

Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme

Elif N. Özmert

1: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Özmert EN. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Early childhood development and nutrition. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 47: 179-195.

Early childhood development (ECD) is the physical, mental and social development during the early years of life (0-8 years) and consists of various interventions such as nutrition, health, and mental and social development promotion. There are three basic factors affecting ECD: nutrition, environment and stimulation. Health, both affects and is affected by these three factors. In this article; nutrition and ECD is investigated. The nutritional value and the effect of the baby-mother bonding during breast-feeding on development, the deleterious effect of iron, zinc, and iodine deficiency on development as well as the effect of protein energy malnutrition, vitamin deficiencies, choline and antioxidants were discussed. Prevention strategies were also recommended.

Key words: nutrition, early childhood development.

ÖZET: Erken çocukluk gelişimi çocukların hayatın erken dönemlerindeki (0-8 yaş) fiziksel, mental ve sosyal gelişimini kapsamakta ve beslenme, sağlık, zihinsel gelişim ve çocukların sosyal iletişimleri için gerekli tüm girişimleri içermektedir. Erken çocukluk gelişimini etkileyen üç ana bileşenden söz etmek mümkündür, bunlar; beslenme, çevre ve eğitimidir (uyarı). Sağlık bu üç faktörden de etkilenen ve bozulan sağlık da bu faktörleri etkileyecektir. Bu yazıda beslenmenin erken çocukluk gelişimi üzerindeki etkilerinden bahsedilmektedir. Özellikle emzirmenin hem besinsel olarak hem de anne-bebek ilişkisi sonucu gelişime olan katkısı, Dünya’da ve Türkiye’de çok sayıda çocuğu etkileyen demir, çinko ve iyot eksikliğinin gelişim üzerindeki olumsuz etkisi ile protein enerji malnütrisyonu, vitamin eksiklikleri, kolin ve antioksidanların etkileri tartışılmıştır. Bunların önlenmesi için öneriler getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: beslenme, erken çocukluk gelişimi.

Erken çocukluk gelişimi çocukların hayatın erken dönemlerindeki (0-8 yaş) fiziksel, mental ve sosyal gelişimini kapsamakta ve beslenme, sağlık, zihinsel gelişim ve çocukların sosyal iletişimleri için gerekli tüm girişimleri içermektedir. Erken çocukluk gelişimi programlarının amacı tüm çocukların fiziksel, zihinsel, sosyal ve duygusal potansiyellerini geliştirmelerini sağlayacak şekilde çocuk haklarının korunmasıdır¹. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesinin kişi ve toplum üzerindeki etkileri daha önceki yazılarda vurgulanmıştır². Erken çocukluk gelişimini etkileyen üç ana bileşenden söz etmek mümkündür. Bunlar beslenme, çevre ve eğitimidir (uyarı). Sağlık bu üç faktörden de etkilenen ve bozulan sağlık da bu faktörleri etkileyecektir. Bu yazıda beslenmenin erken çocukluk gelişimi

üzerindeki etkileri incelenecektir. Daha sonraki iki yazı da ise çevresel nörotoksinite ve aile içi ilişkilerin ve eğitimin erken çocukluk gelişimi üzerindeki etkilerine değinilecektir.

Tablo I’de erken dönem de beynin gelişimini etkileyen biyolojik faktörlerden en sık karşılaşılanları gösterilmiştir³. Burada da görüldüğü gibi besinsel faktörler çok önemli bir yer tutmaktadır. Aslında beslenme büyüme ve nöromotor gelişmenin yanı sıra immünolojik cevaplar, yaşlanmanın gecikmesi, yaşla ilgili aterosklerotik hastalıklar; katarakt, maküla dejenerasyonu ve kanser gibi pek çok hastalık da beslenme ile ilişkilidir. Her ne kadar beslenmenin diğer alanlar ile olan ilişkisi dolaylı olarak gelişimi etkileyebilse de burada sadece beslenmenin gelişim üzerindeki doğrudan etkisinden bahsedilecektir.

Tablo I. Gelişen beyni etkileyen bazı çevresel faktörler

| Normal gelişim için gerekli olanlar | Normal gelişim için zararlı olanlar |
|---------------------------------------|--|
| Sağlıklı gebelik ve doğum | Prenatal enfeksiyonlar |
| Oksijen | Alkol |
| Yeterli protein ve enerji | Sigara |
| Mikronütrientler (demir, çinko, gibi) | Kurşun |
| İyot | Poliklorinated bifenil (PCB) |
| Tiroid hormonu | İyonizan radyasyon |
| Folik asit | Kokain |
| Esansiyel yağ asitleri | Metabolik bozukluklar (fenilketonüri, hiperamonemi gibi) |
| Duyusal uyarı | Alüminyum |
| Aktivite | Metilciva |
| Sosyal ilişki | Kronik stres |

Erken çocukluk döneminde yapılacak girişimlerin önemi sadece erişkin döneme ve topluma getireceği faydaların ve tüm çocukların temel bir hakkının olması yanı sıra çocukların beyin gelişim süreçlerindeki özelliklerden kaynaklanmaktadır⁴.

Beyin gelişimi döllemeden kısa süre sonra günler içinde başlamakta ve adölesan çağı boyunca da devam etmektedir. Bununla birlikte gelişim en hızlı yaşamın ilk birkaç yılında olmaktadır. Prenatal dönemden okul çağına kadar olan dönemde beyin gelişimi içiçe geçmiş çeşitli basamaklardan oluşur. Bunlar nöronların oluşumu (nörolasyon, nörogenез), nöronların doğru yere gitmeleri (migrasyon), nöronların birbirine bağlanmasını sağlayacak akson ve dendritlerin oluşumu (nöronal diferensiyasyon ve path-finding), sinapsların oluşumu (sinaptogenez), sinapsların artırılması, geliştirilmesi (olgunlaşma) ve sonuç olarak nöronların çevresinde destek dokuların ve etkili iletişimi sağlayacak dokuların oluşması (gliogenez ve myelinizasyon). Prenatal dönemde spinal kord ve milyarlarca nöron oluşmaktadır. Diferansiyasyon ve migrasyon ile nöronların fonksiyonel rolleri de başlar. Bunu daha sonra özellikle yaşamın ilk yıllarında hızlı bir sinaptogenez izler. Tüm bu işlemler genetik yapı ve çevrenin etkisi ve etkileşimi ile gerçekleşir^{2,4}.

Beyin gelişiminin önemli bir kısmı intrauterin dönemde ve yaşamın ilk yıllarında olmaktadır. Ortalama erişkin erkeğin beyni 1.4 kg, kadının ise 1.25 kg'dır. Zamanında doğan bir bebeğin beyni ise 350 gr, 24 haftalık prematüre bebeğin beyin ağırlığı 100 gr'dır. Yaşamın ilk yılında beyin ağırlığı 750 gr artarak toplam 1.1 kg olur. Beyin ağırlığındaki artışın %47'si serebral kortekste olur. Kortikal kuru ağırlık artışı 125 gr'dır ve bunun 75 gr lipiddir. Çocuklar

iki yaşında erişkin ağırlığının ancak %18'ine erişmiş iken, beyinlerinin ağırlığı erişkin beyin ağırlığının %80'ine ulaşmıştır⁵.

Beyin gelişiminde üç faktör önemli rol oynamaktadır, temel olarak iletimin hızını belirleyen myelinizasyon (davranış deneyimleri ve beslenmeden etkilenir), nöron hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan sinaps oluşumu (deneyim ve uyarıdan etkilenir) ve davranışların düzenlenmesi ve deneyimlerden öğrenmemizi sağlayan beyin biyokimyası (neurochemistry)³. Önemli ölçüde postnatal 18 aylık dönemde gerçekleşen miyelinizasyon nöroglial hücrelerin fonksiyonudur. Nöronal aksonal hücrelerin etrafını saran miyelin tabakası aksonal iletimi hızlandırmaktadır. Miyelinizasyon için yüksek konsantrasyonda yağ asidi nervonik ve lignoserik içeren sfingomyelin ve serebrosid depolanması gerekmektedir. Gelişimin erken dönemlerinde sinir sisteminde hücresel büyüme ve bölünme için uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri gereklidir⁵.

Bu hızlı büyümenin desteklenmesi için gerekli besinlerin sağlanması önemlidir. Beslenme bozukluklarının gelişim üzerindeki etkilerini değerlendirirken, bu bozukluk nedeniyle artan enfeksiyonlar, bu duruma zemin hazırlayan yoksulluk ve beraberinde giden psikolojik depresyon ve uyarı eksikliğinin etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır⁶. Çalışmalar çoğunlukla mikronütrient eksikliklerinin etkilerini direk nöroanatomi veya nörotransmisyonadaki değişikliklere bağlamaya çalışmaktadır. Oysa ki mikronütrient eksiklikleri sonucu ortaya çıkan davranış değişiklikleri çocuğa verilen bakımın değişmesine de neden olabilir. Örneğin demir eksikliği olan bir bebek çok daha "mız-mız"

(wary) ise ve bakıcısı ile faydalı bir ilişkiye giremiyorsa bu ona sunulacak zengin çevreyi daha da kısıtlayacaktır. Bu durum fonksiyonel izolasyon olarak tanımlanmaktadır⁶.

Bu nedenle doğru ve yararlı beslenme için ne, ne kadar, ne zaman, nasıl, nerede ve kimin tarafından soruları cevaplanmalıdır. "Nasıl" sorusu ise hem hijyen hem de psikososyal açıdan cevaplanmalıdır.

Çocuğun gelişim özellikleri nedeni ile erken çocukluk dönemi bebeklik (0-1 yaş), ve erken çocukluk (1-4 yaş), olarak ele alınacaktır. Gelişim süreci devam etmekle birlikte okul çağı (5-10 yaş), ve adolesan dönemi (11-21 yaş), bu yazının kapsamı dışındadır.

Erken çocukluk döneminde gelişim ve beslenme özellikleri

Bebeklik dönemi

Bebeklik döneminde çocuğun "kendisi" (self) ile ilgili iki önemli alan vardır; mizacı ve uyku/beslenme ve duyu düzenlemesini gerçekleştirir⁷. Bebeğin kendi düzenini oluşturması da ilk yıl için önemli bir gelişim basamağıdır. İlk yılda beslenme, uyku düzeni ve duyguların düzenlenmesi (özellikle sıkıntılı durumlarda verilen reaksiyonları) için bebeğin ve ailenin desteklenmesi gerekir⁷.

Bu dönemde beslenme çocuklar için bakım ile aynı anlamı taşır. Etkili bir besleme her yaşta çocuğun hem büyümesini hem de gelişimini destekler. Gelişimin desteklenmesi sadece doğru besinlerin, santral sinir sisteminin gereksinimi olan besinlerin tüketilmesi yolu ile değil, aynı zamanda beslenme zamanlarındaki doğru ve etkili bir iletişim ile mümkündür. Beslenme sorunlarında da diğer alanlarda olduğu gibi sorun ne kadar erken dönemde başlarsa sorunun çocuğun ilerideki duygusal, sosyal ve fiziksel gelişimine etkileri de o kadar fazla olacaktır⁷.

İlk altı ayda besleme ilişkileri bebeğin kendini düzenlemesi ve bağlanmanın sağlanmasında yardımcı olur. Beslenme zamanları anne/baba-bebek ilişkisinin geliştirilmesi için çok değerli fırsatlardır. Yaşamın ilk yılında önerilen beslenme ilk altı ay için sadece emzirme, altıncı aydan sonra ise emzirmeyle birlikte mutlaka ek besinlerin verilmesidir⁸.

Emzirme, bebeğin anne sütünü ve dolayısıyla onun sağladığı tüm yararları (büyüme, immünite, gelişme gibi) elde etmesinin yanı sıra

bebeğin düzeninin oluşması ve gerekli uyarıları da alması için gerekli ortamı sağlar. Emzirme sırasında anne ve bebek fizyolojik ve davranışsal olarak beraber çalışır. Bebeğin annenin kucağında olması fiziksel temas sağlayarak bebeğin güvenli hissetmesini sağlar. Annenin kalp atımları ve solunumu bebeğin emme, yutma ve solunum ritmini düzenler. Bebeklerin net görüş uzaklığı 19-20 cm'dir. Dolayısıyla bebek emzirme sırasında en iyi annenin yüzünü görür, bebek ve anne arasında göz teması oluşur. Annenin bu arada konuşması da bebeğe ayrı bir uyarı olacaktır. Bununla birlikte emzirme sırasında verilecek uyarının çocuğun beslenmeye olan dikkatini dağıtacak kadar çok olmaması önerilir. Emzirilerek beslenemedikleri bazı durumlarda bebeklerin ilk altı ayda mama ile beslenmesi sırasında da bebek mutlaka kucağa alınarak beslenmeli, böylece yukarıda söz edilen fırsatlardan yararlanmasını sağlanmalıdır. Bebeğin tokluk hissi saygı ile karşılanmalıdır. Daha fazla emmek istemeyen bir bebek zorlanmamalıdır. Bu daha sonraki dönemlerde de bebeğin beslenme düzenini oluşturması açısından önemlidir. Beslenme zamanları aynı zamanda bebeğin uyku ritmini de etkileyecektir. Hafif hastalıklarında (üst solunum yolu enfeksiyonları, ishal gibi) bebek beslenmeye devam edilmelidir. Bebeklerin ağlamaları anne/baba tarafından dikkatle ele alınmalı, açlık ağlamaları ile diğer ağlama nedenleri birbirinden ayrılmalıdır. Anne bebeğin ipuçlarını iyi değerlendirmeli ve bebek ağlamadan açlık belirtilerine göre bebeği emzirmeye başlamalıdır^{8,9}. Sağlıklı bebeklerde katı beslenme düzenlemeleri yapılmamalı, bebek acıktıkça beslenmelidir. Yeterli kilo almayan bebekler altta yatan bebeğe ait nedenler ve emzirme (beslenme) sorunları açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca anneler emzirme deneyimleri açısından sorgulanmalı emzirmenin gözlenmesi ve muayenesi yapılmalıdır¹⁰.

Beslenme düzeninin oluşturulmasında ikinci önemli basamağı ek besinlerin verilmesi (complementary feeding - ek besinlere geçiş, weaning ifadesi yerine complementary feeding tercih edilmektedir; böylece ek besinlerle birlikte anne sütüne devam edildiği vurgulanmaktadır) oluşturmaktadır. Ek besinler verilirken çocuğun biyolojik ihtiyaçları ve besinlerin hijyeni kadar bu sıradaki anne-bebek ilişkisi de bu dönemin ve çocuğun yaşamının ilerideki yıllarını etkileyecektir. Altıncı aylarından sonra (6-36 ay)

bebekler ayrılma ve bireyselleşme sürecine girerler. Bu dönem aynı zamanda ek besinlerin verilmeye başladığı dönemidir⁹.

Ek besinlere altıncı ayda başlanması ve bunların yanında iki yaşına kadar emzirilmesi çocuğun hem fiziksel hem de gelişimsel sağlığı açısından olumlu katkı sağlamaktadır¹¹⁻¹³.

Ek besin verirken

Besinlerin temizliği önemlidir. Bu amaçla hem bebeğin hem de annenin yemekten önce ellerinin yıkanması, hazırlanan gıdaların kısa sürede tüketilmesi ve tüketilmeyen kısmın güvenli olarak saklanması, temiz tabak-çatal-kaşık-bardak kullanılması ve biberon kullanmaktan kaçınılması gerekmektedir^{9,14}.

Ek besin olarak verilecek besinin miktarı ve öğün sayısı da çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Bebeklerin mide kapasitesi 200 ml kadardır¹⁴. Başlangıçta 6-8 aylık bebeklere 2-3 ana, 1-2 ara öğün verilirken, dokuzuncu aydan sonra 3-4 ana, 1-2 ara öğün uygundur⁹.

Besinlerin kıvamı da giderek artmalıdır. Bebeğe yaşına uygun olmayan kıvamda besin sunulması ya beslenme yetersizliğine ya da obesiteye neden olabilir. Bebekler 6-8 aylıkken besinlerin püre şeklinde verilmesi uygunken, sekizinci aydan itibaren bebeklerin eline yiyecekler verilebilir. Her ne kadar püre şeklindeki gıdaların yedirilmesi daha kolay olsa da partiküllü katı besinlerin verilmesinin onuncu aydan daha geç kalması ileride de beslenme sorunlarına zemin hazırlayacaktır¹⁵. Onikinci aydan itibaren bebek aile sofrasından beslenebilir⁹.

Altıncı aydan sonra anne sütü tek başına bebeğin, özellikle demir, çinko, vitamin A ve enerji ihtiyacını karşılayamaz¹⁴. Bebeklerin mide kapasitelerinin de küçük olduğu göz önünde alındığında bebeklere verilecek ek besinlerin besleyici değeri de yüksek olmalıdır. Bu nedenle ilk alıştırma döneminden sonra bebeklere farklı besin gruplarını içeren karışım besinlerin (sebze çorbası, dolma gibi) verilmesi yararlıdır. Bebek ve çocuk beslenmesinin önemli bir parçası yağlardır. Anne sütünün yağ içeriği pek çok besinden daha yüksektir. Genel olarak günlük enerjinin %30-45'inin yağlardan karşılanması ile yeterli esansiyel yağ asitleri alınabileceği gibi obesite riski de önlenmiş olacaktır¹⁶. Kullanılacak yağın doymamış yağ asitlerinden zengin sıvı yağ olması önerilmektedir. Her gün et, tavuk, balık ve

yumurta tüketilmeye çalışılmalıdır. Yine A vitamininden zengin sebze ve meyve tüketimi de günlük olmalıdır⁹. Bebeğin anne sütüne devam etmesi önerilen bu dönemde inek sütü yerine fermente ürünleri (peynir, yoğurt) tüketmesi de hem enfeksiyon riskini azaltacak hem de kalsiyum ihtiyacını karşılayacaktır¹⁷. Tüm bu ihtiyaçların doğal besinler yoluyla karşılanmasında zorluk olması halinde vitamin-mineral desteğinden yararlanılmalıdır (demir, çinko, A ve D vitamini). Bebek ve çocukların aşırı meyve suyu ve süt tüketmeleri önlenmelidir⁹.

Psikososyal açıdan ise bu dönemde beslenme sırasında aileye önerilebilecek çocuğun gelişimini destekleyecek yaklaşımlar şöyle sıralanabilir^{18,19}:

- Bebeği dik ve yüzü karşıya bakacak şekilde oturtun.
- Bebeğin karşısında oturun ve göz teması kurun.
- Bebeği beslemeden önce yiyeceğe ilgi göstermesini bekleyin.
- Bebeği önce istediği zamanlarda besleyin, fakat daha sonra belli bir programa oturtun.
- İlgili olun (küçük bebeklere yedirin, daha büyüklerin yanında olun), fakat aşırı ısrarcı olmayın.
- Onunla yumuşak ve destekleyici bir ses tonu ile konuşun.
- Bebek ilgisini çabuk kaybediyorsa, konuşma, davranışlar ve çevre ile onu aşırı uyarmayın.
- Bebeğin yiyeceklere dokunmasına ve kendi kendini beslemesine izin verin.
- Yeme hızını bebeğin belirlemesine izin verin
- Bebeğin yiyecek seçimine saygı gösterin; bebek bir besini red ederse, bunun yerine geçebilecek diğer besinleri deneyin veya aynı besini daha farklı lezzet, içerik veya şekilde sunun.
- Bebeğin istediği kadar yemesine ve doyduğu zaman yemeği bırakmasına izin verin
- Beslenme öğünlerinin aynı zamanda öğrenme ve sevgi öğünleri de olduğunu hatırlayın

Altıncı ayından sonra bebeğini etkili bir şekilde besleyen anne, çocuğunun gelişim belirtilerine göre besleme yöntemleri seçer, yaşına uygun önerilen besinleri uygun şekilde hazırlar, çocuğun beslemeyi yönetmesine gerçekçi şekilde fırsat tanır; besleme ile ilgili, fakat ısrarcı değildir. Bebekler en iyi hem kontrol edebildikleri hem de desteklendikleri ortamlarda beslenirler.

Bir yaşından sonra anne/baba hem beslenme zamanları hem de içerik yönünden sınırlar koyabilirler. Çocukların besin tüketimi günden güne değişiklik gösterebilir. Önemli olan çocuğun bir haftalık tüketiminin dengeli ve büyümesinin yeterli olmasıdır.

Beslenme sorunları her toplumda oldukça yaygındır. Çocuklarda beslenme ve büyüme ile ilgili sorunlar temel olarak üç nedenden kaynaklanır: tıbbi veya fiziksel nedenler, uygun olmayan besin seçimi ve uygun olmayan beslenme dinamikleri. Bunun için çocukların her üç neden açısından değerlendirilmesi uygun olur.

Erken çocukluk dönemi

Bu dönemde de anne/babalar sağlıklı gelişimin en önemli kolaylaştırıcıları olmaya devam etmektedirler. Bu dönemde aileler çocuklarına düzenli uyku ve yemek alışkanlıkları kazandırma, tuvalet eğitimi verme ve duygularına hükmetmeyi öğretmenin yollarını aramaktadırlar. Benlik saygısının gelişimi olumlu ve kabul edilir deneyimlerle gelişmeye daha yavaş olarak devam etmektedir. Benlik saygısı, değerli hissetmek, sevmek ve kabul edilmek çocuğun ilerideki okul başarısı, davranışları ve mutluluğu için kritik rol oynar. Önce aile içinde başlayan sosyalleşme, daha sonra arkadaşlar ve ev dışı çevre ile devam edecektir. Bu dönemde (bir yaşından dört yaşına kadar) çocuk, gelişimin her alanında önemli ilerlemeler gösterecektir. Yürüme bir yaşında aşılması gereken bir basamak iken, dört yaşında keşfetmenin ve artan bağımsızlığın bir aracıdır. Çocuk bir yaşında sadece bazı ses ve mimikleri taklit ederken dört yaşında dilinin tüm karmaşık kuralları ile düşünce ve duygularını ifade etmektedir. Bir yaşında çocuk gördüğünü, duyduğunu öğrenirken dört yaşında semboller ile düşünüp, fantaziler oluşturmaktadır. Bir yaşında kendisini henüz yeni yeni bir birey olarak algılayan, dört yaşında kendi başına bir birey olarak aile dışında ilişkiler aramaktadır⁷.

Erken çocukluk döneminde de çocukların sağlıklı ve düzenli bir beslenmeye gereksinimleri vardır. Çocuğun her öğünde sofrada en az on dakika oturması özendirilmeli ve çocuğun kendi kendine yemesine izin verilmelidir. Çocuklar için ayrı beslenme oturumlarından kaçınılmalı, erişkin ve çocuk beraber yemeye özendirilmelidir. Besinlerin seçimi ve hazırlanması aşamasında da çocuğun yer alması desteklenmelidir. Çocuğun tabağına az miktarlarda yemek konmalı çocuk

isterse tekrar verilmelidir. Anne/babalar yemek zamanında yoğun olarak duygularını ifade etmemeli, belirli miktar ve besinlerde ısrar etmemeli ve şikayetler üzerine ayrı yeme oturumları yapmamalıdır. Aileler özellikle çocuğun sağlığı ile ilgili sorunlar olduğunda veya ailede başka yeme sorunları olduğunda çocuğun yemesi hakkında daha fazla endişelenmektedirler. Çocuk ve aile bu yönden de ele alınmalıdır⁷.

Kısaca yaşamın ilk yıllarındaki beslenme özelliklerine değindikten sonra yazının bundan sonraki bölümünde çeşitli besinlerin beyin gelişimi üzerindeki etkisinden bahsedilecektir.

Anne sütü

Anne sütü ile beslenen bebeklerin nörogelişimsel sonuçları daha iyi olmaktadır. Fakat bu sonucun beslenme, çevre veya genetik faktörlerin mi bir sonucu olduğu ya da bunların etkileşimi ile mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerde kontrollü bir çalışma yapmak etik olarak mümkün olmadığı için, gözlemsel çalışmalarda da bazı metodolojik sorunlar aşılammamaktadır. Öte yandan beyin ve retina da çok miktarda bulunan başta dokozaheksaenoik asit (DHA) olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin (polyunsaturated fatty acids, PUFA) anne sütünde bulunması ve ticari mamalarda bulunmaması da besinsel bir katkıyı işaret etmektedir¹³.

Henüz uzun zincirli yağ asitlerinin beyin ve retinada fonksiyonu araştırma aşamasındadır. Bebekler mamalarda DHA ve araşidonik asit (AA) bulunmasa bir bunları α -linolenik asit (ALA) ve linoleik asitten sentezleyebilir. Öte yandan bu sentez DHA yapımını yavaşlatmaktadır. Bu özellikle, santral sinir sisteminde DHA depolanmasının çok hızlı olduğu dönemlerde sorun olabilir. Beyinde DHA depolanması en fazla gebeliğin son trimesterinde olmakta ve bu dönemde plasenta bebeğe DHA sağlamaktadır. Bu nedenle diyetdeki DHA özellikle prematüre bebekleri daha çok etkilemekle birlikte zamanında doğmuş bebeklerde etkilenmektedir²⁰. DHA'nın çok bulunduğu diğer bir organ da retinadaki fotoreseptör membranlarıdır. Bu membranlar gebeliğin son trimesteri ile doğumdan sonraki ilk 4-6 ayda çok hızlı bir olgunlaşma gösterirler¹³.

Nörogelişimsel sonuçlar beslenme dışında da çeşitli faktörlerden etkilenirler. Bu faktörler bebeğin beslenme şeklinin saptanmasında da etkili olabilmektedir. Bunların başlıcaları anne/

babanın zeka düzeyi, eğitimi, sosyoekonomik düzey, anne yaşı, ev ortamı, anne-bebek bağlanması, maternal stres ve depresyon, doğum sırası, yenidoğan döneminde yaşanan sorunlar, doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, gebelik yaşı, anormal nörolojik muayene ve görüntüleme sonuçları, bronkopulmoner displazi, menenjit veya sepsis gibi sıralanabilir¹³. Bunlara daha başka faktörler de eklenebilir. Genellikle yaşı ileri, daha iyi eğitilmiş ve gelir düzeyi yüksek anneler emzirmeyi tercih etmektedir. Bu özellikler zaten beyin gelişimini de olumlu etkilemektedir. Bunlardan başka emziren anneler daha az sigara içmekte, daha uyarıcı ev ortamları sunmakta ve daha sağlıklı yaşam şekilleri sürmektedirler (meyve-sebze tüketimi, dişçi ziyareti gibi). Öte yandan emzirme sırasındaki anne-bebek ilişkisi ve emzirme sırasında salgılanan hormonlar da annelik davranışını (sakin, destekleyici) etkilemektedir²¹.

Anne sütü ağırlıklı ve mama ağırlıklı beslenen zamanında ve prematüre bebeklerin gelişimlerinin karşılaştırdığı çalışmaların meta-analizi, çeşitli karıştırıcı faktörler de göz önünde bulundurulduğunda anne sütü ağırlıklı beslenen bebeklerin kognitif gelişim skorlarının 3.2 puan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılık erken dönemlerde olduğu gibi daha ileriki yaşlarda da korunmuştur. Prematüre bebeklerin anne sütü ile beslenmesi aradaki skor farkının 5.18 yaparken, zamanında doğan bebeklerde bu fark 2.66 bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar da zamanında doğan bebeklerde annenin eğitimi, zeka düzeyi, ev ortamı ve sosyoekonomik düzey gibi faktörler de göz önünde bulundurulduğunda anne sütü ile beslenmenin zeka üzerindeki etkisinin beklenenden daha az olduğunu desteklemektedir. Ancak bu etkinin düşük sosyoekonomik düzey gruplarda nasıl olduğunun daha ayrıntılı araştırılması gerekir²².

Prematüre bebekleri ayrı olarak ele almak uygun olacaktır. İngiltere’de yapılan çalışmalarda anne sütü alan prematürelerin zeka puanının yaklaşık sekiz puan daha fazla olduğu ve bu etkinin annenin eğitimi ve sosyoekonomik durumuna göre düzeltildikten sonra da devam ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalarda göz önünde bulundurulmamış pek çok prematürel komplikasyonu ve çevresel faktör vardır. Bu konu ile ilgili de ek çalışmalar gereklidir. Her ne kadar zamanında doğan bebeklerde emzirmenin zeka üzerindeki etkisi

kişisel olarak az olsa da bunun toplumsal sonuçları önemli olabilir. Prematürelerde ise zaten pek çok risk olması nedeni ile elde edilecek kazanımların çocuğun tüm eğitimi ve yaşamı açısından önemi daha büyüktür²³.

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)

Santral sinir sisteminin yapısal maddesinin %50-60’ını lipidler oluşturur. Bunlar özellikle hücre membranı ve myelin yapısında bulunmaktadır. Beyin büyümesi sırasındaki lipid artışının önemli bir kısmını fetus ve bebekte sentezlenebilen kolesterol gibi lipidler oluşturmaktadır. Ek olarak hızlı perinatal beyin büyümesi ve ilk aylardaki yaygın sinaptogenez çok miktarda özellikle doymamış uzun zincirli essansiyel yağ asiti, PUFA, DHA ve AA gerektirir^{24,25}. Hayvan deneylerinde DHA ve araşidonik asidin fetal fare beyin kültürlerine eklenmesi sinapsların sayı, çeşitlilik ve kompleksitesini artırmaktadır²⁶. Hücre büyümesi ve sinaptogenezin yanı sıra uzun zincirli PUFA ve bundan oluşan eikozanoidler nöral hücre apoptozisini de etkilemektedir²⁷. Annenin diyeti, materno-fetal plasental transfer ile bebeğe geçen uzun zincirli PUFA miktarında rol oynamaktadır. Öte yandan emziren annenin diyetindeki değişiklikler de anne sütünde bulunan uzun zincirli PUFA miktarını değiştirmektedir²⁰. Her ne kadar bebekler esansiyel yağ asitlerinden uzun zincirli PUFA sentezleyebilirse de sentez hızı düşüktür ve yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerin beyin ve kan uzun zincirli PUFA düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{28,29}.

DHA ve AA’nın anne sütünde bulunması ve mamalarda bulunmaması ve anne sütü ile beslenen bebeklerin gelişimlerinin daha iyi olması, beyin ve retinada önemli miktarda bulunması, bunların gelişimden sorumlu olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle DHA ve AA katılmış ve katılmamış mama ile beslenen bebeklerin gelişimi karşılaştırılmıştır. Yaşamın ilk yıllarında görme ve Bayley skorlarının daha iyi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte daha uzun süreli izlemlerde bu etkinin ortadan kalktığı görülmüştür³⁰⁻³². Umbikal kord PUFA düzeyi ile yedi yaştaki zihinsel gelişim arasında bir ilişki gösterilememiştir³². PUFA’nın anne sütünün avantajlarından sadece bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anne sütündeki PUFA düzeyleri de meme tarafından değil annenin diyeti ve annenin veya bebeğin desatürez ve elongaz aktivitesi ile düzenlenmektedir. Öte

yandan teorik olarak ön görülen ve yapılan bazı çalışmalarda belirtilen oksidan zedelenmede artış ile giden nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve retrolental fibroplazi gibi yan etkileri, saptamak amacıyla yapılmış yaklaşık 500 çocuğun katıldığı bir çalışmada ve supleme mamalar ile artmış bir yan etki gösterilememiştir³³. Bununla birlikte bu çalışmalar hasta ve bronkopulmoner displazisi olan çocuklar üzerinde yapılmamıştır. Sonuç olarak anne sütünde bulunup diğer mamalarda bulunmamasına ve beyinin en az %50'sini oluşturmaya karşın yapılan çalışmalar özellikle bir yaşından sonraki gelişim basamakları üzerine DHA/AA düzeyleri ve suplementasyonunun faydasını göstermek konusunda yetersizdir.

Demir

Dünya çocuklarının %25'inde demir eksikliği anemisi vardır⁶. Beyinde demir alımı mikro damarların endotelial yüzeylerindeki transferin reseptörleri ile olmaktadır. Bu alım, hızlı beyin büyümesi ve miyelogenezisin doruğa ulaştığı dönemlerde artmaktadır ve hayat boyu da sürmektedir³⁴. Beyindeki demir dağılımının manyetik rezonans ile incelenmesi en yüksek konsantrasyonların globus pallidus, kaudat nukleus, putamen ve substansiya nigra'da olduğunu, öte yandan korteks ve serebellumda içeriğin daha az olduğunu göstermiştir. Demir, dopamin, serotonin, katekolamin ve muhtemelen γ -aminobutirik asit sentezi ile birlikte myelin oluşumundan sorumlu pek çok hücrel ve metabolik fonksiyon için gerekli bir kofaktördür³⁵. Dopamin temizlenmesinin ise dikkat, algı, hafıza, motivasyon ve motor kontrol üzerinde etkisi vardır³⁶. Myelinizasyondaki gecikme veya D2 dopamin reseptörlerindeki değişiklik motor gecikmeyi de açıklayabilir³⁷. Öte yandan antioksidan koruma/oksidatif zedelenme göz önünde bulundurulacak olursa bebeklerde fazla demir de oksidatif zedelenmeyi artırarak beyin gelişimi için risk oluşturacaktır³⁸. Hayvan deneyleri yaşamın erken döneminde demirden yoksun olan sıçanlarda total beyin miktarının %27 azaldığını ve daha sonra verilen demir tedavisine de dirençli olduğunu göstermiştir³⁹. Devam eden demir eksikliği sıçanlarda kalıcı davranış ve öğrenme bozukluklarına neden olmaktadır. Bu bulgular erken beyin gelişimi sırasında kritik fazlarda normal beyin demir düzeylerinin, normal gelişme, fonksiyon ve davranış için hayatı olduğu hipotezini desteklemektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda

da demir eksikliğinden kaynaklanan aneminin dikkat bozukluğu, Bayley test skorlarında düşüklük, IQ düşüklüğü, algı ve duyuşsal davranış bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir⁴⁰⁻⁴². Hemoglobindeki bir birim azalma hafif-orta mental retardasyon riskini 1.28 kat artırmaktadır⁴³. Bu çocuklar tedavi edilseler bile on yıl sonra dahi skorları düşük bulunmaktadır; fakat bu vakaların ev içi çevresi de tam olarak bilinmemektedir⁴⁴. Anemi olmaksızın sadece demir eksikliği olmasının da çocukların okul başarısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir⁴⁴. Öte yandan demir eksikliği anemisi olan çocuklar daha "mız-mız" (wary) olarak tanımlanmakta, bu da bakıcı-çocuk ilişkisini bozarak gerekli uyarıların verilmesini engelleyebilmektedir. Davranışlardaki bu değişikliğin de anemi düzeltildikten sonra dahi çocuğun ileriki yaşamında devam ettiği gözlenmiştir^{45,46}. Bu bilgiler bize aynı zamanda gelişimin değerlendirilmesinde zeka testlerinin yetersiz kalabileceğini; ve yine bir faktörün eksikliğini tartışır ve tedavi ederken, buna bağlı gelişebilecek davranış değişikliği ve ev içi ortamın önemini vurgulamaktadır. Koruyucu olarak verilen demirin gelişim üzerindeki etkisi ile ilgili olarak da farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda Bayley skorlarında ve çocuğun davranışlarında olumlu etki saptanırken⁴⁷⁻⁵⁰, bazı çalışmalarda profilaktik demirin etkisi gösterilememiştir⁵¹⁻⁵³. Sonuç olarak bebek ve çocuklarda çok yaygın olması nedeni ile demir eksikliği anemisinin önlenmesi için uygun beslenme önerileri ile birlikte gerekli suplementasyonların yapılması gereklidir.

İyot

İyot eksikliği halen tüm dünyada en önemli genetik olmayan doğumsal nörolojik beslenme, kretinizm ve ağır mental retardasyon nedenidir. 1971'de Papua Yeni Gine'de iyotlu yağ ile kretinizmin önlendiğinin gösterilmesinden sonra iyot eksikliği ve fetal beyin gelişimi arasındaki ilişki gündeme gelmiş ve bunun için üç mekanizma öne sürülmüştür; maternal hipotiroidi, fetal hipotiroidi ve elemental iyot eksikliğinin fetal beyin gelişimi üzerindeki doğrudan etkisi⁵⁴. Hayvan çalışmaları beyindeki gelişimsel etkinin hem maternal hem de fetal hipotiroidi sonucu olduğunu desteklemektedir. Özellikle gebeliğin erken dönemlerindeki etkinin esas olarak maternal hipotiroididen kaynaklandığı vurgulanmaktadır⁵⁵.

Tiroid hormonları dendritik ve aksonal büyüme, sinaptogenez, nöronal migrasyon, miyelinizasyon ve beyin differansiasyonundan sorumludur⁵⁶.

Hipotiroid sıçanların beyinlerinde nöropil gelişiminde gecikme, periferik ve santral aksonal nöronal yapılarda küçüklük, sinaptogenez bozukluğu, myelinizasyonda azalma, belli enzimlerin ekspresyonunda gecikme saptanmıştır. Bunlar özellikle serebral korteks, vizüel ve oditer korteks, hipokampus ve serebellumda saptanmıştır⁵⁷⁻⁶⁰. Tiroid hormon eksikliği serebellumda granül hücrelerinin eksternal tabakadan internal tabakaya migrasyonlarında ve proliferasyonlarında gecikmeye neden olmaktadır^{61,62}. Gelişmekte olan rat beyinlerindeki tiroid hormon eksikliğinin etkileri belirli bir zamana ve dereceye kadar geri dönüşümlü olabilmektedir. Bu da beyin gelişiminde tiroid hormonlarının etkilediği duyarlı bir dönem olduğu sonucuna ortaya çıkarmaktadır⁵⁶.

Annenin bebeğe geçen tiroid hormonlarının önemi ve maternal tiroksinin fetusun henüz tiroid hormonu salgılamadığı erken dönemdeki beyin gelişimi açısından gerekliliği gün geçtikçe önem kazanmaktadır. İyot eksikliğinin ciddiyeti ve geri dönüşümsüz beyin zedelenmesi oluşturma potansiyeli, sadece iyot eksikliğinin ciddiyeti ile değil, aynı zamanda da kişinin hayatının hangi döneminde karşılaştığı ile de ilgilidir. Çok ciddi iyot eksikliği bölgelerinde görülen ve işitme konuşma sorunları, mental ve motor gerilik ile giden kretinizm annenin iyot eksikliği nedeni ile gebeliği sırasında dolaşımdaki tiroksin düzeylerini artıramamasından kaynaklanmaktadır⁵⁶. Son zamanlarda yapılan çalışmalar maternal hipotiroidizminin sadece kretinizm ile sonuçlanmadığını, kretinizm dışı mental ve psikomotor geriliğe de yol açtığını ortaya koymaktadır⁶³. Kretinizm sadece ciddi iyot eksikliği bölgelerinde görülürken, hafif ve orta eksiklik bölgelerinde toplumun tümü mental olarak etkilenmektedir⁶³. Batı ülkelerinde bile maternal hipotiroidizme bağlı nörolojik gelişim sorunlarının konjenital hipotiroididen 150-200 kat daha sık olduğu düşünülmektedir⁶⁴. Bunun önlenmesi ise annenin hipotiroidizminin ikinci trimester sonundan önce önlenmesi ile mümkündür. Konjenital hipotiroidide de olduğu gibi T4 düzeylerinin son trimester veya erken postnatal dönemde düzeltilmesi, maternal hipotiroidizme bağlı etkilerin düzeltilmesinde yeterli olmamaktadır. Bunun nedeni eksikliğin kalıcı etkilerinin ikinci trimester sonunda oluşmasıdır. Burada hipotiroidizmi ile belirtilen annenin klinik ve subklinik hipotiroidisi bile olmaksızın T4 veya sT4 düzeylerinin iyot alımı yeterli gebe kadınların değerinden düşük olmasıdır⁶⁴. İyot eksikliğinin olmadığı kabul edilen

Hollandada yapılan bir çalışmada bebeğin gelişim indekslerinin annenin birinci trimesterdeki sT4 düzeyi ile korele olduğu ve TSH ile korelasyonunun olmadığı görülmüştür. Birinci trimesterde sT4 değeri on persentilin altında olan her iki kadından birinin çocuğunun gelişimsel indeksinin ortalamasının bir standart sapmasının altında olduğu saptanmıştır⁶⁵.

Klinik olarak hipotiroidisi olmayan, fakat iyot eksikliği oluşturulmuş annelerde yapılan bir hayvan çalışmasında yavruların somatosensori korteksleri ve hipokampusteki migrasyon ve hücre yapısı incelenmiştir. Buna göre önemli bir çoğunluğu nöron olan bu hücre popülasyonunun yavruların yaşlarına göre aberan ve uygun olmayan yerleşimde olduğu saptanmıştır. Bunun dışında somatosensori korteks ve hipokampusta hücre tabakalarının bulandığı ve korteks yapısında bozulmalar olduğu görülmüştür. Buna göre araştırmacılar konjenital hipotiroidiye göre çok daha yaygın olduğunu belirttikleri maternal hipotiroidizminin erken gebelik döneminde annelerde sT4 bakılarak taranması ve hafif düzeyde bir eksiklik olsa bile erken dönem iyot suplementasyonunun yapılmasını önermektedirler⁵⁶.

Günümüzde iyot eksikliğine bağlı hastalıklar "iyot eksikliği bozuklukları" adı altında toplanmaktadır. Bunlar beyin zedelenmesinden hipotiroidiye kadar değişen bir spektrumda olan beyin fonksiyonlarında bozulma ile kendini göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında iyot eksikliği toplumlarında diğer benzer, fakat eksikliğin olmadığı toplumlara göre ortalama zeka puanlarında 13.5 fark olduğu belirtilmiştir⁶⁶. Günümüzde iyot eksikliği Dünya Sağlık Örgütü tarafından en yaygın önlenilebilir beyin zedelenmesi nedeni olarak kabul edilmektedir. Dünya çocuklarının yaklaşık %30'u iyot eksikliği bölgesinde yaşamaktadır ve dünyada en az 30 milyon kişinin bu durumda olduğu bildirilmektedir⁶. İyot eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda konsepsiyonda veya öncesinde yapılacak iyot suplementasyonu nörolojik zedelenmeyi engellerken, ikinci veya üçüncü trimesterde yapılan suplementasyonun etkisi kısıtlı olmaktadır. İyotlu tuzun gelişmekte olan ülkelerde de kullanımı ile 12 milyon çocuğun korunduğu da belirtilmektedir^{67,68}.

Çinko

Literatürde çinkonun santral sinir sistemi üzerinde etkisi 1940 yıllarından itibaren tartışılmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda çinkonun, santral sinir sistemi gelişimi ve fonksiyonları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

In vitro çalışmalarda, insan beyinde gri cevher ve hipokampusun çinkodan zengin olduğu 1968 de Hu ve Friede⁷⁰ tarafından gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda; çinkonun özellikle hipokampusta sinaptik cevabı etkilediği ortaya konmuştur. In vitro çalışmalarda; çinkonun, insan ve hayvan beyinde, özellikle hipokampus, serebral korteks, serebellum ve frontal bölgede tutulduğu gösterilmiştir. Çinkonun beyinde yapısal, düzenleyici ve katalitik pek çok proteinin yapısında kritik rol üstlendiği bilinmektedir. Çinkonun, beyinde yağ asidi metabolizması ve eksitator amino asit cevabında rol aldığı, tiroid hormonlarının, santral sinir sistemine transportu ve reseptör cevabını etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır^{70,71}.

Hayvan çalışmalarında çinko eksikliğinin nörolojik ve davranışsal etkileri incelenmiştir. Gebelik döneminde, annedeki çinko eksikliğinin bebeğin, prenatal ve postnatal davranışlarına etkisi olduğu primatlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir⁷².

Orta ve ağır derecede çinko eksikliğinin etkileri sıçan ve şempanzelerde araştırılmış; çinko eksikliğinin büyümeyi etkilemeden önce, davranış ve nöropsikolojik performansı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ergen maymunlarda, orta ve ağır derece çinko eksikliğinin 3-4 hafta sonunda, bellek, dikkat bozukluğu ve davranış değişikliğine neden olduğu saptanmıştır⁷³.

Hayvanlarda ciddi çinko eksikliğinde, organogenez sırasında beyin DNA konsantrasyonunun azaldığı ve malformasyonların görüldüğü yönünde pek çok çalışma bulunmaktadır. Çinkonun nöronal gelişim, sinaptogenez ve sinaptik iletimde rol aldığı bilinmektedir⁷¹. İnsanlarda da, annelerde çinko eksikliği olduğunda beyin malformasyonlarının arttığı, ülkemizde Çavdar ve arkadaşlarının⁷⁴ yaptığı, vaka-kontrol çalışmalarında da gösterilmiştir.

Gebelik döneminde annenin çinko düzeyinin, fetal gelişim, doğum ağırlığı, doğum komplikasyonlarını etkilediği 30 yıl önce gösterilmiştir. Meadows ve arkadaşları⁷⁵ 1981 yılında annelerde ve yenidoğanın lökositlerindeki düşük çinko konsantrasyonuna, fetal büyüme geriliğinin eşlik ettiğini göstermişlerdir. Cherry ve arkadaşları⁷⁶, 1989 yılında, düşük sosyoekonomik düzeyde, çift kör plasebo kontrollü çalışmasında, gebelik döneminde çinko verilmesinin, prematür doğumları azalttığını göstermişlerdir. Goldenberg ve arkadaşları⁷⁷ 1995'de, düşük sosyoekonomik düzeyde, gebelik

döneminde çinko verilmesinin, daha yüksek doğum ağırlığı ve bebeklerde daha büyük baş çevresi ölçümü ile sonuçlandığını göstermişlerdir.

Thatcher ve arkadaşları⁷⁸ 1984 yılında, çinko eksikliğinde (saç çinkosu) EEG'de özellikle frontal bölgede aktivite değişiklikleri, okuma performansında bozulma olduğunu göstermişlerdir. Wachs ve arkadaşları⁷⁹ 1995 yılında, Mısır'da preadolesan dönemde çinkodan zengin hayvansal besinlerle beslenmenin davranışları etkilediğini göstermişlerdir.

Çinkonun santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin gözlenmesi, çinko eksikliğinin, vaka-kontrol çalışmalarında büyüme ve gelişme bozukluğuna eşlik ettiğinin gösterilmesinden sonra, insanlarda, risk gruplarına çinko suplementasyonu verilerek, kognitif gelişimi araştıran kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda çinko suplementasyonunun bebeklerde motor aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir^{80,81}. Öte yandan bebeklerin kognitif fonksiyonlarında bir farklılık gösterilememiştir⁸²⁻⁸⁴. Aksine Bangladeş de yakında yapılmış iki çalışmada kognitif skorlar suplementasyon yapılan bebeklerde daha düşük bulunmuştur^{85,86}. Okul çağı çocuklarında yapılan çalışmalarda ise çinko suplementasyonunun okul başarısı ve nöropsikolojik performans artırdığı gösterilmiştir^{87,88}. Bu konu ile ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Selenyum

Selenyum eksikliğinin tiroid hormon sentezinde oluşturduğu bozukluk nedeni ile beyin gelişimini etkilemesinin dışında da etkileri vardır. Selenyumdan fakir diyet ile beslenen farelerin yavrularında da selenyum düzeyleri düşmektedir. Bununla birlikte selenyum eksikliği olan yavrularda beyin selenyum düzeyi karaciğer selenyum düzeyinden yüksek bulunurken, normal yavrularda karaciğer selenyum düzeyi on kat daha fazladır. Bu durum dokuya özgül selenyum metabolizmasının yenidoğan döneminden itibaren işlediğini göstermektedir. Yine bu yavruların yürüme hızları biraz daha geç olmuş ve değişik davranış şekilleri göstermişlerdir⁸⁹. In vitro yapılan bir çalışmada ise selenyumun nöral kök hücre gelişimi ve diferensiyasyonunda rol aldığı gösterilmiştir⁹⁰.

Potein-enerji malnütrisyonu

Akut durumda ağır vakalarda beyin potasyum düzeyi düşüklüğüne bağlı olarak apati ve huzursuzluk, uzun süreli bozuklukta ise beyin

büyüklüğü ve hücre sayısında azalma ve myelinizasyonunun bozulması ile kalıcı zedelenme ortaya çıkar⁹¹. Hayvan deneylerinde annesi tarafından az ve iyi beslenen yavrular ile annesi tarafından beslenmeyen, iyi beslenmiş ve az beslenmiş yavruların karşılaştırılması, iyi beslenenlerin annesi tarafından beslenmiş olsun ya da olmasın davranışsal ölçümlerinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Öte yandan anneleri tarafından beslenmeyen ve yetersiz beslenmiş yavruların davranış ölçümleri anneleri tarafından yetersiz beslenmiş yavrulardan daha kötü bulunmuştur⁹². Yine hayvan deneyleri beslenme bozukluğunun intrauterin dönemden itibaren başlamasının beyin gelişimini daha olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu etkilerin görülmesinin nedenleri ise hücre sayısının bir göstergesi olan DNA miktarında azalma ile ilgili olabilir⁹³. Her ne kadar kortikal nöronal hücre sayısında azalma olmasa da, glial hücre sayısı, kortikal dendritik dallanma ve sinaptik alanların uzunluk ve genişliğinde azalma saptanmıştır. Bu değişikliklerin bir kısmı iyi beslenme ile geri dönüşümlü olsa bile (glial hücre sayısı, sinaps/nöron oranı) bazıları geri dönmemektedir (hippokampal granül hücre sayısı)⁹⁴. Erken dönemdeki malnütrisyon nörotransmitter metabolizmasında da uzun süreli değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin strese olan cevabı düzenleyen β -adrenerjik reseptör sayısı azalmaktadır. Yine çalışmalar yetersiz beslenme dönemleri boyunca veya hemen sonrasında yavrulara yeterli çevresel uyarının verilmesinin sonraki davranışsal etkileri azalttığını göstermektedir⁹⁴.

Epidemiyolojik çalışmalar ağır-orta veya hafif malnütrisyonu olan veya bodur olanların performanslarının normal beslenmiş çocuklardan daha kötü olduğunu göstermektedir^{95,96}. Bu çalışmalarda sonucu etkileyebilecek pek çok karıştırıcı faktör (aile sosyokültürel düzeyi, yoksulluk, uyarı yetersizliği gibi) olabileceği de vurgulanmaktadır⁹⁴⁻⁹⁶. Çeşitli faktörlerin kontrol edildiği müdahale çalışmalarında da beslenme bozukluğu olmayan ve iyi uyarılmış ortamlarda büyüyen çocukların en iyi gelişim skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir⁹⁷. Tedavi girişimlerinin 18-24. aylarda yapılması sonuçların daha iyi olmasını sağlamaktadır. Gecikme durumunda ise iyileşme süresi uzamakta ve çevrenin de uyarıcı etkisi daha önemli olmaktadır⁹⁵. Çalışmalarda genellikle zeka ölçülmektedir, duygular, motor gelişme ve aktivite alanında çalışmalar daha azdır. Oysa fiziksel

büyüme, motor gelişim ve motor aktivite ve duygusal düzenleme özellikle yaşamın ilk yıllarında birbirinden bağımsız değildir. Bunların herhangi birinde oluşacak sorun çocuğun alacağı çevresel uyarıyı azaltarak gelişimini olumsuz etkileyebilir³⁷.

B vitamini

Temel kaynak hayvansal ürünler olduğu için bunları az tüketen annelerin sütlerinde ve az et yiyen bebekler vitamin B12 eksikliği için risk altındadır. Okul çağı çocuklarının üçte ikisinde eksiklik olabileceği tahmin edilmektedir⁹⁸. Vitamin B12 eksikliği şimdiye kadar daha çok yaşlı nüfusun emiliminin azalması sonucu ortaya çıkan bir sorunu olarak ele alınmaktaydı. Eksiklik bu grupta demans ve nörodavranışsal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Pernisiöz anemisi olan annelerin bebeklerinde yapılan çalışmalarda ise bu bebeklerin gelişim basamaklarında gerilik saptanmıştır⁶. Bunların dışındaki çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin kognitif fonksiyon üzerindeki etkileri ile ilgili sadece gözlemsel çalışmalar vardır. Bunlardan birinde makrobiyotik annelerin bebeklerinde motor ve dil gelişiminde gerilik saptanmış⁹⁹ ve bu çocuklar 12 yaşında iken, günlük vitamin B12 tüketimleri önerilen miktarlarda olmasına karşın çeşitli kognitif skorları daha düşük bulunmuştur¹⁰⁰. Guatemala'da okul çocuklarında yapılan bir çalışma da ise vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda algı, hafıza testlerinde reaksiyon zamanları daha uzun, akademik başarıları daha düşük ve daha çok dikkat ve davranış sorunları olduğu saptanmıştır^{101,102}. Bu gözlemsel çalışma sonuçlarının desteklendiği müdahale çalışmalarına gereksinim vardır. Bunun dışında Vitamin B1 eksikliğinde (beriberi) nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Piridoksin ise nörotransmitter olarak görev yapar¹⁰³.

Folik asit

Folik asit tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil, formimino) taşır ve bunlar serin metionin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır. DNA sentezinde rol oynar, homosisteinden metionin sentezi için de folata gereksinim vardır¹⁰³. Folat eksikliğinin erken dönemlerinde sadece homosistein düzeyleri artmıştır. Bu durum tromboembolik olaylara yatkınlığı artırır. Hızlı çoğalan hücreler folat eksikliğine duyarlıdır. Folat eksikliği, demir eksikliğinden sonra en sık anemi nedenidir. Anemi de yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon

yeteneğinde azalma, huzursuzluk ve baş ağrısı gibi semptomlara yol açarak çocuğun çevre ile iletişimini etkileyecektir¹⁰⁴. Bunun dışında perikonsepsiyonel dönemde verilen folik asit suplementasyonu ile nöral tüp defektlerinin %70 azaldığı bildirilmektedir. Bunun hangi etki ile olduğu kesin olarak açıklanamamıştır¹⁰³.

A vitamini

A vitamini suplementasyonunun gelişim üzerinde direk bir etkisi gösterilmemiştir. Öte yandan A vitamini tiroid hormon ve vitamin D gen transkripsiyonunu düzenler, enfeksiyonların önlenmesinde önemli olan deri ve mukoza hücrelerinin bütünlüğü ve işlevleri için, T lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. Embriyonik gelişim sırasında vitamin A ekstermite, kalp, kulak ve gözlerin gelişiminde rol oynar, eksikliği gibi fazlalığı da toksiktir. Vitamin A ayrıca görme siklusu içinde yer alır ve ağır vitamin A eksikliği en sık önlenebilir körlük nedenidir. Bunların dışında çinko ve demir ile de etkileşimi vardır. Çinko eksikliğinde retinol-bağlayan protein yapımı azalır, vitamin A'yı karaciğerden depolanmış halden serbest hale getiren enzim sentezi azalır, retinölü retinale çeviren enzim aktivitesi için de çinko gereklidir. Vitamin A eksikliğinde demir eksikliği anemisi daha belirgin hale gelir, çocuk ve gebelere vitamin A verilmesi demir eksikliğini de düzeltir. Vitamin A'nın ayrıca antioksidan özelliği de vardır¹⁰³.

K vitamini

Eksikliği yenidoğan ve bebeklik döneminde intrakranial kanamaya yol açarak daha sonraki gelişim basamaklarını etkileyebilir¹⁰³.

Kolin

Kolin, fosfatidilkolin ve sfingomyelin'in öncülüdür. Ayrıca trombosit aktivan faktör, sfingosilfosforilkolin ve bir nörotransmitter olan asetilkolin'in de öncülüdür¹⁰⁵. Kolin'in erişkin sağlığındaki önemi bilinmektedir¹⁰⁶. Son zamanlarda beyin gelişimindeki önemi de ortaya konmuştur. Anneleri kolinden fakir, normal ve zengin olarak beslenen ratların daha sonraki davranışları incelenmiştir. Kolinden zengin beslenen annelerin yavrularının spatial ve temporal hafıza ile dikkat gerektiren işlerde daha iyi oldukları saptanmıştır. Anneler kolin'den fakir beslendilerse yavruların dikkat ve belirli bazı hafıza işlerinde başarısız oldukları

saptanmıştır. Bu etkiler yavrularda iki yaşından sonra da ratlar için erişkin yaş- devam etmiştir. Sonuç olarak kolinin yaşlanma ile doğal olarak ortaya çıkan hafıza kaybını da önlemiştir^{105,107,108}. Bu veriler kolin'in beyin organizasyonu ve fonksiyonu üzerinde kalıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Kolin'in beyin üzerindeki etkileri nöroanatomi, nörofizyolojik ve nörokimyasal olarak da değerlendirilmiştir. Sinaptik plastisite ile öğrenme ve hafıza için bir model olan hippocampal uzun-süreli potansiyasyon (USP), prenatal kolin ile kolaylaşmaktadır. Bu etki USP için gereken uyarı eşliğinin kolin tarafından düşürülmesi ile ortaya çıkmaktadır. Öte yandan prenatal olarak kolin eksikliği olan hayvanlarda eşik yükselmektedir¹⁰⁹. Aslında tüm memeli hücre kültürleri hücre bölünmesi için kolin gerektirir¹¹⁰. Kolin eksikliği hücre kültürlerinde apoptosise yol açar. Kolin eksikliğinde hücre membran fosfatidyl kolin içeriği azalır, böylece apoptosisin ikincil messengeri olan hücre içi seramid artar. İntrauterin hayatta kolin'in mevcudiyeti fetal beyin gelişimi üzerinde benzer bir etki gösterebilir. Hayvan çalışmalarında kolin suplementasyonunun embriyonik beyin hücrelerinde bölünmeyi artırdığı, eksikliğinde ise hafızayı işleyen hippocampus ve septumda apoptozisin arttığı görülmüştür¹¹¹. Kolin fetusa plasenta ve anne sütü yolu ile geçmektedir. Bu nedenle annenin depoları gebelikte ve emzirme sırasında azalabilir¹⁰⁵. Öte yandan yumurta, et ve bazı sebzelerde bulunan kolin, diyet ile yerine konabilir ve ek suplementasyona gerek yoktur. İnsanlarda kolin'in beyin gelişimi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak daha çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antioksidanlar

Beyin özellikle kan akımının ve demir miktarının fazla olması nedeni ile oksidatif zedelenmeye yatkındır. Bebekler ve yaşlılarda ise risk daha fazladır. Parkinson, Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda vücudun oksidatif sistemlerinde disfonksiyon olduğu gösterilmiştir¹¹². Antioksidan maddelerin başlıcaları Tablo II'de gösterilmiştir¹¹². Anne sütü bunların çoğunu içermektedir. Ratan ve arkadaşları^{113,114} embriyonik kortikal nöronal hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmalarda sisteinin hücreleri oksidatif olarak ortaya çıkarılan programlanmış hücre ölümünden koruduğunu göstermişlerdir. Koruyucu etki sisteinin glutatyonla metabolize edilebilmesine bağlıdır. Diğer bazı faktörler de- "nerve growth factor" gibi- glutatyon yolu ile apoptotik hücre

Tablo II. Başlıca antioksidan maddeler

| | |
|----------------------|--|
| Enzimler | Süperoksit dismütaz Katalaz Glutasyon peroksidaz Glutasyon redüktaz |
| Vitaminler | Vitamin E Vitamin A Vitamin C Koenzim Q |
| İndirgeyici ajanlar | Glutasyon Sistein Taurin |
| Bağlayıcı proteinler | Albümin Seruloplasmin Laktoferin Transferin |
| Diğerleri | Ürik asit Bilirubin Eritropoetin Karnosin Kreatinin |

ölümüne engel olabilmektedir ve böylece beyin hücrelerinin işlevi için gerekli bazı maddeler de etkilerini dolaylı olarak antioksidan sistemler yolu ile gerçekleştirmektedir¹¹⁵. Yenidoğan sıçanlar glutasyon sentez inhibitörlerinin varlığında oksijen ile etkilenimleri apoptosisi (programlanmış hücre ölümü) artırmaktadır¹¹². Öte yandan taurine eksikliği insanlarda retinal fonksiyonların bozukluğuna¹¹⁶ ve maymun ve kedilerde ise serebellar gelişimin yetersizliğine yol açmakla birlikte bu durumun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır¹¹².

Beslenmenin geliştirilmesi

Yıllar içinde çocuklarda görülen beslenme yetersizlikleri de değişmiştir. Tek bir besinsel eksikliğe bağlı ağır tablolar daha az görülmektedir (ağır protein-enerji malnütrisyonu, scarbüt, pellegra, beriberi gibi). Ancak demir eksikliği, iyot eksikliği ve daha hafif şekillerde vitamin A eksikliği halen çocuk sağlığını olumsuz olarak etkilemektedir. Bununla birlikte hafif düzeyde de olsa çoklu mikronütrient eksiklikleri sık görülmektedir. Ağır malnütrisyonun önlenmesi ile çocuk ölümleri azalmıştır. Fakat bodur çocuklarda daha küçük baş çevresi ve daha düşük okul başarısı ile nörogelişimsel gerilik söz konusudur. Belirli bölgelerin dışında protein-enerji malnütrisyonunun azalması ile mikro-

nütrient eksiklikleri optimal büyüme ve gelişmeyi etkileyen önemli bir konu olarak önem kazanmaktadır¹⁰⁴.

Öte yandan çeşitli mikronütrientler arasında metabolik etkileşim de vardır (çinko-demir, çinko-vitamin A, demir-vitamin A, selenyum-iyot gibi). Ayrıca mikronütrientin direk beyin gelişimi üzerindeki etkisinin yanı sıra dolaylı etkileri de vardır (hafif A vitamini eksikliklerinde enfeksiyon sıklığı artmakta, bu durum çocuğun beslenmesini olumsuz etkilemekte ve beyin gelişimini de olumsuz etkileyecek başka mikronütrient eksikliklerine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca çocuğun enfeksiyonlar sırasında aldığı uyarı ve sosyal etkileşim de azalmaktadır¹⁰⁴.

ABD’de yapılan bir çalışmada 12 aylık bebeklerin en çok tükettikleri besinin muz, yulaf ezmesi, tahıllar, peynir, tavuk, kraker, patates ve yoğurt olduğunu ortaya koymuştur. Çocukların sadece %10’u et tüketmektedir. Bu durum karşısında gerekli demir miktarı tahılların demir ile zenginleştirilmiş olması nedeni ile karşılanmakla birlikte çinko ihtiyacının sadece %50-60’ı karşılanmaktadır. Bu da doğal besinlerden vazgeçilip zenginleştirilmiş besinlerin veya sadece suplementasyon vermenin bir sakıncasını ortaya koymaktadır. Öte yandan besinlerin ulaşılabilirliği ve annelerin besin tüketim bilgisi de önemli bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır^{117,118}.

Başka bir gelişmiş ülke olan İngiltere’de de başta demir olmak üzere mikronütrient eksiklikleri önemli bir beslenme sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır¹¹⁹.

Gerek protein-enerji malnütrisyonu, gerekse de diğer mikronütrient eksikliklerinin önlenmesi için en uygun yaklaşımın ne olduğu konusundaki bilgilerimiz halen gelişmektedir. Bu amaçla suplementasyon, besinlerin zenginleştirilmesi (fortifikasyon) veya diyetin geliştirilmesi (improvement) yaklaşımları kullanılabilir. Bunların hepsinin avantaj ve dezavantajları vardır. Belki de en uygun olanı duruma ve kişilere göre her üçünün de kullanılmasıdır. Suplementasyon belirli bir hedef gruba (gebeler) yüksek dozda mikronütrient verilmesi için uygun bir uygulamadır. Fakat bu uygulama ile gerekli tüm mikronütrientler genellikle verilemez, hedef nüfusta olmayanlar ihmal edilir ve suplementin çok sık veya uzun süreli alınması gerekirse uyum genellikle kötüdür. Ek olarak suplementasyon programları sürdürülebilir besin temelli

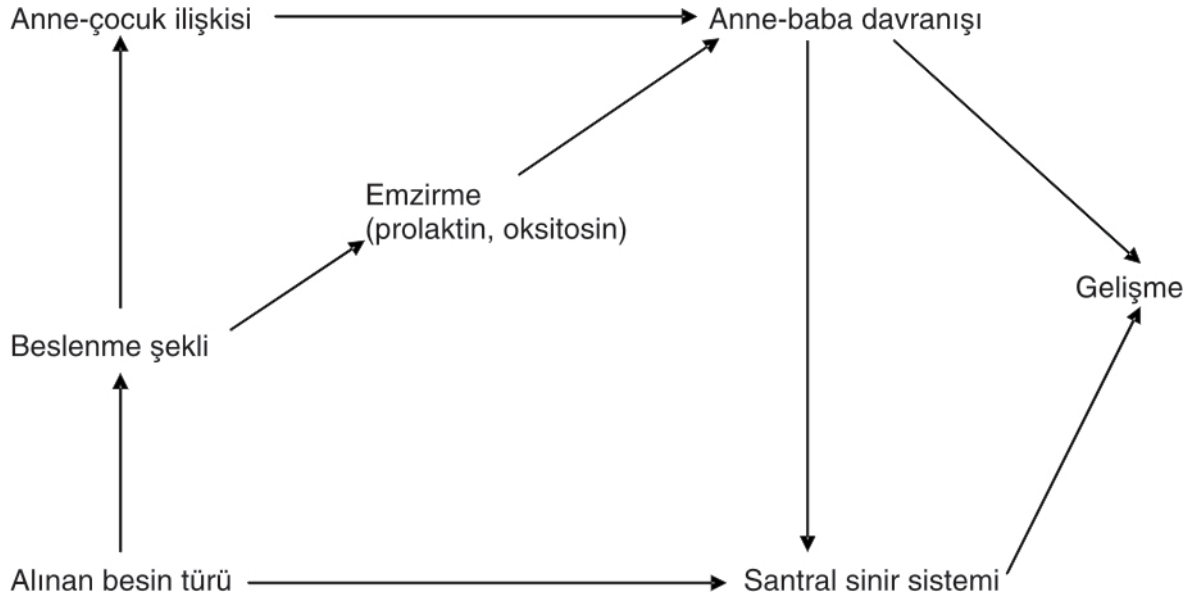
yaklaşımdan dikkati uzaklaştıran “baş-aşağı” yaklaşımlardır. Besinlerin zenginleştirilmesi yaklaşımı ile çeşitli mikronütrientler aynı anda ve ucuza sağlanabilir. Zenginleştirilmiş besinin risk altındaki herkes tarafından yeterli tüketilmesi gerekir ki bu da her zaman gerçekleşmemekte, yoksul kesim kendi gıdasını kendi üretmeyi tercih etmektedir. Besinlerin zenginleştirilmesi ile ilgili teknik bazı sorunlar da yaşanmaktadır. Besinin tadı değişmekte, besinlerin etkileşimi sonucu biyoyararlanım azalabilmekte ve bazı temel besinlerin zenginleştirilmesi zor olmaktadır. Bu açılardan mikronütrient ihtiyaçlarının karşılanmasında en ideal yol gıdanın kalitesinin artırılmasıdır. Hayvansal besinlerin tüketiminin artırılması ile besin kalitesinin artırılması sonucu pekçok mikronütrient ihtiyacı karşılanacaktır. Çünkü bu besinlerdeki bazı besinlerin ve biyoaktif maddelerin zenginleştirme ile alınması mümkün değildir. Ayrıca bilgi birikimimiz artıkça yeni besin gruplarının önemi de anlaşılakta, bu nedenle sürekli bilimin doğanın gerisinden gelmesi söz konusu olmaktadır. Böylece tüm ev halkının beslenmesinin düzenlenmesi ve zenginleştirilmiş ürünlerden yararlanamayan ihtiyaç sahibi kişilerin de yararlanması söz konusu olacaktır¹²⁰.

Mısır, Kenya ve Meksika’da yürütülen ve hayvansal kaynaklı besinlerin tüketiminin artırıldığı Nutrition Collaborative Research Support

Program (NCRSP) çalışması sonucunda gebelik sonuçlarının iyileştiği; bebek, okul öncesi ve okul çağı çocukların büyüme, zeka ve aktivitelerine olumlu katkı yaptığı saptanmıştır. Bunun için iyi bir beslenme eğitimi ve hayvansal besinlerin ulaşılabilirliği sağlanmalıdır¹²¹⁻¹²⁶.

Öte yandan bunun sağlanabilirliği ve sürdürülebilirliği konusunda kaygılar olabilir. Oysa bunun sağlanması hem ekonomiye, böylece yoksulluğa, ekolojiye ve sağlığa olumlu katkılar sağlayacaktır. Hükümetler politikalarını hayvancılığın özendirilmesi ve geliştirilmesi yönünde oluşturmalarıdır¹²⁰.

Sonuç olarak beslenme ve beslenme süreci bebeğin gelişimi için çok önemlidir. Bunun için prenatal dönemden itibaren annenin sağlıklı beslenmesi, doğumdan sonra bebeğin hemen emzirmeye başlanması, altıncı ayından itibaren uygun ek besinlerin anne sütü ile birlikte verilmesi, ek besinlerin verilirken, besinin içeriği, temizliği, kıvamı kadar, beslenme sırasında çocuğun psikososyal gelişimine göre kurulacak ilişkinin de çocuğun beslenmesi, büyümesi ve gelişiminde rol oynadığının göz önünde bulundurulması gereklidir. Şekil 1’de beslenmeden gelişime giden yol basit olarak gösterilmiştir¹²⁷. Bu hedeflerin sağlanması için ailelere uygun beslenme eğitimi, gerekli durumlarda ise çocuklara ek suplementasyonlar



Şekil 1. Beslenme ve gelişme.

verilmeli, besinlerin zenginleştirilmesi ve bunun tüm toplum tarafından uygun şekilde tüketilmesi sağlanmalıdır. Çocuk sağlığı izlemlerinde ve çocuğun her sağlık kuruluşu başvurusunda çocuğun büyümesi ve gelişim basamakları değerlendirilmeli ve erken dönemde uygun girişimler yapılmalıdır. Radyo, televizyon (özellikle reklamlar) ve gazetelerdeki besin önerileri de sağlık personelinin beslenme önerileri ile uyumlu olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. UNICEF. The State of the World's Children 2001.
2. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 26: 779-811.
3. National Research Council and Institute of Medicine. From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development. Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development. In: Shonkoff JP, Phillips DA (eds). Board on Children, Youth and Families, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education. Washington DC: National Academy Press, 2000.
4. Mustarda JF. Early child development and the brain- the base for health, learning, and behavior throughout life. In: Young ME (ed). From Early Child Development to Human Development. Investing in Our Children's Future., Washington DC, The World Bank 2002: 23-62.
5. Cockburn F. Role of infant dietary long-chain polyunsaturated fatty acids, liposoluble vitamins, cholesterol and lecithin on psychomotor development. *Acta Paediatr* 2003; 442: Suppl 19-33.
6. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003;133: 3927S-3931S.
7. Jellinek M, Pote BP, Froehle MC (eds). Bright Futures in Practice: Mental Health Volume I Practice Guide. Arlington, VA: National Center for Education in Maternal and Child Health; 2002.
8. Pan American Health Organization/WHO. Guiding Principles for Complementary Feeding of the Breastfed Child, 2003.
9. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of breastfed infant. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 87-104.
10. Yurdakök K, Özmert E, Yalçın S. Physical examination of breast-fed infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 429-430.
11. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 125-142.
12. Butte NF. The role breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 189-198.
13. Reynolds A. Breastfeeding and brain development. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 159-72.
14. WHO. Complementary feeding: family foods for breastfed children. Geneva: World Health Organization.WHO/NHD/00.1; WHO/FCH/CAH/00.6, 2000.
15. Northstone K, Emmett P, Nethersole F, ALSPAC Study Team. The effect of age of introduction to lumpy solids on food eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *J Hum Nutr Dietet* 2001; 14: 43-54.
16. Dewey KG, Brown KH. Update on technical issues concerning complementary feeding of young children in developing countries and implications for intervention programs. *Food Nutr Bull* 2003; 24: 5-28.
17. Kimmons JE, Brown KH, Lartey A, Collison E, Mensah PP, Dewey KG. The effects of fermentation and/or vacuum flask storage on the presence of coliforms in complementary foods prepared for Ghanaian children. *Intl J Food Sci Nutr* 1999; 50: 195-201.
18. Satter E. The feeding relationship: problems and interventions. *J Pediatr* 1990; 117: 181-189.
19. Pelto G, Levitt E, Thairu L. Improving feeding practices: current patterns, common constraints, and the design of interventions. *Food Nutr Bull* 2003; 24: 45-82.
20. Crawford MA. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 275-284.
21. Lucas A, Cole TJ, Morley R, et al. Factors associated with maternal choice to provide breastmilk for low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1988; 63: 48-52.
22. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breastfeeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 525-535.
23. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261-264.
24. Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br J Nutr* 1998; 80 (suppl): S5-S45.
25. Koletzko B. Fats for brains. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 (Suppl): S51-S62.
26. Tixier-Vidal A, Picart R, Loudes C, Bauman AF. Effects of polyunsaturated fatty acids and hormones on synaptogenesis in serum-free medium cultures of mouse fetal hypothalamic cells. *Neuroscience* 1986; 17: 115-132.
27. Finstad HS, Kolset SO, Holme JA, et al. Effect of n-3 and n-6 fatty acids on proliferation and differentiation of promyelocytic leukemic HL-60 cells. *Blood* 1994; 84: 3799-3809.
28. Desci T, Koletzko B. Growth, fatty acid composition of plasma lipid classes, and plasma retinol and μ -tocopherol concentrations in full term infants fed formula enriched with ω -6 and ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 1995; 84: 725-732.
29. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson R. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 189-194.
30. Agostoni C, Trojan S, Bellu R, et al. Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow up study. *Arch Dis Child* 1997; 76: 421-424.
31. Agostoni C, Trojan S, Bellu R, et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 1995; 38: 262-266.

32. Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 89-95.
33. Heird WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 173-188.
34. Taylor EM, Morgan EH. Developmental changes in transferrin and iron uptake by the brain in the rat. *Dev Brain Res* 1990; 55: 35-42.
35. Kretchmer N, Beard JL, Carlson SE. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 997S-1001S.
36. Beard JL. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003; 133: 1468S-1472S.
37. Pollitt E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgements. *J Nutr* 2000; 130: 350S-353S.
38. Rassin DK, Smith KE. Nutritional approaches to improve cognitive development during infancy: antioxidant compounds. *Acta Paediatr* 2003; 442 (Suppl): 34-41.
39. Dallman PR, Spirito RA. Brain iron in the rat: extremely slow turnover in normal rat may explain the long-lasting effects of early iron deficiency. *J Nutr* 1977; 107: 1075-1081.
40. Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Ann Rev Nutr* 1993; 13: 521-537.
41. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. *Nutr Rev* 1993; 51: 157-170.
42. Hurtado EK, Cluussen AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 115-119.
43. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auigner P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001; 107: 1381-1386.
44. Lozoff B, Jimenez E, Wolf WA. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-694.
45. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manual M, Chacon ME. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24-36.
46. Moffatt ME, Longstaffe S, Sesant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; 125: 527-534.
47. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-995.
48. Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomized study. *BMJ* 1999; 318: 693-697.
49. Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, et al. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323: 1389-1393.
50. Heywood A, Oppenheimer S, Heywood P, Jolley D. Behavioral effects of iron supplementation in infants in Madang, Papua New Guinea. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 630-640.
51. Walter T, deAndraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
52. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomized trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 247-252.
53. Yalcin SS, Yurdakok K, Acikgoz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000; 42: 625-630.
54. Pharoah Po, Buttfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 308-310.
55. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997; 18: 462-475.
56. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-1082.
57. Eayrs JT, Taylor SH. The effect of thyroid deficiency induced by methylthiouracil on the maturation of the central nervous system. *J Anat* 1951; 92: 599-607.
58. Balazs R, Kovacs S, Cocks WA, Johnson AL, Eayrs JT. Effect of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *Brain Res* 1971; 25: 555-570.
59. Rosman NP, Malone MJ, Helfenstein M, Kraft E. The effect of thyroid deficiency on myelination of brain. *Neurology* 1972; 22: 99-106.
60. Garcia Argiz CA, Pasquini JM, Kaplun B, Gomez CJ. Hormonal regulation of brain development. II. Effect of neonatal thyroidectomy on succinate dehydrogenase and other enzymes in developing cerebral cortex and cerebellum of the rat. *Brain Res* 1967; 6: 635-646.
61. Nicholson JL, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res* 1972; 44: 13-23.
62. Balazs R, Brooksbank BW, Patel A, Johnson A, Wilson DA. Incorporation of [³⁵S] sulfate into brain constituents during development and effects of thyroid hormone on myelination. *Brain Res* 1971; 30: 273-293.
63. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77: 217-220.
64. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism, or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-3987.
65. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-155.
66. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr* 2000; 130: 493S-495S.
67. WHO. Global prevalence of iodine deficiency disorders. WHO/UNICEF/ICCIDD Micronutrient Deficiency Information System (MDIS Working Paper # 1), 1993. WHO, Geneva, Switzerland.

68. WHO. Iodine deficiency disorders. WHO Fact Sheet No 121, 1996. WHO, Geneva, Switzerland.
69. Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 496S-502S.
70. Hu KH, Friede RL. Topographic determination of zinc in human brain by atomic absorption spectrophotometry. *J Neuro Chem* 1968; 15: 677-685.
71. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003; 133(Suppl): 1473-1476.
72. Halas ES, Reynolds GM, Sandstead HH, et al. Intra-uterine nutrition and effects on aggression. *Physiol Behav* 1977; 19: 653-661.
73. Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL, et al. Modulation of behavioral performance of prepubertal monkeys by moderate dietary zinc deprivation. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 238-243.
74. Çavdar AO, Babacan E, Aşık S, et al. Zinc levels of serum, plasma, erythrocytes and hair in Turkish women with anencephalic babies. *Prog Clin Biol Res* 1983; 129: 99-106.
75. Meadows NJ, Ruse W, Smith ME, et al. Zinc and small babies. *Lancet* 1981; 2: 1135-1137.
76. Cherry FF, Sandstead HH, Rojas P, et al. Adolescent pregnancy: associations among body weight, zinc nutrition and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 945-954.
77. Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 463-468.
78. Thatcher RW, McAlaster R, Lester ML, et al. Comparison among EEG, hair zinc minerals and diet predictions of reading performance in children. *Ann NY Acad Sci* 1984; 433: 87-96.
79. Wachs T, Bishry Z, Moussa W, et al. Nutritional intake and context as predictors of cognition and adaptive behaviours of Egyptian school-aged children. *Int J Behav Dev* 1995; 18: 425-450.
80. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, et al. Zinc supplementation in very-low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 97-104.
81. Meraldi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, DiPietro JA. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 483-490.
82. Sazawal S, Bentley M, Black RE, Dhingra P, George S, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on observed activity in preschool children in an urban slum population. *Pediatrics* 1996; 98: 1132-1137.
83. Bentley ME, Caulfield LE, Ram M, et al. Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants. *J Nutr* 1997; 127: 1333-1338.
84. Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, Marin VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001; 138: 229-235.
85. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJM, Khatun F, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Randomized controlled trial of the effect of zinc supplementation on the mental development of Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 381-386.
86. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJM, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 290-294.
87. Penland J, Sanstead H, Egger N, et al. Zinc, iron and micronutrient supplementation effects on cognitive and psychomotor function of Mexican-American school children. *FASEB J* 1999; 13: A921.
88. Sanstead HH, Penland JG, Alcock NW, et al. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 470S-475S.
89. Watanabe C, Satoh H. Brain selenium status and behavioral development in selenium-deficient preweanling mice. *Physiol Behav* 1994; 56: 927-932.
90. Tian D-P, Su M, Wu X-Y, Huang H-H, Wang Y-K. The primary study of selenium-methyl-cysteine on differentiation of neural stem cell in vitro. International Symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies; Nice, France; February 7 - 10, 2004; in poster session 793 (Dietary Influences).
91. Kalkanoğlu HS. Protein enerji malnütrisyonu. *Katki Pediatri Dergisi* 2003; 25: 307-326.
92. Smart JL. Malnutrition, learning and behavior: 25 years on from the MIT Symposium. *Proc Nutr Soc* 1993; 52: 189-199.
93. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr* 1995; 125: 2221S-2232S.
94. Morley R, Lucas A. Nutrition and cognitive development. *Br Med Bull* 1997; 53: 123-134.
95. Simeon DT, Grantham-McGregor SM. Nutritional deficiencies and children's behavior and mental development. *Nutr Res Rev* 1990; 3: 1-24.
96. Özmert EN, Yurdakök K, Soysal Ş, et al. Relationship between physical, environmental and sociodemographic factors and school performance in primary school children. *J Trop Pediatr* (in press).
97. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation, psychological stimulation, and mental development of stunted children: Jamaican study. *Lancet* 1991; 338: 1-5.
98. Siekmann JH, Allen LH, Bwibo NO, Demment MW, Murphy SP, Neumann CG. Micronutrient status of Kenyan school children: response to meat, milk, or energy supplementation. *J Nutr* 2003; 133: 3972S-3980S.
99. Schneede J, Dagnelie PC, Van Staveren WA, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. *Pediatr Res* 1994; 36: 194-201.
100. Louwman MW, Van Dusseldrop M, Van de Vijver FJ, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 762-769.
101. Allen LH, Penland JG, Boy E, DeBaessa Y, Rogers LM. Cognitive and neuromotor performance of Guatemalan schoolers with deficient, marginal and normal plasma B-12. *FASEB J* 1999; 13: A544.

102. Penland J, Allen LH, Boy E, DeBaessa Y, Rogers LM. Adaptive functioning, behavior problems and school performance of Guatemalan children with deficient, marginal and normal plasma vitamin B-12. *FASEB J* 2000; 14: A561.
103. Coşkun T. Vitaminler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25: 357-540.
104. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 59-62.
105. Blusztajn JK. Choline, a vital amine. *Science* 1998; 281: 794-795.
106. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991; 5: 2093-2098.
107. Meck WH, Smith RA, Williams CL. Organizational changes in cholinergic activity and enhanced visuospatial memory as a function of choline administered prenatally or postnatally or both. *Behav Neurosci* 1989; 103: 1234-1241.
108. Meck WH, Williams CL. Characterization of the facilitative effects of perinatal choline supplementation on timing and temporal memory. *Neuroreport* 1997; 8: 2831-2835.
109. Pyapali GK, Turner DA, Williams CL, Meck WH, Swartzwelder HS. Prenatal dietary choline supplementation decreases the threshold for induction of long-term potentiation in young adult rats. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1790-1796.
110. Eagle H. The minimum vitamin requirements of the L and HeLa cells in tissue culture, the production of specific vitamin deficiencies, and their cure. *J Exp Med* 1955; 102: 595-600.
111. Holmes-McNary MQ, Loy R, Mar MH, Albright CD, Zeisel SH. Apoptosis is induced by choline deficiency in fetal brain and in PC12 cells. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 101: 9-16.
112. Rassin DK, Smith KE. Nutritional approaches to improve cognitive development during infancy: antioxidant compounds. *Acta Paediatr* 2003; 442 (Suppl): 34-41.
113. Ratan RR, Murphy TH, Baraban JM. Macromolecular synthesis inhibitors prevent oxidative stress-induced apoptosis in embryonic cortical neurons by shunting cysteine from protein synthesis to glutathione. *J Neurosci* 1994; 14: 4385-4392.
114. Ratan RR, Murphy TH, Baraban JM. Oxidative stress induces apoptosis in embryonic cortical neurons. *J Neurochem* 1994; 62: 376-379.
115. Jackson GR, Sampath D, Werrbach-Perez K, Perez-Polo JR. Effects of nerve growth factor on catalase and glutathione peroxidase in a hydrogen peroxide-resistant pheochromocytoma subclone. *Brain Res* 1994; 634: 69-74.
116. Geggel HS, Ament ME, Heckenlively JR, et al. Nutritional requirements for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med* 1985; 312: 142-146.
117. Krebs NF. Dietary zinc and iron sources, physical growth and cognitive development of breastfed infants. *J Nutr* 2000; 130: 358S-360S.
118. Skinner JD, Carruth BR, Houck KS, et al. Longitudinal study of nutrient and food intakes of infants aged 2 to 24 months. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 496-504.
119. Harris RJ. Nutrition in the 21st century: what is going wrong? *Arch Dis Child* 2004; 89: 154-158.
120. Allen LH. Interventions for micronutrient deficiency control in developing countries: past, present and future. *J Nutr* 2003; 133: 3875S-3878S.
121. Beaton GH, Calloway DH, Murphy SP. Estimated protein intakes of toddlers: predicted prevalence of inadequate intakes in village populations in Egypt, Kenya and Mexico. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 902-911.
122. Murphy SP, Beaton GH, Calloway DH. Estimated mineral intakes of toddlers: predicted prevalence of inadequacy in village populations in Egypt, Kenya and Mexico. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 565-572.
123. Sigman M, Neumann CG, Jansen A, Bwibo NO. Cognitive abilities of Kenyan children in relation to nutrition, family characteristics and education. *Child Dev* 1989; 60: 1463-1474.
124. Espinosa MP, Sigman M, Neumann CG, Bwibo NO, McDonald MA. Playground behaviors of school-age children in relation to nutrition, schooling, and family characteristics. *Dev Psychol* 1992; 28: 1188-1195.
125. Neumann CG, Harrison GG. Onset and evolution of stunting in infants and children. Examples from the Human Nutrition Collaborative Research Support Program Kenya and Egypt studies. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: S90-S102.
126. Murphy SP, Allen LH. Nutritional importance of animal source foods. *J Nutr* 2003; 133: 3932S-3935S.
127. Burgard P. Critical evaluation of the methodology employed in cognitive development trials. *Acta Paediatr* 2003; 442 (Suppl): 6-10.