

## Nutrasetikal Sebagai Terapi Komplementer Pada *Major Depressive Disorder* (MDD)

Era Yesica Damanik<sup>1</sup>, Mirza Junando<sup>2</sup>, Muhammad Fitra Wardhana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2,3</sup>Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

*Major depressive disorder* (MDD) atau gangguan depresi mayor dikenal sebagai jenis depresi berat yang ditandai dengan suasana hati yang berubah, gangguan fungsi kognitif, anhedonia (ketidakmampuan untuk dapat merasakan kesenangan), gangguan vegetatif seperti insomnia, dan kelelahan atau anoreksia. *Major depressive disorder* (MDD) adalah salah satu yang paling banyak gangguan mental umum di seluruh dunia, serta satu dari yang paling melumpuhkan. Pengobatan yang ada saat ini belum memadai sehingga sekitar dua pertiga dari mereka yang diobati dengan antidepresan lini pertama tidak mencapai remisi. Pendekatan terapi menggunakan nutrasetikal dapat meningkatkan respons terhadap kasus resistensi pada antidepresan. Nutrasetikal digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit atau gangguan neurologis tanpa atau minimal efek samping. Pendekatan terapi menggunakan nutrasetikal dapat meningkatkan respons terhadap kasus resistensi pada antidepresan dengan menargetkan jalur neurobiologis yang terkait patofisiologi depresi. Tujuan penulisan dari artikel ini adalah untuk mengetahui nutrasetikal yang dapat dikonsumsi sebagai terapi komplementer *major depressive disorder* (MDD). Metode penelusuran sumber dilakukan melalui mesin pencarian *Google Scholar* dan *Pubmed*. Hasil dari penelusuran ditemukan beberapa nutrasetikal, yaitu Probiotik, Omega-3 asam lemak tak jenuh ganda/*Polyunsaturated Fatty Acids* (n-3 PUFAs), Vitamin D, S-Adenosylmethionine(SAMe) dan *Lactobacillus Plantarum* HRAL9 memiliki aktivitas antidepresan. Nutrasetikal mempunyai potensi sebagai terapi komplementer dalam terapi *major depressive disorder* (MDD) yang efektif.

**Kata Kunci:** Gangguan depresi mayor, mekanisme, nutrasetikal

## Nutraceutical as Complementary Therapy in Major Depressive Disorder (MDD)

### Abstract

Major depressive disorder (MDD) is known as a type of major depression characterized by altered mood, impaired cognitive function, anhedonia (inability to be able to feel pleasure), vegetative disorders such as insomnia, and fatigue or anorexia. Major depressive disorder (MDD) is one of the most common mental disorders worldwide, as well as one of the most disabling. The current treatment is inadequate so that about two-thirds of those treated with first-line antidepressants do not achieve remission. A therapeutic approach using nutraceutical can improve the response to cases of resistance in antidepressants. Nutraceutical is used as the prevention and treatment of various diseases or neurological disorders without or minimal side effects. A therapeutic approach using nutraceutical can improve the response to cases of resistance in antidepressants by targeting neurobiological pathways associated with the pathophysiology of depression. The purpose of writing this article is to find out the nutraceutical that can be consumed as complementary therapies of major depressive disorder (MDD). The source search method is done through the Google Scholar and Pubmed search engines. The results of the search found several nutraceutical, namely Probiotics, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs), Vitamin D, S-Adenosylmethionine (SAMe) and *Lactobacillus Plantarum* HRAL9 have antidepressant activity. Nutraceutical has the potential to be a complementary therapy in effective major depressive disorder (MDD) therapy.

**Keywords:** Major depressive disorder, mechanism, nutraceutical

Korespondensi: Era Yesica Damanik., alamat Jl. Bumimanti II No. 66, Kec. Labuhan Ratu, Bandar Lampung, hp 081362334599, e-mail: [erayesica26@gmail.com](mailto:erayesica26@gmail.com)

### Pendahuluan

*Major depressive disorder* (MDD) atau gangguan depresi mayor dikenal sebagai jenis depresi berat yang ditandai dengan suasana hati yang berubah, gangguan fungsi kognitif, anhedonia (ketidakmampuan untuk dapat merasakan kesenangan), gangguan vegetatif

seperti insomnia, dan kelelahan atau anoreksia. MDD diperkirakan mempengaruhi lebih dari 350 juta orang di seluruh dunia, mewakili sekitar 4,7% dari populasi global dengan sekitar 3% kejadian per tahun.<sup>1</sup>

*Major depressive disorder* (MDD) adalah salah satu yang paling banyak gangguan mental umum di seluruh dunia, serta satu dari yang paling melumpuhkan. Menurut Beban Global dari studi penyakit, depresi adalah penyebab utama keempat kecacatan (diukur dalam tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan), dan menjadi yang kedua pada tahun 2020. *Major depressive disorder* (MDD) memiliki dampak yang lebih besar pada kesehatan masyarakat daripada kondisi fisik seperti penyakit jantung koroner, rheumatoid arthritis, atau diabetes melitus. *Major depressive disorder* (MDD) juga memiliki dampak pada ekonomi yang cukup besar.<sup>2</sup>

*Major depressive disorder* (MDD) dapat terjadi pada setiap golongan usia di rentang hidup, perbedaan kerentanan biologis, onset, faktor risiko, presentasi gejala dan komorbiditas hadir di antara orang dengan diagnosa yang sama. Oleh karena itu, MDD adalah kelainan yang sangat heterogen, dan sekitar 30% orang dengan penyakit ini resisten terhadap pengobatan konvensional.<sup>3</sup>

*Major depressive disorder* (MDD) menyebabkan gangguan pada pekerjaan dan sosial serta penurunan kualitas hidup. Hal ini terjadi karena pengobatan saat ini belum memadai, dengan sekitar dua pertiga dari mereka yang diobati dengan antidepresan lini pertama tidak mencapai remisi. *Major depressive disorder* (MDD) adalah kondisi kronis bagi banyak orang, seringkali membutuhkan banyak upaya pengobatan. Salah satu pendekatan yang memiliki potensi untuk meningkatkan non-respon terhadap antidepresan adalah penggunaan nutrasetikal tambahan.<sup>4</sup>

Nutrasetikal banyak digunakan dalam bidang kesehatan khususnya dalam pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit atau gangguan neurologis tanpa atau minimal efek samping.<sup>5</sup> Pendekatan terapi menggunakan nutrasetikal dapat meningkatkan respons terhadap kasus resistensi pada antidepresan dengan menargetkan jalur neurobiologis yang terkait patofisiologi depresi.<sup>6</sup>

## Metode

Dalam studi pustaka ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan nutrasetikal yang dapat digunakan sebagai terapi komplementer dalam pencegahan maupun pengobatan *major depressive disorder* (MDD). Penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data elektronik *Google Scholar* dan *Pubmed*. Kata kunci yang digunakan "*Nutraceutical*", "*Major Depressive Disorder*", "*Mechanism of action*".

Kriteria inklusi tinjauan pustaka ini adalah artikel hasil penelitian dan *review* berbahasa Indonesia dan Inggris dalam rentang penerbitan jurnal 5 tahun terakhir (2018-2023). Adapun kriteria eksklusi dalam tinjauan pustaka ini adalah jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris yang tidak dapat diakses dan berbayar. Berdasarkan hasil skimming didapatkan 10 artikel tentang nutrasetikal dalam *major depressive disorder* (MDD) dari 37 artikel.

## Hasil

*Major depressive disorder* (MDD) memiliki banyak mekanisme penyebab yang terlibat dalam patogenesisnya seperti perubahan psiko-neuro-imuno-endokrinologis, faktor metabolik, peningkatan stres oksidatif dan perubahan sumbu mikrobiota-usus-otak. Dengan demikian dalam menangani *major depressive disorder* (MDD) diperlukan perawatan medis, nutrisi yang tepat, aktivitas fisik, dan psikoterapi. Nutrasetikal dapat dimanfaatkan sebagai agen terapi potensial sebagai terapi tambahan dalam pencegahan maupun perawatan *major depressive disorder* (MDD).<sup>1</sup>

Nutrasetikal pertama kali diperkenalkan oleh Dr Stephen DeFelice pada tahun 1989. Nutrasetikal didefinisikan sebagai makanan atau bagian dari makanan yang memberikan manfaat medis atau kesehatan, termasuk dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit. Terminologi nutrasetikal berasal dari dua kata yaitu "nutrisi" dan "farmasi".<sup>7</sup>

Nutrasetikal mengandung lipid, vitamin, karbohidrat, protein, mineral, atau nutrisi lainnya yang diperlukan. Dalam beberapa penelitian ditemukan nutrasetikal sebagai agen yang menjanjikan dalam pengobatan pada penyakit kardiovaskular, diabetes,

aterosklerosis, kanker dan gangguan neurologis. Pasar nutrasetikal global menyumbang \$379.061 miliar pada tahun 2017 dan diharapkan tumbuh \$734.601 miliar pada tahun 2026.<sup>1,8</sup> Hal ini menunjukkan besarnya minat dalam pengembangan dan penerapan nutrasetikal kedepannya.<sup>8</sup>

Beberapa studi telah menunjukkan beberapa nutrasetikal dapat dijadikan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan *major depressive disorder* (MDD) yang dirangkum pada Tabel 1.

**Tabel.1** Peran nutrasetikal dalam *Major depressive disorder* (MDD)

No.	Nutrasetikal	Kandungan	Metode	Hasil
1.	Probiotik	Campuran psikobiotik (Lactobacillus helveticus dan Bifidobacterium longum)	Eksperimental klinis secara acak, double-blind dan plasebo terkontrol selama 12 minggu pada menggunakan bebas gluten dan gluten pada 120 pasien rawat jalan	Probiotik dapat memulihkan eubiosis dalam usus dan makanan bebas gluten dapat mengubah profil mikrobiota dan modulasi permeabilitas usus yang terkait patofisiologi depresi. Sehingga kombinasi dari diet bebas gluten dan suplemen probiotik dapat menghambat kaskade inflamasi imun pada <i>major depressive disorder</i> (MDD). <sup>9</sup>
		Lactobacillus	Meta analisis random-effects dari 34 uji klinis terkontrol	Probiotik menunjukkan efek pada depresi dan kecemasan. <sup>10</sup>
		Lactobacillus plantarum PS128	Uji coba acak, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Pada 40 peserta (20-40 tahun) dengan insomnia	Pemberian Lactobacillus plantarum PS128 menyebabkan penurunan gejala depresi, tingkat kelelahan, dan peningkatan kualitas tidur dan eksitasi kortikal. <sup>11</sup>
		Lactobacillus	Randomized Controlled Trials	Probiotik sebagai tambahan pengobatan dapat memperbaiki gejala depresi (skor HAM-D menurun) bersama dengan perubahan mikrobiota usus dan otak pada pasien <i>major depressive disorder</i> (MDD). <sup>12</sup>
		Lactobacillus dan Bifidobacterium	Studi PROVIT probiotik multispesies acak, terkontrol plasebo pada 61 pasien rawat inap dengan <i>Major depressive disorder</i> (MDD)	Probiotik berpotensi sebagai pengobatan tambahan pada <i>major depressive disorder</i> (MDD) karena memiliki efek antiinflamasi. Pada kelompok intervensi menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6. <sup>13</sup>
	Probiotik + Biotin (Vitamin B7)	Bifidobacterium dan Lactobacillus, pyridoxal 5'-phosphate (PLP)	Randomized Controlled Trials (RCT) pada 82 pasien depresi selama 28 hari	Pemberian probiotik plus biotin menunjukkan efek pengobatan klinis pada pasien dengan diagnosa gangguan depresi mayor. Suplemen probiotik dapat menyeimbangkan komposisi mikrobiota pada individu dengan gangguan depresi pada awal pengobatan. <sup>14</sup>
2.	Omega-3 asam lemak tak jenuh ganda/ Polyunsaturat	Eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA)	Randomized Controlled Trials (RCT) pada pasien MDD dewasa (≥18 tahun) tanpa	Hasil dari meta-analisis berpasangan didapatkan efek positif dari n-3 PUFAs dan dosis tinggi lebih unggul dari dosis rendah maupun plasebo. Kandungan eicosapentaenoic acid (EPA)

	<i>ed Fatty Acids</i> (n-3 PUFAs)		komorbiditas Terdapat 3 kelompok : 1. Plasebo 2. Dosis tinggi PUFAs (≥2000 mg/ hari) 3. Dosis rendah PUFAs (≤2000 mg/hari)	di dalam plasma berhubungan positif dengan remisi klinis. Terapi kombinasi <i>docosahexaenoic acid</i> (DHA) dan <i>Eicosapentaenoic acid</i> (EPA) secara signifikan mengurangi gejala depresi dibandingkan dengan monoterapi. <sup>15</sup>
		<i>Eicosapentaenoic acid</i> (EPA)	Systematic review dan Meta-analisis pada uji coba terkontrol secara acak	Suplementasi n-3 PUFA menurunkan gejala depresi dibandingkan dengan plasebo. <sup>16</sup>
3.	Suplemen Vitamin D	Vitamin D	Meta-analisis pada <i>Randomized Controlled Trials</i> (RCT)	Suplemen vitamin D berdampak positif pada peringkat depresi pada <i>major depressive disorder</i> (MDD) dengan ukuran efek sedang. <sup>17</sup>
4.	Suplemen S-Adenosylmethionine(SAMe) dan Lactobacillus Plantarum HRAL9	S-Adenosylmethionine(SAMe) dan Lactobacillus Plantarum HRAL9	Studi acak, double blind, placebo – controlled	Kombinasi SAMe dengan L. Plantarum HEAL9 pada orang dewasa dengan gejala depresi ringan hingga sedang menghasilkan efek yang cepat dan relevan setelah 2 minggu secara klinis. <sup>18</sup>

## Pembahasan

Probiotik terdiri dari bakteri hidup yang bersumber dari olahan makanan seperti yoghurt dan beberapa makanan fermentasi. Probiotik bekerja dengan memodulasi nutrisi mikrobiota untuk pencegahan dan pengobatan penyakit neuroimun dan neuroinflamasi.<sup>19</sup> Psikobiotik merupakan istilah yang digunakan untuk probiotik yang dikonsumsi dalam jumlah yang cukup dan memberikan manfaat bagi pasien yang menderita penyakit kejiwaan. Psikobiotik menyebabkan perubahan konsentrasi neurotransmitter otak dan protein, penurunan kadar kortisol, dan perubahan tingkat serum sitokin. Banyak bakteri dapat mengatur metabolit neuroaktif seperti asam gamma-aminobutirat (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT) dan katekolamin yang berperan penting dalam kesehatan otak dan mental. Bakteri pengatur GABA, ada strain Lactobacillus yang berasal dari makanan seperti Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus dan Lactobacillus brevis. Bifidobacterium juga ditemukan dapat menghasilkan GABA.<sup>20</sup>

Sistem serotonergik yang terganggu adalah salah satu penyebab utama depresi. Strain bakteri yang mempengaruhi jalur 5-HT adalah Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Lactobacillus plantarum,

Lactococcus lactis subsp. cremoris, Streptococcus thermophilus. Bakteri yang mengatur katekolamin (adrenalin, noradrenalin dan dopamin) termasuk Bacillus spp., Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae dan Morganella morganii. Beberapa dari strain ini telah digabungkan dalam makanan fungsional yang mampu meningkatkan kesehatan.<sup>20, 21</sup>

asam lemak tak jenuh ganda n-3 (n-3PUFAs) adalah salah satu pengobatan potensial untuk *major depressive disorder* (MDD), juga dikenal sebagai minyak omega-3, yang secara alami ditemukan pada ikan berlemak, beberapa makanan laut lainnya, dan beberapa kacang-kacangan dan biji-bijian.<sup>22</sup>

Omega-3 asam lemak tak jenuh ganda/ *polyunsaturated fatty acids* (n-3 PUFAs) dengan jenis *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) telah banyak digunakan dalam pengobatan *major depressive disorder* (MDD). EPA murni ataupun kombinasi EPA dan DHA (EPA 1-2 g/hari) selama minimal 8 minggu direkomendasikan sebagai terapi tambahan dalam *major depressive disorder* (MDD). Pada beberapa penelitian yang dilakukan n-3 PUFAs menunjukkan hasil profil tolerabilitas yang baik pada pasien dengan kondisi medis yang berbeda seperti pada

komorbiditas, periode perinatal, populasi khusus.<sup>23</sup> *Eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) di metabolisme dalam neuron menjadi LOX LOX (5-HEPE, 4-HDHA), CYP450 *hydroxylase* (18-HEPE, 20-HDHA) dan *epoxygenase* (17(18)-EpETE and 19(20)-EpDPA) mediator lipid yang memiliki kemampuan untuk mencegah penurunan neurogenesis dan peningkatan apoptosis neuron dan dalam faktor transkripsi inflamasi yang diinduksi oleh sitokin proinflamasi. Mediator lipid ini diduga sebagai mekanisme molekul baru yang mendasari efek antidepresan, antinflamasi dan neuroprotektif dari n-3 PUFAs.<sup>24</sup>

Vitamin D adalah hormon steroid yang dihasilkan dari sintesis kulit dari sinar matahari atau asupan makanan. Ditemukan bahwa reseptor vitamin D dan 1- $\alpha$ -hidroksilaseenzim secara luas diekspresikan dalam sistem saraf pusat, termasuk sistem limbik, yang memiliki peran kunci dalam pengendalian perilaku, emosi, dan memori.<sup>25</sup>

Menurut data klinis keadaan hipovitaminosis D pada pasien *major depressive disorder* (MDD) memiliki hubungan dengan gejalanya. Belum diketahui pasti kurangnya mikronutrien ini sebagai penyebab atau akibat dari gangguan tersebut. Namun, vitamin D memiliki peran dalam jalur pensinyalan untuk kekebalan bawaan usus dan pemeliharaan mikrobiota usus. *major depressive disorder* (MDD) biasanya berkaitan dengan penyakit radang usus selain kecemasan dan gangguan psikologis lainnya. Usus dan otak dihubungkan secara dua arah oleh saraf otonom, hipotalamus pituitary adrenal (HPA) axis, dan saraf dalam saluran pencernaan yang saling mempengaruhi aktivitas usus, yang implikasinya bukan hanya pada kekebalan *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) tetapi juga pada suasana hati, kognisi dan kesehatan mental. Terlepas dari kurangnya penelitian klinis terkait vitamin D dalam *major depressive*

*disorder* (MDD), melalui mekanismenya menjadikan vitamin D sebagai nutrasetikal potensial dalam MDD.<sup>1, 26</sup>

S-Adenosylmethionine(SAMe) adalah senyawa endogen yang tidak tersedia dari sumber makanan yang dipasarkan sejak tahun 1999 sebagai suplemen makanan dan sebagai antidepresan. S-Adenosylmethionine(SAMe) adalah senyawa yang mengandung belerang alami dengan gugus metil yang reaktif. S-Adenosylmethionine (SAMe) memiliki mekanisme biokimia yang telah dikaitkan dengan depresi. Misalnya, SAMe dapat memengaruhi regulasi berbagai komponen penting dari transmisi saraf. SAMe terlibat dalam tiga jalur metabolisme sentral, yaitu trans-sulfurasi (sintesis glutathione), transaminopropilasi (pengembangan poliamina), dan metilasi (sintesis sarkosin; konversi norepinefrin menjadi epinefrin; katabolisme dan anabolisme neurotransmitter monoaminergik). Beberapa penelitian telah mengamati disregulasi metabolisme satu karbon, dan lebih rendah kadar enzim methionine adenosyltransferase, cairan serebrospinal SAMe dan metilasi defisit pada pasien dengan *major depressive disorder* (MDD).<sup>27</sup>

S-Adenosylmethionine(SAMe) dapat memperbaiki suasana hati yang tertekan melalui peningkatan metilasi katekolamin dan peningkatan pergantian serotonin, penghambatan reuptake norepinefrin, peningkatan aktivitas dopaminergik, penurunan sekresi prolaktin, dan peningkatan konversi fosfatidilkolin. S-Adenosylmethionine(SAMe) juga telah dilaporkan meningkatkan ekspresi genetik dari *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Nutrasetikal ini umumnya menjanjikan sebagai monoterapi maupun terapi augmentasi untuk antidepresan pada *major depressive disorder* (MDD) atau depresi yang resistan terhadap pengobatan. Dalam penelitian klinis secara acak ditemukan bahwa pasien dengan *major depressive disorder* (MDD) yang gagal merespons SAMe 1.600 mg/hari dapat membaik setelah meningkatkan dosis menjadi 3.200 mg/hari, namun demikian terdapat risiko

ketidaknyamanan perut dengan dosis yang lebih tinggi.<sup>28</sup>

### Simpulan

Nutrasetikal memiliki mekanisme potensial dalam *major depressive disorder* (MDD) dalam meringankan gejala dan mengobati keparahannya. Beberapa nutrasetikal yang dapat dikonsumsi, diantaranya, Probiotik, Omega-3 asam lemak tak jenuh ganda/ *polyunsaturated fatty acids* (n-3 PUFAs), Vitamin D, S-Adenosylmethionine(SAMe) dan *Lactobacillus Plantarum* HRAL9 yang memiliki kandungan dan mekanisme kerja tersendiri dalam *major depressive disorder* (MDD). Oleh karena itu, nutrasetikal berpotensi menjadi terapi komplementer dalam *major depressive disorder* (MDD). Perlu dilakukan studi klinis lanjut terkait nutrasetikal baik dari mekanisme dan pemanfaatan di masa mendatang.

### Daftar Pustaka

1. Alvarez-Mon MA, Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Monserrat J, Lahera G, dkk. Exploring the role of nutraceuticals in major depressive disorder (MDD): Rationale, state of the art and future prospects. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(8): 1–32.
2. Gutiérrez-Rojas L, Porrás-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): 657–672.
3. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020; 16: 221–234.
4. Sarris J, Byrne GJ, Stough C, Bousman C, Mischoulon D, Murphy J, dkk. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 245: 1007–1015.
5. Chiu HF, Venkatakrisnan K, Wang CK. The role of nutraceuticals as a complementary therapy against various neurodegenerative diseases: A mini review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2020; 10(5): 434–439.
6. Sarris J, Byrne GJ, Bousman C, Stough C, Murphy J, MacDonald P, dkk. Adjunctive S-adenosylmethionine (SAMe) in treating non-remittent major depressive disorder: An 8-week double-blind, randomized, controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2018; 28(10): 1126–1136.
7. Helal NA, Eassa HA, Amer AM, Eltokhy MA, Edafiohgo I, Nounou MI. Nutraceuticals' Novel Formulations: The Good, the Bad, the Unknown and Patents Involved. In *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2019; 13 (2).
8. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2020; 21(10): 884–896.
9. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Ydecka K, Krukow P, dkk. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): A 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition Journal*. 2019; 18(1): 1–13.
10. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav*. 2019; 0291:13–23.
11. Ho Y, Tsai Y, Kuo TBJ, Yang CCH. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. 2021; 13(8): 1–15.
12. Schaub A, Schneider E, Vazquez-castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK. Clinical , gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients : a randomized controlled trial. 2022: 1–10.
13. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild A,

- Fellendorf FT, Platzer M, Färber T, dkk. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder — Preliminary Results of the PROVIT Study. 2020; 1: 1–17.
14. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammerdohr A, Hamm C, Mörk S, Bengesser SA, dkk. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression— A Randomized Controlled Trial. 2020; 12(11): 3422.
  15. Luo XD, Feng JS, Yang Z, Huang QT, Lin JDA, Yang B, dkk. High-dose omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation might be more superior than low-dose for major depressive disorder in early therapy period: A network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1): 1–8.
  16. Wolters M, Haar AVD, Baalman A, Wellbrock M, Rach S, Heise TL. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in the Prevention and Treatment of Depressive Disorders — A. 2021
  17. Menon FV. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2019; 65(2): 74–80.
  18. Alberto S, Paolo M, Ivano M, Rinaldo P, Andrea P, Roberto C, dkk. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and *Lactobacillus Plantarum* HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. 2020; 22(4).
  19. Lombardi VC, De MKL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, dkk. Nutritional modulation of the intestinal microbiota: future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018; 61: 1–16.
  20. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisiz GJ. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis. *Biomolecules*. 2021; 11(7).
  21. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Physiology & Behavior*. 2018; 176(1): 139–148
  22. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, Dawson S, Ness AR, Churchill R, dkk. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021; (11).
  23. Guu T, Sarris J, Matsuoka YJ, Belmaker RH, Pariente C. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020; 89(6): 406–407.
  24. Borsini A, Nicolaou A, Camacho-Muñoz D, Kendall AC, Di Benedetto MG, Giacobbe J, dkk. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26(11): 6773–6788.
  25. Bahrami A, Mazloum SR, Maghsoudi S, Soleimani D, Khayyatzadeh SS, Arekhi S, dkk. High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *Journal of Dietary Supplements*. 2018; 15(2): 173–182.
  26. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, dkk. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes and Nutrition*. 2018; 13(1): 1–11.
  27. Cuomo A, Beccarini CB, Bolognesi S, Goracci A, Koukouna D, Rossi R, dkk. S-Adenosylmethionine (SAME) in major depressive disorder (MDD): A clinician-oriented systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 2020; 19(1): 1–7.
  28. Hitoshi S, Linda C, Audrey T, Price, George P, Christina MD, dkk. Dose Increase of S-Adenosyl-Methionine and Escitalopram in

a Randomized Clinical Trial for Major Depressive Disorder. *J Affect Discord.* 2021; 34(5): 737–748.