

# UZUN ZİNCİRLİ ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN YENİDOĞAN BESLENMESİNDEKİ ROLÜ

Emrah CAN,<sup>1</sup> Serdar CÖMERT,<sup>1</sup> Sinan USLU,<sup>1</sup> Ali BÜLBÜL,<sup>1</sup> Fatih BOLAT,<sup>1</sup> Asiye NUHOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği*

Bebek beslenmesindeki yağ içeriğinin miktarı enerji üretimi, yağda eriyen vitaminlerin emilimi ve esansiyel yağ asitlerinin temin edilmesi açısından oldukça önemlidir. Son yıllarda bebek beslenmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda dokazozekanoik asid (DHA) ve araşidonik asit (AA) gibi çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) ilgi odağı haline gelmiştir. LCPUFA'lar özellikle merkezi sinir sistemi ve retinadaki hücre membranı yapısal lipitlerinin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Yenidoğanda bu yağ asitlerinin birikimleri özellikle son trimesterde ve yaşamın ilk yılında olmakta, ancak bu birikim iki yaşına kadar devam edebilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Beyinde en yoğun olarak bulunan yağ asitleri DHA ve AA ve adrenik asittir. LCPUFA'lar bebeğe gebelik döneminde plaseenta aracılığı ile geçmekte postnatal dönemde ise anne sütü ile sağlanmaktadır. Standart bebek formülleri öncül yağ asitleri olan alfa-linolenik asit (ALA, omega 3 yağ asidi öncülü) ve linoleik asit (LA, omega-6 öncülü) içermektedir; bu nedenle DHA ve AA'nın formüle ile beslenen bebeklerde kullanılabilmesi için yeniden sentezlenmesi gerekmektedir. Ayrıca formül mamalarda LCPUFA bulunmaması durumunda, formül mamadaki

LA'nın yüksek konsantrasyonu endojen LCPUFA yapımını inhibe etmektedir. Temel olarak diyetle alınamayan öncüller olmadığında LCPUFA sentezi yapılamamaktadır. LCPUFA'nın büyüme ve gelişmede rol aldığı düşünülmektedir. Bu düşünce büyüme geriliği gösteren yenidoğanların beyin ve retinalarında ölçülen LCPUFA düzeylerinin düşüklüğüne dayanmaktadır. LCPUFA beyinde kortikal gri maddede, özellikle sinaptik membranlarda ve ak maddede bulunmaktadır. Retinada ise özellikle rod dış segmentinde yer almaktadır. Böylece LCPUFA beyindeki ve retinadaki pozitif etkisini gösterebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda LCPUFA'nın boy, kilo ve baş çevresi üzerine etkisi önemli bulunmamıştır. Term sağlıklı bebeklerde yapılan çalışmalarda LCPUFA'nın etkisinin iki zamana göre değerlendirilmesinin doğru bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir. İlk dört ay bundan sonraki dönemde infant büyümesi için dönüm noktası konumundadır.

Bu aylarda temel hedef kolların hareketi olup; bu hareketin gerçekleşmesi, postural kontrol, bazal ganglionlar, serebellum, pariyatal, oksipital ve temporal lobların aktivitesi ile gerçekleşmektedir.

**Başvuru tarihi:** 26.5.2009 **Kabul tarihi:** 2.7.2009

**İletişim:** Dr. Emrah Can. Şişli Etfal Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, İstanbul.

**Tel:** +90 - 212 - 373 50 00 / 6352 **e-posta:** canemrahcan@yahoo.com

## **LCPUFA'nın Fonksiyonel Etkileri**

LCPUFA'ların fonksiyonel olarak etkinliği, bebeğin gelişimsel performansının değerlendirilmesiyle ölçülebilmektedir. Term bebeklerde yapılan dokuz randomize kontrollü çalışmanın altısında görsel, işitsel ve nörolojik durum ve genel gelişimsel sonuçlar değerlendirilmiş, DHA düzeylerinin gelişimsel düzey üzerine olumlu etkisi olduğu bulunmuştur.

Değerlendirme amacıyla yapılan nörogelişimsel testler temel olarak DHA'nın etkilediği spesifik alanlar ile gerçekleştirilmektedir. Örneğin, prefrontal korteks LCPUFA açısından oldukça zengin bir bölge olup buradaki lipitlerin %40'ı DHA tarafından oluşturulmaktadır. Bunun yanında LCPUFA'ların bazı retinal hücrelerdeki işlevleri ile nörofizyolojik testlerde eksitabilite artışı ve spesifik sinir yollarında iyileşme sağladığı bildirilmektedir.<sup>[3]</sup>

## **Anne Sütü ve LCPUFA**

Anne sütünde ilk bir yıldaki LCPUFA konsantrasyonu genellikle stabildir. AA, kolostrumun %1'ini, matür sütün ise %0,5'ini oluşturmaktadır. Bu sonuçlar 14-15 mg/dL LCPUFA'ya karşılık gelmektedir. Bu durum postnatal üçüncü aya geldiğinde %0,25'e düşmektedir. Bebeğin 700 ml anne sütü alması ile 10 mg/kg/gün LCPUFA almak mümkün olabilmektedir.<sup>[4]</sup> Ayrıca çalışmalarda annenin diyetinde aldığı LCPUFA miktarının bebekteki düzeylerle ilişkili olduğu ve doğum öncesinde omega-3 desteği alan annelerin bebeklerinde mental gelişimin 4 yaşında daha iyi olduğu bildirilmektedir.<sup>[3]</sup>

## **Anne Sütü LCPUFA Miktarını Etkileyen Faktörler**

Anne sütünde bulunan LCPUFA miktarı birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu faktörler arasında annenin diyeti, gebelik haftası, doğum sayısı ve sigara alışkanlığı sayılmaktadır. Sigara içen annelerin bebeklerinde LCPUFA miktarı progresif olarak azalmaktadır. Gebelikte sigara içen annelerde ise n-3 serisi özellikle azalmakta ve annenin sigara içimi ile bebeğin büyüme ve gelişmesi arasında azalan LCPUFA sentezi nedeniyle olumsuz etkileşim gerçekleşmektedir.<sup>[3]</sup>

## **Term ve Preterm Bebeklerde LCPUFA Kullanımı**

Term ve preterm bebeklerdeki biyokimyasal çalışmalarda, LCPUFA ilavesiz formüle ile beslenen bebeklerde eritrosit DHA ve AA düzeylerinin anne sütü ile beslenen bebeklere göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Ayrıca LCPUFA ilavesiz formüle ile beslenen bebeklerdeki serebral korteks LCPUFA düzeyinin anne sütü ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğu ve formülaların içerdiği LA ve ALA'nın efektif olarak esansiyel yağ asidi öncüllerine dönüştürmediği gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Ayrıca son yıllarda yapılan kanıta dayalı çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerdeki IQ değerlerinin formüle süt ile beslenen bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Ayrıca bazı araştırma sonuçlarında DHA gibi LCPUFA düşüklüğü olan bebeklerde IQ seviyesinin düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>[5,7,8]</sup> Randomize olmayan gözlemleyici bir çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerdeki DHA düzeyi ile orantılı olarak VEP testi sonuçlarının daha iyi sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Son yıllarda bazı mama firmaları term bebek mamalarına LCPUFA eklemiş ve bunun bebek gelişiminde önemli olduğunu belirterek satış reklamı olarak kullanmıştır. Term yenidoğanlardaki randomize ve randomize olmayan çalışmalar incelendiğinde DHA ilaveli term formülaların vizüel fonksiyona etkisi 2-4 aylar arasında gerçekleşmektedir.<sup>[10]</sup> Makrides ve ark.'nın<sup>[11]</sup> yaptıkları metaanalizde DHA'nın tek başına veya AA ile birlikte term bebek beslenmesine eklenmesinin faydası veya zararı olmadığı belirtilmiştir. 2008 Cochrane verilerinde 1719 yenidoğanı içeren 14 çalışma değerlendirilmiş ve bunun sonucunda, çalışmalarda LCPUFA'nın farklı dozlarda ve sürelerde uygulandığı, bu sebeple kullanılan farklı yöntemlerin sonuçları farklı yönde etkilediği belirtilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında vizüel aktivite 4., 6., 12. aylar ile 3 yaşta VEP ile değerlendirilmiş, nörolojik değerlendirme ise 3., 4., 6., 12. aylar ile 2. ve 3. yaşlarda yapılmıştır. Büyük çalışmalarda nörogelişimsel sonuçlar Bailey'in skorlaması ile değerlendirilmiştir. Fiziksel gelişim ise 4., 6., 12. ay ile 2. ve 3. yaşında değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada standart ölçümler olan boy, kilo ve baş çev-

resi ölçümleri kullanılırken, bazı çalışmalarda da fiziksel gelişim için z skor sistemi kullanılmıştır. Ancak farklı zamanlarda yapılan randomize klinik çalışmaların hiçbirinde term bebeklerin nörogelişimsel izleminde, fiziksel gelişiminde ve vizüel kapasitesinde faydalı olduğu açık ve net olarak gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda ise LCPUFA eklenmesinin vizüel ve nörogelişimsel ilerleme için faydalı olduğu ifade edilmiştir.<sup>[12-14]</sup> Ancak bu çalışmalar incelendiğinde örneğin Makrides ve ark.'nın<sup>[11]</sup> çalışmalarında olgu sayısının az olduğu gözlenmiştir. Bu anlamda Dallas çalışmalarının LCPUFA'nın faydalı olduğunu gösteren iyi çalışmalar olduğu belirtilmektedir.<sup>[11,12]</sup> Bu çalışmalarda bebeklerin 18. aydaki zihinsel gelişim indeksleri hesaplanmıştır. Ayrıca Scotland çalışmasında da LCPUFA ilavesi ile 10 aylıkken daha iyi problem çözmenin olduğu gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Ancak daha sonraki yıllarda yapılan oldukça iyi düzenlenmiş ve yeterli olgu sayısını içeren çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir.<sup>[15,16]</sup> Bazı çalışmalarda yüksek doz DHA ilavesinin faydalı olabileceği öne sürülürken,<sup>[17]</sup> bazı çalışmalarda da uzun süreli ve yüksek doz kullanımı önerilmiştir.<sup>[11,18]</sup> Ayrıca LCPUFA takviyesinin bir yaşa kadar daha düşük doz olarak devam etmesi gerektiğini vurgulayan başka çalışmalar da yayımlanmıştır.<sup>[15]</sup> Sonuçta 2008 Cochrane verilerine göre term bebekler için LCPUFA'nın term bebek formülalarına ilavesinin fiziksel gelişim, nörogelişimsel sonuç ve vizüel aktivite açısından rutin olarak önerilemeyeceği bildirilmiştir.<sup>[19]</sup>

Preterm bebeklerde beslenme üzerine yapılan çalışmalarda ise sıklıkla enerji ve protein alımı üzerinde durulmaktadır. Ancak preterm bebeklerin gelişmesinde protein ve enerjinin yanında gerekli olan diğer besin eksikliklerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. LCPUFA preterm bebeklerde santral sinir sisteminin normal olarak gelişmesi için gerekli olan bir besin ögesidir. Bunun yanı sıra LCPUFA büyüme, vücut kompozisyonu, immün yanıt, allerjik yanıt ve beslenme ile ilişkili kronik hastalıklardan korunmada kısa ve uzun vadede potansiyel önemli bir rol almaktadır.<sup>[20]</sup> LCPUFA (özellikle DHA ve AA), beyinin hızlı büyüme safhasında birikmekte ve özellikle retina ve beyin hücre zarlarında yoğunlaşmış olarak bu-

lunmaktadır.<sup>[21]</sup> Ayrıca preterm bebekte membran fonksiyonu, nörogenez, fotoreseptör farklılaşması, görsel pigment olan rodopsin ve oksidatif strese karşı koruma üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte birçok enzimin etkinliğinin iyon kanalları ile kontrolü ve nörotransmitter düzeyleri üzerinden eikozanoid metabolizmasında rol aldıkları bildirilmektedir.<sup>[22]</sup> Kemirgen ve insan dışı primatlarda, retinada DHA düşüklüğü beyinde anormal retina fizyolojisine, görme keskinliğinde azalmaya, görsel fiksasyonda uzamaya ve kalıplaşmış davranış biçimleri ile lokomotor aktivitede artışa neden olmaktadır.<sup>[23,24]</sup>

Preterm bebeklerdeki LCPUFA geçişi term bebekteki gibi plasenta aracılığı ile olmakta ve taşınma sıklıkla son trimesterde gerçekleşmektedir. Biriken LCPUFA miktarı annedeki düzeylerle orantılı iken DHA, AA'ya göre 3 kat daha hızlı, ALA'dan 1,3 kat ve LA'dan ise 1,6 kat daha hızlı transfer olmaktadır.<sup>[25]</sup> Yapılan birçok çalışmada LCPUFA düzeyini göstermek için eritrositlerdeki fosfolipitlerin değerlendirilebileceği bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> Ancak bu değer LCPUFA'daki dinamik değişiklikleri yansıtmaması bakımından yararlı sayılmamaktadır. Buna karşılık kan fosfolipitleri duruma daha çabuk adapte olabilmektedir.<sup>[27]</sup> Ayrıca LCPUFA gebeliğin son trimesterinde ve yaşamın ilk ayında bebekte biriktiğinden preterm doğan bebeklerin anne sütündeki LCPUFA düzeyinin yetersiz olduğu ve dışarıdan takviye yapılmadığında LCPUFA eksikliği olabileceği, bu sebeple preterm bebek beslenmesine eklenmesi gerektiği bildirilmektedir.<sup>[28]</sup>

Preterm bebeklerde 2009 Cochrane verilerine göre postnatal ikinci ayda yapılan vizüel değerlendirmede kontrol grubuna göre fark olmadığı bildirilmektedir.<sup>[20]</sup> Farklı yaş grubundaki preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda postnatal büyüme üzerine LCPUFA desteğinin olumlu etki gösterdiği ve güvenli olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Ancak tek başına yapılacak n-3 ilavesinin AA düzeyini azaltarak postnatal büyümeyi kontrol grubuna göre daha azaltacağı belirtilmiştir. Ayrıca LCPUFA ilavesinin postnatal 2. aydaki boy ve kilo üzerine olumlu etki yaptığı bildirilmiştir.<sup>[23]</sup> Bunun yanında formülalara LCPUFA

ilavesinin kanıta dayalı faydası gösterilememiştir. Bu sebeple 2008 Cochrane verileri preterm bebeklerde formülalara LCPUFA ilavesini destekleyici bilgilerin olmadığını belirtmektedir.<sup>[29]</sup>

Literatürde anne sütü ile LCPUFA takviyeli mama alan çocukların vizüel yetenekleri 4. yaşta benzer bulunmuştur. Ayrıca verbal IQ skorlarının da benzer olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca LCPUFA alan bebeklerin 5 yaş sonrası izlemlerinde, LCPUFA'nın kan basıncını düşürdüğü belirtilmektedir. Beş yaştan sonraki dönemde LCPUFA desteğinin diyastolik basınçta düşüklük ile ilişkisi bildirilmekte, bu sebeple de bebek beslenmesinde 12 aya kadar LCPUFA desteğinin önemli olduğu belirtilmektedir. LCPUFA ile ilgili yapılan ulusal bir çalışmada sağlıklı term bebeklere ilk 16 hafta boyunca yapılan LCPUFA desteğinin beyin işitsel potansiyellerinde daha hızlı maturasyon sağladığı gösterilmiştir.<sup>[30]</sup> LCPUFA'nın efektif idame dozu ise 55 ve 130 mg/gün DHA (7-15 mg/kg) olarak bildirilmektedir.<sup>[27]</sup>

## Sonuç

LCPUFA yenidoğan beslenmesinde önemlidir. Özellikle preterm bebeklerdeki eksikliğin bilişsel ve görsel gelişimi etkileyebileceği bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ve tekrarlanabilir sonuçların alınamaması günümüzdeki rutin yenidoğan beslenmesine LCPUFA ilavesini desteklememektedir. Ancak bu konuda yapılacak randomize çalışmalardan elde edilecek kanıta dayalı bilgiler bu sonuçları uzun vadede değiştirebilecektir.

## Kaynaklar

1. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(3):205-29.
2. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4(2):121-9.
3. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:41-4.
4. Marangoni F, Agostoni C, Lammardo AM, Giovannini M, Galli C, Riva E. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained

intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study. *Br J Nutr* 2000;84(1):103-9.

5. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339(8788):261-4.
6. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(11):4021-5.
7. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA. Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatr Res* 1993;33(4 Pt 1):425-7.
8. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000;57(3):165-88.
9. Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K; International LCPUFA Investigators. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1094-101.
10. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(3):174-81.
11. Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2005;81(4):871-9.
12. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998;352(9129):688-91.
13. Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):32-8.
14. Lucas A, Morley R, Stephenson T, Elias-Jones A. Long-chain polyunsaturated fatty acids and infant formula. *Lancet* 2002;360(9340):1178.
15. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatr* 2005;94(1):26-32.
16. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C,

- Carroll RE, Montalto MB, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):e177-83.
17. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001;40(1-2):1-94.
  18. Uauy R, Rojas C, Llanos A, Mena P. Dietary essential fatty acids in early postnatal life: long-term outcomes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2005;55:101-33.
  19. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000376
  20. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:129-38.
  21. Inis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137:855-59.
  22. Reisbick S, Neuringer M, Gohl E, Wald R, Anderson GJ. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 1997;33(3):387-95.
  23. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):281-95.
  24. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108(2):E35.
  25. Clandinin MT, Van Aerde JE, Parrott A, Field CJ, Euler AR, Lien EL. Assessment of the efficacious dose of arachidonic and docosahexaenoic acids in preterm infant formulas: fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids. *Pediatr Res* 1997;42(6):819-25.
  26. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(5):596-603.
  27. Hoffman DR, Theuer RC, Castañeda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr* 2004;134(9):2307-13.
  28. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36(1):5-14.
  29. Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000375.
  30. Unay B, Sarici SU, Ulaş UH, Akin R, Alpay F, Gökçay E. Nutritional effects on auditory brainstem maturation in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(2):F177-9.