factors affecting neurological pathways and neurological functions. Therefore, it is thought that vitamins and minerals might be involved in the prevention and treatment of depression. Many researches and clinical studies have been done in this area, especially on minerals; however, there is still a need for more data to reach a definitive conclusion. The important effect of minerals on neurological functions and enzymes involved in this level has been demonstrated in many studies. In this review, various databases were scanned and publications investigating the roles of iron, zinc, copper and magnesium elements in the prevention of depression and the treatment of depression are examined.

Anahtar Kelimeler: Depresyon; demir; çinko; bakır; magnezyum

Keywords: Depression; iron; zinc; copper; magnesium

Depresyon, yaygın görülen bir duygudurum bozukluğudur. Düşüncenin bozulmasına, karar vermenin zorlaşmasına yol açar.¹ Umutsuzluk, yalnızlık, üzümlük, değersizlik gibi duyguların birtakım fiziksel semptomlarla bir arada oluşmasıyla kendini gösterir.² Yüksek gelirli ülkelerdeki yetişkinlerin yaşam

boyu depresyon prevalansı %15'tir.³ Dünyada 300 milyondan fazla kişi depresif bozukluktan etkilenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 raporuna göre; 2015 yılında depresyon hastası insanların sayısı yaklaşık olarak 322 milyondur ve yıllık 800.000 kişinin intihar sebeplerinin başında depresyon gelmek-

Correspondence: Şevval Zeynep TUĞTEPE
Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: tugtepe@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 12 Jun 2019

Received in revised form: 30 Oct 2019

Accepted: 04 Nov 2019

Available online: 20 Nov 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tedir.⁴ Depresif bozukluğun etiyojisi genetik ve çevresel olarak sınıflandırılabilir. Beslenme, önemli çevresel etiyojistik faktörlerden biridir. Birçok besin ögesi eksikliği depresif bozukluğa yol açabilirken; birçok eksikliğin giderilmesi de depresif bozukluğun önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.⁵ Depresyon; ciddi sakatlıklar, hastalık yükü ve sağlık bakımı harcamaları ile yakından ilişkilidir.⁶ Fiziksel hareketsizlik ve balık, sebze, meyve, kahve tüketimi, depresyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır.⁷⁻⁹ Japonya’da 2019 senesinde yapılmış bir çalışma, diyet çeşitliliğin yüksek balık, soya, sebze, meyve ve yeşil çay tüketiminin depresif semptomlar ile ters ilişkili olduğunu vurgulamış ve bu bilgiyi diyetin yüksek vitamin ve mineral içeriğine dayandırmıştır.¹⁰

Çoğu depresyon vakası antidepresan ilaç veya psikoterapi ile tedavi edilebilirken, klinik depresyon vakalarının yaklaşık %60’ı tedaviye dayanıklı depresyon olarak bilinmektedir ve psikiyatrik veya ilaçla tedaviye dirençlidir.¹¹ Depresyonu olan hastaların yaklaşık %19-34’ü antidepresan tedavisine yanıt vermemektedir. Mikronütrient süplementasyonunun ise antidepresan ilaçların terapötik etkisini artırdığı bilinmektedir.¹² Son yıllarda depresyon ve mikronütrientlerin ilişkisi çok fazla ilgi görmektedir. Özellikle çinko, demir, bakır, magnezyum gibi elzem mikro elementlerin büyüme ve gelişmede elzem rolleri vardır. Çinko ve demir hücre fonksiyonu ve nöromodülasyonda çok önemlidir.¹³ Bir enzim bileşeni olarak bakır, antioksidan koruma görevinde kritik bir göreve sahiptir.¹⁴ Magnezyum ise kalsiyumun nöron içine girişini düzenlemekte ve nöroprotektif özellik göstermektedir.¹⁵

Bu derlemenin yazılmasındaki ana amaç; düşük serum mikronütrient seviyeleriyle ilişkilendirilen veya besin ögesi eksikliklerine bağlı oluşmuş veya oluşabilecek depresyonun, gerek beslenmenin düzenlenmesi gerek bireyin besin takviyeleri ile desteklenmesi gerekse antidepresan tedavisine besin takviyeleri ile katkıda bulunulması ile büyük ölçüde önlenebilir veya tedavi edilebilir olabileceğini literatürdeki çalışmalar aracılığıyla ortaya koymaktır.

Bu çalışmada, sırasıyla demir, çinko, bakır ve magnezyum mikronütrientlerinin serum değerlerinin depresyona etkisine ve bu mikronütrientlerin besinlerle veya takviye yoluyla alınmasının depresyonun

önlenmesindeki ve tedavisindeki etkinliğine değinilecektir.

DEMİR

Demir, DNA sentezi ve normal hücre fonksiyon için elzem bir elementtir.¹³ Beyin gelişiminde rol oynar; hücre farklılaşması, protein sentezi, hormon üretimi ve hücre metabolizmasında görev alır.¹⁶ 2017 yılında yapılan bir metaanaliz, incelediği çalışmalar sonucunda, diyetle alınan çinko ve demirin düşük depresyon riski ile önemli bir ilişkisi olduğu sonucuna ulaşmıştır.¹⁷

Majör depresif bozukluk; inflamasyon, düşük serum transferrin değerleri ve demir değerleri ile ilişkilendirilmektedir.¹⁸ Topluluk örnekleriyle yapılan çalışmalar; düşük serum ferritin değerlerinin de yetişkinlik depresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁹ Majör depresif bozukluğu olan kişilerde demir alımının bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁸⁻²⁰ Kan üzerine yapılan çalışmalar, genellikle duygudurum bozukluklarında biyometallerin ana destek olduğunu ve özellikle anormal demir işleyişi olan bireylerin duygudurum bozukluklarına sahip olduğunu belirtmektedir.²⁰ Öte yandan, Lever-van Milligen’in yaptığı çalışmada, kan hemoglobin değerleri ve depresyon arasında ilişki bulunmamıştır.²¹

Demir eksikliği anemisi prevalansı, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda daha sık gözlenmiştir.²² Bazı hastalarda görülen demir eksikliği anemisi sıklıkla hâlsizlik, letarji, rahatsızlık, davranış bozukluğu şeklinde depresif bozukluğu taklit eder.²³ Demir takviyesi sağlanması, kan değerlerinde düzelme görülmeden önce bile depresif semptomların düzelmesinde etkili olmaktadır. Bu fenomen, demire bağımlı enzim ve nörotransmitter seviyelerindeki iyileşme ile açıklanmaktadır.²⁴

2017 senesinde Pakistan’da yapılmış hastane bazlı bir vaka kontrol çalışmasında, psikiyatri kliniğine başvuran, yaş aralığı 18-60 yıl olan bireyler incelenmiş ve depresif bozukluk skalasında [Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)] 8 puan ve üstü alanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma sonucunda, HAM-D puanı ve anemi arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir. İlimli anemi olan hastaların %67,9’unda ilimli depresyon varlığına rastlanmıştır. Bu çalışmaya göre,

demir eksikliği anemisi frekansının depresif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olması, demirin beyin fonksiyonlarındaki ve depresif bozuklukta önemli rolünün bir göstergesi olabilir.²⁵ Demir eksikliği ve depresyon şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada, 57 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında, 125 anemili hastanın depresyon ve somatik semptom şikâyetleri rapor ettiği gözlemlenmiştir.²⁶ Semiz ise 104 anemili hastanın 80 sağlıklı hastaya kıyasla uyku kalitesi, anksiyete ve depresyon durumunda kötüleşme bildirdiğini rapor etmiştir.²⁷ 2018 yılında 11.876 Japon vatandaşı üzerinde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisi, cinsiyet ve depresyon ilişkileri incelenmiştir. Çalışmada, demir eksikliği anemisi olduğunu belirten hastalarda depresyonu olduğunu da belirtenlerin kontrol grubundan çok daha fazla olduğu saptanmıştır. Depresyonun bireysel tanısı için K6 adı verilen testten faydalanılmıştır. Depresyon rapor eden hastaların K6 test sonuçlarının ve antidepresan kullanımlarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Benzer olarak, demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda K6 test sonucu, anemisi olmayan hastalara ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda her grupta K6 skoru, depresyon ve demir eksikliği anemisinin pozitif ilişkili olduğu kanısına varılmıştır.²⁸ Bir başka çalışmada, 18 yaş ve üstü 14.834 Amerikan vatandaşında çinko, demir, bakır ve selenyum alımının depresyon ile ilişkisi incelenmiştir. Bu elementlerin alımının depresyon ile negatif ilişkide olduğu saptanmıştır. Demirin bu işleymdeki önemli özelliği, beyin parankimasının oksijenlenmesinde görev alması ve dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezinde alt rol oynamasıdır.²⁹ Demirin bu görevini destekler nitelikteki bir başka sonuç ise fiziksel olarak aktif kadınlardaki demir eksikliğinin davranış ve dayanıklılığa etkisini araştıran bir çalışmada öne sürülmüştür. Hafif demir eksikliğinin genç kadınlar arasında hem motivasyonel hem de duygusal işlevi değiştirebileceği gösterilmiştir. İlimli demir eksikliğinin psikolojik belirtileri, santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlanmıştır.³⁰

ÇİNKO

İnsan vücudu biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için esansiyel bir element olan çinkoya bağımlıdır. Depresyon hastaları, normal bireylere kıyasla

çinko eksikliği bakımından 2 kat daha fazla riske sahiptir.³¹ Bir yetişkin vücudunda depolanan toplan çinko miktarı 2-3 g'dır. Bunun çoğunluğu da iskelet kasları ve kemiktedir. Total çinkonun yalnızca %0,1'i plazmada bulunur ve besinsel çinko durumunu belirlemede kullanılır.³² Biyolojik olarak çinkonun 3 rolü vardır; düzenleyici, katalitik ve yapımcı. Önemli bir eser element olan çinko, vücutta 300'den fazla metalloenzimin işleyişinde görev almaktadır. Ek olarak, çinko, insan beyninde sinyali olarak rol oynamaktadır.³³

Hücre içi ve dışı çinko seviyelerinin dengede olması beyin birçok bölgesinde çinko homeostazının sağlanmasında kritik öneme sahiptir.³⁴ Çinko eksikliğinin en yaygın sebebi, çinkonun biyoyararlılığını azaltan diyetel etkenlerdir. Ancak, kalıtsal faktörler de azalmış çinko seviyesinde etkili olabilir. Hem diyetel hem de genetik çinko eksikliği; dermatit, saç dökülmesi ve iştah kaybına sebep olabilir. Bu durum gelişim bozuklukları, ruh hâlinde dengesizlikler ve depresyon gibi durumlarla sonuçlanabilmektedir.³⁵ Çinko; inflamasyon, nörojenez, nöroplastisite ve santral sinir sistemindeki glutamat sisteminin aşırı çalışmasında etkilidir. Çinko homeostazının bozulması duygudurum bozukluklarına yol açabilirken, çinko terapisi depresyon tedavisinde etkili bir aday olarak önerilmektedir.³⁶ Tedavi müdahalelerinde takviye edilen çinko miktarına çok dikkat edilmelidir. Diyetle yüksek düzeylerde fazla çinko alımı ikincil bakır yetmezliğine yol açabilmektedir.³⁷

2018 senesinde İran'da yapılan bir çalışmada, diyet ve serum çinko seviyelerinin adolesan kızlarda depresyon ile ilişkisi incelenmiştir. Yaş aralığı 12-18 yıl olan 408 kız çalışmaya tabi tutulmuştur. Çinko seviyelerinin tespiti için katılımcılardan 2 hafta içi ve 1 hafta sonu olmak üzere 3 günlük beslenme kaydı tutmaları istenmiştir. Her katılımcıdan serum çinko seviyesini tespit etme amaçlı kan alınmıştır. Depresyon semptomlarının tespiti için ise Beck Depresyon Envanteri [Beck Depression Inventory (BDI)] uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, diyetle çinko alımı yüksekliği, daha ilimli depresyon semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, serum çinko seviyelerinin depresyon derecesi ile bağlantısı bulunamamıştır.³⁸ Yine 2018 senesinde yazılan bir derlemede, çinko da dâhil olmak üzere bazı elementler ve depresyon iliş-

kisi üzerine 169 kaynak taranmıştır. Sonuç olarak, mikronütrientlerin depresyon oluşum sürecinde etkisi olduğuna dair kanıtlar öne sürülmüştür. Literatür özellikle çinko eksikliğinin depresyon riski üzerindeki artışa ve duygudurum iyileştirici özelliğine dayalı destekler sunmaktadır. Yeterli miktarda çinko içeren dengeli bir beslenme düzeni antidepresanlara ek efektif bir destek olabilmekte ve depresif semptomları azaltmada işe yarayabilmektedir.³⁹ Bir diğer yandan, antidepresan tedavisi, vücut depolarından çinko salınımını stimüle edebilmektedir. Bu hastalarda çinko süplementasyonu depoların yeniden dolmasını sağlar. Majör depresyon hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir randomize klinik çalışma sonucunda, antidepresan ilaçların çinko takviyesi ile kombine şekilde kullanılmasının depresyon tedavisinde efektif olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.⁴⁰ Yüz katılımcıdan oluşan bir başka çalışmada, katılımcılara BDI uygulanmış ve serum çinko seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, artan serum çinko seviyelerinin azalmış depresyon skoruyla ilişkisi bulunmuştur.⁴¹ Çinko ve depresyon üzerine yapılmış 17 farklı çalışma incelenerek oluşturulan bir metaanalizde; kandaki düşük çinko seviyelerinin depresyon ile ilişkisi olduğu, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.⁴² Çinkonun depresyon tedavisindeki etkinliği ve antidepresan ilaçların kullanımındaki olumlu etkisi düşünüldüğünde, depresyon hastalarında öncelikle beslenmenin modifiye edilmesi çok daha kolay ve ucuz bir yöntem olacaktır.⁴³

Depresyon sahibi bireylerde çinko ve antioksidan terapisi sonrasında çinko seviyelerinin normale döndüğü, ancak bakır seviyelerinde değişiklik olmadığı, depresyon semptomlarında ise belirgin bir düzelme gözlenmediği bildirilmiştir. Bu veriler, depresyon tedavisinde çinkonun yanı sıra bakırın da önemli olabileceğini önermektedir. Bu durum, bakır yüksekliğinde modüle olamayan ve yüksek kalan gama aminobütirik asit (GABA) seviyelerine bağlanmıştır.⁴⁴

BAKIR

Bakır gibi eser elementler, depresyonla yakından ilişkili olan serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin fonksiyonlarında görev alır.⁴⁵ Bakırın ana ekzojen

kaynağı diyetdir. Emilimi ise bakırın kimyasal formuna, emilim bozukluğu sendromlarına ve çinko, demir gibi diğer metallerin antagonist rekabetine bağlıdır.⁴⁶ Bakır, kan-beyin bariyeri ve kan-serebrospinal sıvı [cerebrospinal fluid (kan-CSF)] bariyerini aşarak kan dolaşımından beyne taşınır. Kan-beyin bariyeri bakırın taşınmasında ana mekanizmayken; kan-CSF bariyeri bakır homeostazını sağlamakla görevlidir. Bakırın görevi ise santral sinir sisteminin gelişimi ve çalışmasını sağlamaktır. Dolayısıyla eksikliği veya fazlalığı beyin fonksiyonlarını ciddi derecede etkilemektedir.^{47,48}

Bakır konsantrasyonu; oksidatif stres sürecinde ve depresyonun ana sebeplerinden olabilecek bazı antioksidan enzimlerin katalitik ve yapısal özellikleri üzerinde etkilidir. Bakır, memeli canlıların beslenmesinde esansiyel bir elementtir. Birçok metaloenzimin yapısında elektron donörü olarak görev alır. Birçok enzimin parçası olan bakır, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Depresyonun etiolojisi komplekstir ve patolojisi tam olarak açıklanamamıştır. 1989-2017 yılları arasında yapılmış 2.199 çalışmayı inceleyen bir metaanalizde, depresyon hastalarındaki bakır eksikliğinin sağlıklı bireylerden çok daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

Depresyon hastalarında kandaki bakır seviyelerinin anormal değişimi ve depresyonun bakırla ilişkisi incelendiğinde, bakırın potansiyel bir depresyon belirtici olduğu ve depresyon tanı ve tedavisinde görev alabileceği söylenebilir.²⁹ Amerikan vatandaşları üzerinde yapılmış bir çalışmada, bakır ve selenyum alımının depresyon ile ilişkili olduğu savunulmuştur.⁴² Koreli adolesan kızlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise bakır alımının düşük depresyon riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.⁵² 2019 senesinde Kamath'ın yaptığı çalışmada, ılımlı depresyonu olan bireylerde kandaki bakır seviyeleri yüksek bulunmuştur.⁵³ Kandaki artmış bakır seviyesi, aşırı bakır alımı veya karaciğerin bakırı yeterince temizleyememesi sebebiyle olabileceği gibi stres kaynaklı da olabilir. Bakırın ana antagonisti olan çinko, stres durumunda azalarak adrenal bezlerde yavaşlamaya yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak karaciğer işlevleri yavaşlamakta ve kanda bakır birikimi oluşabilmektedir.⁵⁴

MAGNEZYUM

Magnezyum, fizyolojik fonksiyonlar ve biyokimyasal reaksiyonlar için gerekli esansiyel bir elementtir. İnsan vücudunda çoğu beyin fonksiyonlarında kullanılmak üzere 600'den fazla enzime kofaktör görevindedir. Mineraller arasında magnezyum, birçok hormonun işleyişinde ve nöron membran akışkanlığında görev almaktadır.^{55,56} Magnezyum, hipotalamus-adrenokortikal aksın tüm elementlerini etkilemektedir. Bu aks, duygusal regülasyon ile yakından ilişkilidir ve bu seviyede herhangi bir bozulma depresyon gelişimine sebep olabilmektedir.⁵⁷

Hayvan ve insanlar üzerinde eksiklik ve süplemantasyonu inceleyen çalışmalar, magnezyumun depresyon tedavisinde kullanışlı olduğunu savunmaktadır.⁵⁸ Magnezyum ve depresyon ilişkisinin altında yatan mekanizma henüz net değildir. Ancak, bazı patofizyolojik yollar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Magnezyumun güçlü bir antioksidan özelliği vardır.⁵⁹ Yüksek magnezyum alımı, C-reaktif protein, interlökin-6 gibi düşük seviyelerdeki inflamasyon belirteçleriyle ve dolayısıyla depresyonun şiddetiyle ilişkilidir.⁶⁰ Birçok çalışmada, magnezyum eksikliği ve depresyon arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmalar genel olarak magnezyum alımı ve depresyon oluşumunda ters ilişki göstermiş ve magnezyumun antidepresan özelliğini ortaya koymuştur.³⁹ Magnezyumun depresyondan koruyucu etkileri arasında, stres yanıtının modifikasyonu bulunmaktadır. Adrenokortikotropik hormonun salınımını azaltmakta ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın hiperaktivasyonunu önlemektedir.⁶¹ Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik yollarda görev alarak ve uyku döngüsünde melatonin biyosentezini uyarak antidepresan özellikler gösterebilmektedir.⁶²

Jacka'nın yaptığı bir çalışmada, serum magnezyum seviyeleri ile depresyonun ciddiyeti arasında bir ilişki bulunamamış olsa da yetersiz magnezyum alımının tedaviye dirençli ve intihar eğilimli depresyon oluşumunda etkisi bulunmaktadır.⁶³ Çalışmaların gösterdiğine göre, ilaç tedavisi almayan depresyon hastalarının eritrosit magnezyum seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu durum, magnezyumun hücre içinden hücre dışına akışını ve beyinden kana yer değiştirmesini göstermiştir.¹¹ 2019 senesinde yapılmış bir

araştırmada, 2007-2014 yılları süresince Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi uygulanan 18 yaş üstü 17.730 Amerikalı yetişkinde diyetle alınan magnezyumun depresyon ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶⁴ 2017 yılında yapılan 12 haftalık bir randomize klinik çalışmada ise 6 hafta boyunca ılımlı depresyonu olan hastalara MgCl₂ takviyesi yapılmış ve diğer 6 haftada takviye yapılmadan durum gözlemlenmiştir. Hastalar günde 4 defa 500 mg'lık tabletlerle desteklenmiştir. Böylece total 248 mg elemental magnezyum almaları hedeflenmiştir. MgCl₂ seçilmesinin sebebi, diğer tuzlara kıyasla biyoyararlılığının daha yüksek olmasıdır. Çalışma sonucunda, düzensiz depresyon skorları olan hastalarda 248 mg elemental magnezyum takviyesi süresince iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak, takviye yapılmayan süreçte bir değişiklik görülmemiştir.⁶⁵ Öte yandan, 2016 senesinde yapılan bir kohort çalışmasında, depresyonu olan 837 katılımcının magnezyum alımları incelendiğinde, depresyon oluşumu ile magnezyum alımı arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır.⁶⁶ Ancak, 1984 senesinde Finlandiya'da başlamış ve 20 sene devam etmiş olan, 2.320 erkeğin magnezyum alımları ve depresif semptomları arasında bir ilişki olup olmadığının incelendiği bir kohort çalışmasının gösterdiği üzere, diyetle magnezyum alımı ve depresyon tanısı arasında bir ters ilişki olabilir. Bu sonuç, depresyon patolojisinde yol alan birçok mekanizmaya bağlı olabilmektedir. Bu kohort, magnezyumun depresyon oluşum riskini düşürebileceğini, hatta yeterli alımda depresyon oluşumunu önleyebileceğini öne sürmüştür.⁶⁷ 2019 senesinde magnezyum seviyelerinin depresyonla ters ilişkisi olduğunu ortaya koyan bir çalışmada, bireylerin serum magnezyum seviyelerini olması gereken noktada tutmanın depresyon tedavisi için kolay ve ucuz bir yöntem olabileceği savunulmuştur. Yine aynı çalışma, magnezyum süplemantasyonunun biyolojik mekanizmasının depresyon tedavisinde etkin olabileceğini ileri sürmüştür.⁶⁸

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, demir, bakır, çinko ve magnezyumun depresyon üzerindeki etkilerini araştırma amacıyla "PubMed, Klinikal Key, ScienceDirect, Scholar, BAU Academic Search, EKUAL vb." veri tabanları

taranmıştır. Tarama sürecinde mikronütrientler ve depresyon, mikronütrient süplementasyonu, depresyonun önlenmesi, antidepresan tedavisi, beslenme ve depresyon gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır ve çoğunlukla son 15 senenin klinik çalışmaları, derlemeleri ve metaanalizleri filtrelenerek incelenmiştir.

Demir, bakır, çinko ve magnezyumun depresyonun oluşumuna, önlenmesine ve tedavisine katkısı konusunda net bir kaniya varabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla beraber; güncel çalışmalar, mineral eksikliği ve depresyon oluşumu arasında pozitif ilişki ortaya koymaktadır. Üzerine çalışılmış olan bu minerallerin tamamı vücutta ve özellikle beyinde duygudurumu etkileyecek birçok enzimin ve hormonun işleyişinde görev aldığı için kritik öneme sahiptir. Demirin hem yeterli diyetel alımını hem de normal kan seviyelerinin depresyon üzerindeki olumlu etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.^{19,21,23-26} Demirin yetersizliği depresyona sebep olabileceği gibi, depresyon sahibi bireylerde demir eksikliği görülme riski de fazladır. Dolayısıyla normal serum demir düzeylerinin ve diyetle yeterli demir tüketiminin, hem depresyon önleyici hem de antidepresan benzeri görev gösterdiği söylenebilir. Çinko için ise durum biraz daha farklıdır. Çinko eksikliğinde görülen duygudurum bozukluklarının temeli, beyinde çinko homeostazının sağlanamamış olmasıdır. Ancak, incelenen bir çalışma, serum çinko değeri ile depresyon arasında ilişki bulamayıp, asıl önemli olanın besinsel çinko alımı olduğunu savunmuştur.^{32,36} Kimi çalışmalar ise kan çinko seviyeleri ile depresyon arasında doğrudan ilişki göstermiştir.^{39,40} Dolayısıyla çinko ve depresyon konusunda kesin kanıtlar sunulamamıştır. Ancak; tedavi amaçlı yapılacak çinko takviyesi ikincil bakır eksikliğine yol açabileceğinden, bakır ve çinkonun depresyon tedavisinde birbirinden bağımsız düşünülmesi mümkün olmamaktadır. Bakır, santral sinir sistemi çalışmasında direkt etkili olan bir elementtir ve çinko ile bire bir antagonisttir. Dolayısıyla ana kaynağı diyet olan bakırın depresyonda diyet tedavisi uygulanırken, çinko alımı ve çinko seviyeleri göz önüne alınarak hesaplanması elzemdir. Depresyon hastalarında ciddi derecede görülen bakır eksikliği, belki de bu mineralin bir depresyon belirteci olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. 2019 senesinde Japonya'nın çalışan

kesimi ile yapılmış bir çalışma, yüksek çinko ve bakır alımına kıyasla düşük çinko ve bakır alımının depresyon riskini 3 kat daha fazla artırdığını ortaya koymuştur.⁶⁹ Yine 2019 senesinde yapılmış bir başka çalışma, depresif bozukluğu olan hastalarda çinko ve bakır seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşük olduğunu belirterek; çinko, bakır ve depresyon ilişkisi üzerine biraz daha emin konuşabilmemize katkı sağlamıştır.⁷⁰ Ancak, tek başına bakır üzerine yapılmış çalışmalar çok kısıtlıdır ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Magnezyum ise direkt olarak nöronlar seviyesinde görevli olan çok önemli bir elementtir ve bu seviyedeki en ufak bir eksiklik bile nöron işleyişini etkileyerek duygudurum bozukluğuna yol açabilmektedir. Magnezyumun depresyon üzerindeki bu etkisinin tersine sonuçlar öne süren çalışmalar olmasına rağmen, elde edilen verilerin büyük çoğunluğu magnezyum eksikliği ve depresyon arasında pozitif bir ilişki sunmaktadır. İşleyiş mekanizması henüz net bilinmemekle beraber; tıpkı demir, çinko ve bakır gibi besinsel olarak desteklendiği durumda magnezyumun da antidepresan tedavisine yardımcı olduğunu ve etkisini artırdığını gözlemleyen veriler mevcuttur.^{57,59} Bu derlemede ele alınan ve minerallerin depresyon ile ilişkisini inceleyen çalışmaların, hem pozitif hem de negatif ilişkiler sunmasının sonucu olarak; demir, çinko, bakır ve magnezyum minerallerinin depresyonun önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği, ancak bu etkilerin kesinlikle savunulamayacağı söylenebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mul-sant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1130-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wells KB, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Greenfield S, Ware JE Jr. Detection of depressive disorder for patients receiving pre-paid or fee-for-service care: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA.* 1989;262(23):3298-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- World Health Organization. Public health round-up. *Bull World Health Organ.* 2017;95(4):244-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rao TS, Asha MR, Ramesh BN, Rao KS. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(2):77-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001547. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rebar AL, Stanton R, Geard D, Short C, Duncan MJ, Vandelanotte C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev.* 2015;9(3):366-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Li F, Liu X, Zhang D. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(3):299-304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wang L, Shen X, Wu Y, Zhang D. Coffee and caffeine consumption and depression: a meta-analysis of observational studies. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(3):228-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yokoyama Y, Kitamura A, Yoshizaki T, Nishi M, Seino S, Taniguchi Y, et al. Score-based and nutrient-derived dietary patterns are associated with depressive symptoms in community-dwelling older Japanese: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):896-903. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Eby GA 3rd, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010;74(4):649-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19(2):179-200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012;46(1):1-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29(1):2-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sobolevskii AI, Khodorov BI. Blocker studies of the functional architecture of the NMDA receptor channel. *Neurosci Behav Physiol.* 2002;32(2):157-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Khedr E, Hamed SA, Elbeih E, El-Shereef H, Ahmad Y, Ahmed S. Iron states and cognitive abilities in young adults: neuropsychological and neurophysiological assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(8):489-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;251:41-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Baune BT, Neuhauser H, Ellert U, Berger K. The role of the inflammatory markers ferritin, transferrin and fibrinogen in the relationship between major depression and cardiovascular disorders-The German Health Interview and Examination Survey. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(2):135-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yi S, Nanri A, Poudel-Tandukar K, Nonaka D, Matsushita Y, Hori A, et al. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res.* 2011;189(3):368-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK, Cooper JD, Steiner J, Steeb H, et al. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1599-608. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lever-van Milligen BA, Vogelzangs N, Smit JH, Penninx BW. Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *J Psychosom Res.* 2014;76(4):317-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Korkmaz S, Yıldız S, Korucu T, Gundogan B, Sunbul ZE, Korkmaz H, et al. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2737-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lomagno KA, Hu F, Riddell LJ, Booth AO, Szymlek-Gay EA, Nowson CA, et al. Increasing iron and zinc in pre-menopausal women and its effects on mood and cognition: a systematic review. *Nutrients.* 2014;6(11):5117-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kathleen ML, Escott SS. *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy.* 10th ed. Philadelphia: Chapman & Hall; 2004. p.132.
- Shafi M, Taufiq F, Mehmood H, Afsar S, Badar A. Relation between depressive disorder and iron deficiency anemia among adults reporting to a secondary healthcare facility: a hospital-based case control study. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(6):456-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pamuk GE, Uyanik MS, Top MS, Tapan U, Ak R, Uyanik V. Gastrointestinal symptoms are closely associated with depression in iron deficiency anemia: a comparative study. *Ann Saudi Med.* 2015;35(1):31-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Murat S, Ali U, Serdal K, Süleyman D, İlnur P, Mehmet S, et al. Assessment of subjective sleep quality in iron deficiency anaemia. *Afr Health Sci.* 2015;15(2):621-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Hide-se S, Saito K, Asano S, Kunugi H. Association between iron-deficiency anemia and depression: a web-based Japanese investigation. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(7):513-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Li Z, Wang W, Xin X, Song X, Zhang D. Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *J Affect Disord.* 2018;228:68-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dziembowska I, Kwapisz J, Izdebski P, Żekanowska E. Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior. *Physiol Behav.* 2019;205:44-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Joe P, Getz M, Redman S, Petriilli M, Kranz TM, Ahmad S, et al. Serum zinc levels in acute psychiatric patients: a case series. *Psychiatry Res.* 2018;261:344-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ghasemi A, Zahediasl S, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Reference values for serum zinc concentration and prevalence of zinc deficiency in adult Iranian subjects. *Biol Trace Elem Res.* 2012;149(3):307-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr.* 2013;4(1):82-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bitanirhwe BK, Cunningham MG. Zinc: the brain's dark horse. *Synapse.* 2009;63(11):1029-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1344S-9S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Szewczyk B, Kubera M, Nowak G. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):693-701. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

37. Scheiber I, Dringen R, Mercer JF. Copper: effects of deficiency and overload. In: Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, eds. *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2013. p.359-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Gonoodi K, Moslem A, Ahmadnezhad M, Darroudi S, Mazloum Z, Tayefi M, et al. Relationship of dietary and serum zinc with depression score in Iranian adolescent girls. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186(1):91-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Wang J, Um P, Dickerman B, Liu J. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*. 2018;10(5):584. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, et al. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: a randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry*. 2013;8(2):73-9. [[PubMed](#)]
41. Tahmasebi K, Amani R, Nazari Z, Ahmadi K, Moazzen S, Mostafavi SA. Association of mood disorders with serum zinc concentrations in adolescent female students. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(2):180-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;74(12):872-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Dickerman B, Liu J. Do the micronutrients zinc and magnesium play a role in adult depression? *Top Clin Nutr*. 2011;26(3):257-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Russo AJ. Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, post zinc and anti-oxidant therapy. *Nutr Metab Insights*. 2011;4:19-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):1054-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. *Brain Res*. 2009;1248:14-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol*. 2014;116:33-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr Rev*. 2010;68(3):133-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Młyniec K, Gawel M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytko K, Davies CL, et al. Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):187-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Ni M, You Y, Chen J, Zhang L. Copper in depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2018;267:506-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Kim TH, Choi JY, Lee HH, Park Y. Associations between dietary pattern and depression in Korean adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(6):533-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Kamath SU, Chaturvedi A, Yerrapragada DB, Kundapura N, Amin N, Devaramane V. Increased levels of acetylcholinesterase, paraoxonase 1, and copper in patients with moderate depression-a preliminary study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2019;7(2):174.
54. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014;88(11):1929-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Serefko A, Szopa A, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep*. 2013;65(3):547-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*. 2002;5(6):375-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress-a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(5):429. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Cudała WJ, Landowski J, Dziadziszko M, Chrzanowska A, Wielgomas B. Magnesium, C-reactive protein, and cortisol in drug-naïve patients with short illness-duration, first episode major depressive disorder: possible immunomodulatory role for magnesium. *Magnes Res*. 2016;29(4):169-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Ehler U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol*. 2001;57(1-3):141-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Pochwat B, Sowa-Kucma M, Kotarska K, Misztak P, Nowak G, Szewczyk B. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(2):355-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(1):45-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Sun C, Wang R, Li Z, Zhang D. Dietary magnesium intake and risk of depression. *J Affect Disord*. 2019;246:627-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180067. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Martínez-González MÁ, Sánchez-Villegas A. Magnesium intake and depression: the SUN cohort. *Magnes Res*. 2016;29(3):102-11. [[PubMed](#)]
67. Yary T, Lehto SM, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, Vuolteenaho S, et al. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: a 20-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2016;193:94-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Tarleton EK, Kennedy AG, Rose GL, Crocker A, Littenberg B. The association between serum magnesium levels and depression in an adult primary care population. *Nutrients*. 2019;11(7):1475. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Nakamura M, Miura A, Nagahata T, Shibata Y, Okada E, Ojima T. Low zinc, copper, and manganese intake is associated with depression and anxiety symptoms in the Japanese working population: findings from the eating habit and well-being study. *Nutrients*. 2019;11(4):847. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Twayej AJ, Al-Hakeim HK, Al-Dujaili AH, Maes M. Lowered zinc and copper levels in drug-naïve patients with major depression: effects of antidepressants, ketoprofen and immune activation. *World J Biol Psychiatry*. 2019;1-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]