

## Omega-3 Yağ Asitlerinin Bilişsel Gelişimdeki Rolü

### *The Role of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cognitive Development*

Ceren Gezer<sup>1</sup>, Gülhan Samur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yakındoğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, KKTC

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinden  $\alpha$ -linolenik asit (ALA, 18:3  $\omega$ -3) ve linoleik asit (LA, 18:2  $\omega$ -6), vücut için elzemdir ve özellikle bebeklik ve yaşlılıkta önem kazanmakla birlikte tüm yaşam süresince gereklidir. Gestasyonun son trimestri ve iki yaşına kadar olan süreçte beyin gelişimi oldukça hızlıdır ve dokosaheksaenoik asit (DHA) beyin gelişimi ve santral sinir sistemi membran fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Büyüme döneminde DHA sürekli olarak beyinde birikmektedir. Beyin fonksiyonları için temel kaynak olan ALA'nın gereksiniminin belirlenebilmesi için yeterli veri bulunmazken yeterli alım düzeyi olarak günlük alınan enerjinin %0.5'ini oluşturması öngörülmektedir. Ayrıca gebelik ve laktasyon döneminde, normalde yetişkin bir birey için önerilen 250 mg/gün eikosapentaenoik asit (EPA)+DHA yanında 100-200 mg/gün DHA alımının sağlanması önerilmektedir. Maternal beslenmesindeki yağ asidi miktarına bağlı olarak fetus ve yeni doğanın DHA alımı kısa ve uzun dönem nöral fonksiyonlarının gelişimi ile ilişkilidir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde ve iki yaşından büyük çocuklarda ek DHA verilmesinin bilişsel gelişim üzerine etkisi ile ilgili net bir sonuca varabilmek için yeterli veri bulunmamakta ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda, omega-3 yağ asitleri ile bilişsel gelişim arasındaki ilişki ile ilgili güncel araştırmalar derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Omega-3 yağ asitleri, bilişsel gelişim, beyin gelişimi

#### ABSTRACT

Long chain polyunsaturated fatty acids  $\alpha$ -linolenic acid (ALA, 18:3  $\omega$ -3) and linoleic acid (LA, 18:2  $\omega$ -6) are essential for human body and important not only during infancy and elderly but also during the lifespan. Last trimester of gestation and until two years old brain development is very fast and docosahexaenoic acid (DHA) is required for brain development and central nervous system membran functions. Also, DHA accumulates in the brain during development. There isn't sufficient data for determination of ALA which is main source of brain functions. However, it is suggested as an adequate intake 0.5% of total energy intake daily. Moreover, during gestation and lactation it is suggested 100-200 mg/day addition to 250 mg/day eicosapentaenoic acid (EPA)+DHA intake of adults. Short and long term neuronal development of fetus and infant is related with DHA intake according to maternal fatty acids intake. In spite of that, there is a need for more studies about effects of DHA supplementation on cognitive development during gestation and lactation periods and after two years old. In this article, current studies about the relationship between omega-3 fatty acids and cognitive development are compiled.

**Keywords:** Omega-3 fatty acids, cognitive development, brain development

#### GİRİŞ

Yağ tüketiminin yaşamın sürekliliği için gerekli olduğu ilk kez 1929 yılında yağsız diyet verilen farelerde, büyümede gerilik, hastalık ve ölümlerin gözlemlendiği çalışma sonucunda bildirilmiştir (1). Yetişkin bir insan beyninin kuru ağırlığının %50-60'ı lipidlerden ve bunun %35'i uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini içeren fosfolipidlerden oluşmaktadır (2). Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri olan  $\alpha$ -linolenik asit (ALA, 18:3  $\omega$ -3) ve linoleik asit (LA, 18:2  $\omega$ -6),

vücut için elzemdir ve özellikle bebeklik ve yaşlılıkta önem kazanmakla birlikte tüm yaşam süresince gereklidir (3). ALA'dan sentezlenen eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5  $\omega$ -3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6  $\omega$ -3), büyüme ve normal hücre fonksiyonları için elzem besin öğeleridir. DHA, santral sinir sisteminin normal yapı ve fonksiyonlarının devamlılığı ve gelişimi için gereklidir (4). Araşidonik asit (AA, 20:4  $\omega$ -6) ve DHA, beyinde gri maddenin kuru ağırlığının %6'sını oluşturmaktadır (5). Beyin

#### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Ceren Gezer

Yakındoğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, KKTC

E-posta: gezerceren@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.06.2012

Kabul tarihi/Accepted: 02.07.2012

yapısı ve fonksiyonlarına esas etkileri ise nöron membranlarının akışkanlığını sağlaması, beyinin nörotransmitterlerinin sentezi ve fizyolojik fonksiyonlarında rol almasıdır (3).

Büyüme döneminde DHA sürekli olarak beyinde birikmektedir. Gestasyonun son trimestri ve iki yaşına kadar olan süreçte beyin gelişimi oldukça hızlıdır ve DHA beyin gelişimi ve santral sinir sistemi membran fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadır (6). Yetişkinlerde ise DHA, hafıza oluşumunda nöron dendritlerinin dallanması ve nöronal yaralarda akson ve dendritlerin rejenerasyonu üzerine etki göstermektedir (1).

Son yıllardaki çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin özellikle, merkezi sinir sistemi ve retina hücrelerinin fonksiyonunda önemli rolleri olduğunu göstermiştir. Bu yağ asitleri hücre zarının fonksiyonu kadar prostaglandinler, protosiklinler, tromboksanlar ve leukotrenlerin sentezi için gereklidirler. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri doğum öncesi ve sonrasında beyinde hızla birikir. En hızlı birikim intrauterin yaşamda-gebeliğin 3. trimestri ve postnatal yaşamın 12. haftasına kadar olan dönemde gerçekleşmektedir. Anne sütü lipitlerinde bu yağ asitleri yeterli düzeyde bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinin aynı zamanda bebek besinleri ve formülalarda, enteral ve parenteral çözeltilerde yeterli düzeyde bulundurulması önerilmektedir (1-7).

Beyin fonksiyonları için temel kaynak olan ALA'nın gereksiniminin belirlenebilmesi için yeterli veri bulunmazken yeterli alım düzeyi olarak günlük alınan enerjinin %0.5'ini oluşturması öngörülmektedir. Ayrıca gebelik ve laktasyon döneminde, normalde yetişkin bir birey için önerilen 250 mg/gün eikasopentaenoik asit (EPA)+DHA yanında 100-200 mg/gün DHA alımının sağlanması önerilmektedir (7). Bu derleme makalede, omega-3 yağ asitlerinin fetal dönemden çocukluk dönemine kadar olan

sürede bilişsel gelişim üzerine olan etkileri irdelenecektir.

### **Gebelik ve Laktasyon Dönemi**

Gebelikte son trimester ve postnatal dönemin ilk aylarında insan beyinde, serebral içerikteki DHA ve AA artışıyla birlikte hızlı bir büyüme gözlenmektedir (8). Plasentanın seçici geçirgen özelliği sayesinde omega-3 yağ asitleri yüksek oranda fetusa geçmektedir. Ancak ALA'nın DHA'ya dönüşümünün yetersiz olması nedeniyle fetusun yağ asidi durumu annenin yağ asidi durumuna bağlı olduğu için, maternal yağ asidi alımı, fetusun ve yeni doğanın yağ asidi durumu için önemlidir (8-9). Son zamanlarda artan batılılaşmayla birlikte diyetle DHA ve diğer omega-3 yağ asitleri alımının azalması, fetusun ve yeni doğanın gelişimi üzerine olan etkileri ile ilgili kaygıları artırmaktadır (9). Doğumdan sonra bebek omega-3 yağ asidi ihtiyacını anne sütü ile karşılamaktadır. Birçok formula anne sütü ile kıyaslandığı zaman bu elzem yağ asitleri bakımından fakirdir (8, 10). Anne sütünün elzem çoklu doymamış yağ asidi içeriği annenin yağ asidi alımına bağlıdır ve laktasyonun 2. haftasına yani süt olgunlaşmaya kadar değişkenlik göstermekle birlikte olgun anne sütünde %8-30 LA, %0.5-2 ALA, %0.5-0.8 AA, %0.1-1.5 DHA bulunmaktadır (10, 11).

Randomize çift kör bir çalışmada (8), gebeliğin 18. haftasından doğumdan sonraki ilk 3 aya kadar olan süre içerisinde kadınların bir kısmına 10 mL balık yağı (1183 mg/10 mL DHA, 803 mg/10mL EPA), bir kısmına da mısır yağı (4747 mg/10mL linoleik asit, 92 mg/10mL  $\alpha$ -linolenik asit) verilmiştir. Balık yağı verilen annelerin sütlerinin DHA içeriği diğer gruba göre daha fazla (%270) iken AA içerikleri daha düşük (%88) bulunmuştur. Ayrıca çocukların 4 yaşındaki zeka puanlarının annelerine balık yağı verilen grupta, mısır yağı verilen gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çocuklar yedi yaşına geldiğinde tekrar yapılan değerlendirmeye göre ise iki grup arasında zeka puanları ve büyüme gelişim açısından bir fark gözlenmemiştir (11). Avustralya'da 98 gebeyle yapılan diğer bir çalışmada, gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar olan dönemde bir gruba balık yağı (2.2 g DHA, 1.1 g EPA/gün) bir gruba da zeytinyağı verilmiştir. Bu gebeliklerden doğan 72 çocuk iki buçuk yaşına geldiği zaman yapılan karşılaştırmada, balık yağı alan gruptaki çocukların göz ve el koordinasyon skorları, plasebo grubuna göre daha yüksek bulunurken, büyüme ve gelişim açısından bir farklılık gözlenmemiştir (9). Altmış üç anne ve bebeğin izlendiği bir çalışmada gebeliğin 28-32. haftalarında kan DHA ve demir düzeyleri ile bebeklerin 6 aylık bilişsel performansları ilişkilendirilememiştir (12). Avrupa'da 3 merkezde çalışmayı tamamlayan 154 sağlıklı gebe ve çocukları ile yapılan çalışmada gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar balık yağı ve plasebo verilerek izlenen çocuklar altı yaşına geldiğinde yapılan değerlendirme sonucunda balık yağı ile bilişsel gelişim arasında bir ilişki belirlenmemiştir (13). Cohen ve arkadaşları (14), omega-3 yağ asitlerinin bilişsel gelişim üzerine olan etkisini araştıran 8 randomize kontrollü çalışmayı inceleyerek annenin gebelik döneminde 100 mg/gün DHA alımının çocuğun zeka puanını 0.13 puan artırdığını öngörmüşlerdir.

Balık ve diğer deniz ürünleri omega-3 yağ asitleri gibi yararlı besin öğelerini içermesi yanında metilmerkür (MeHg) gibi zararlı kontaminantları da içerebilmektedir. Nörotoksik kontaminant olan MeHg fetusun beyin gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir (15). İngiltere'de 1054 çocuk ve anneleri ile yapılan bir çalışmada, annelerin gebelik dönemindeki balık tüketimleri, çocukların 15 aylık ve 18 aylık iken dili kullanma ve iletişim becerileri ile umbilikal cord MeHg düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak MeHg

düzeyleri nörogelişim ile ilişkilendirilemezken balık tüketimi yüksek olan annelerin çocuklarının bilişsel gelişim değerlendirme skorları yüksek bulunmuştur (16).

Amerika'da 1999-2002 yıllarında Viva Projesi kapsamındaki kohort çalışmada 341 annenin balık tüketimi ve çocuklarının MeHg düzeyleri ile bilişsel gelişimlerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, çocukların bilişsel gelişimi ile annenin balık tüketimi arasında doğru orantılı ancak MeHg ile ters orantılı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (17). Benzer bir diğer çalışmada ise maternal ve fetusun MeHg ve DHA düzeyleri, balık tüketimi ile orantılı olarak değişmektedir. Buna göre, gebelikte balık tüketiminin sağlanması ancak MeHg alımının azaltılabilmesi için büyük balıklara kıyasla daha az MeHg içeren küçük balıkların tüketilmesi ve 200-300 mg/gün omega-3 yağ asidi alınması önerilmektedir (17-19).

### **Bebeklik Dönemi**

1980'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar, DHA içermeyen formula ile beslenen bebeklerin anne sütü ile beslenen bebeklere göre görme keskinliğinin, kandaki ve beyindeki DHA düzeyinin daha düşük olduğunu göstermektedir (20). Son yıllarda prematüre bebek doğumları giderek artış gösterirken bu bebeklerin normal nörogelişimlerinin sağlanmasında beslenme büyük önem taşımakta ve özellikle DHA ön plana çıkmaktadır (21).

En çok DHA birikiminin perinatal dönemde olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, prematüre bebeklerde DHA yetersizliği bebeğin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü fetusun DHA ihtiyacı primer olarak anne tarafından karşılandığı ve prematüre bebekte vücuttaki yağ depoları ile DHA sentezi yetersiz olduğundan fizyolojik ihtiyacın karşılanması sınırlıdır (22-27). Gebelik döneminde DHA suplementasyonu

yapılarak, doğumdan sonra izlenen 12 prematüre bebek ( $\leq 29$  haftalık) ve anneleri ile yapılan çalışma sonucuna göre ek DHA verilen annelerin bebeklerinde plazma DHA oranı daha yüksek bulunmuştur (23). Doğum ağırlıkları 750-1800 g olan 470 prematüre bebeğe enteral olarak verilen balık/mantar yağı (n=143) ve yumurta trigliseritleri/balık yağı (n=144) karışımlarının etkisinin incelendiği çalışmada, 1250 g altında doğan bebeklerde balık/mantar yağı verilmesi mental gelişimi olumlu yönde etkilediği bulunmuştur (24). Başka bir çalışmada ise <33 haftalık prematüre 614 bebeğin bir kısmına DHA içeriği yüksek (total yağ asitlerinin %1'i), bir kısmına da standart (total yağ asitlerinin %0.3) enteral ürün doğumdan sonra 2. veya 4. günden itibaren normalde anne karnında tamamlaması gereken süre boyunca verilmiş ve düzeltilmiş yaşlarına göre 18. ayda mental gelişimleri bakımından gruplar arasında farklılık gözlenmezken kız bebeklerde olumlu etkileri bulunduğu belirtilmiştir (26). Bir meta-analiz çalışmasına göre uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi verilen <37 haftalık prematüre bebeklerin mental gelişiminin daha iyi olduğu ancak bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir (27). Ayrıca doğumdaki DHA ve AA durumu ile çocukluk dönemi bilişsel performans arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (28-29).

Başka bir çalışmada 2 ay uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri eklenmiş formülalar verilen bebeklerde 3 aylık iken nörolojik gelişimde olumlu etkiler görülürken, bu etkinin 18. ayda tekrar gözlemek amacıyla bir gruba uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi eklenmiş formula, bir gruba anne sütü ve bir gruba kontrol grubu olarak standart formula verilmiş, sonuç olarak gruplar arasında bilişsel gelişimde bir fark bulunmamıştır (30). Benzer bir çalışmada doğumdan sonraki ilk haftadan bir yaşına kadar

olan dönemde DHA eklenmiş formülalarla, anne sütü veya anne sütü ve formula alan bebeklerin bilişsel gelişimleri üç yaşa kadar izlenerek karşılaştırıldığında, zeka puanları, dili kullanma ve görsel yetenekleri bakımından gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir (31). Çift kör, randomize kontrollü, prospektif bir çalışmada doğumdan sonraki ilk 9 günden itibaren 1 yaşına kadar izlenen bebeklerin bir kısmına DHA içermeyen, bir kısmına %0.32 oranında DHA içeren, %0.64 oranında DHA içeren ve bir kısmına da %0.96 oranında DHA içeren formülalar verilmiştir. Buna göre, bilişsel performansta gruplar arasında bir farklılık gözlenmezken DHA verilen 3 grubun tümü ile DHA verilmeyen grup arasında farklılık gözlenmiş ve bilişsel performansın geliştirilmesi için %0.32 oranında DHA alımının yeterli olduğu belirlenmiştir (32).

Anne sütü %3-5 oranında yağ içermekte ve bunun yaklaşık olarak %98'i trigliseritlerden oluşmaktadır. Ayrıca retina, beyin ve merkezi sinir sistemi fosfolipitlerinin yapısında bulunan dolayısıyla bilişsel gelişim için önemli olan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri anne sütünde inek sütüne göre daha fazladır (33). Anne sütünün yağ asidi içeriği ve anne sütü alma süresi ile bilişsel gelişim arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada, kolostrum örneklerinin DHA/AA oranı ile çocukların 6 yaşındaki bilişsel performansları arasında ilişki bulunmuştur (34). Benzer bir diğer çalışmada ise kolostrum ve mature anne sütü örneklerinin yağ asidi içeriği ve anne sütü alma süreleri ile çocukların 6.5 yaşındaki zeka puanları arasında ilişki bulunmuştur (35). İlk dört aylık laktasyon döneminde bir gruba balık yağı bir gruba ise zeytinyağı verilen çalışmada çocukların 7 yaşında kısa süreli hafızaları ile DHA alımı ilişkilendirilmiştir (36) Bilişsel gelişim, okul performansı ve anne sütü alma süresi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 3 aydan

fazla anne sütü alan çocukların 1 aydan az anne sütü alan çocuklardan daha başarılı oldukları görülmüştür (37).

Sonuç olarak, bebeklere verilen formulalara uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eklenmesinin formulaları anne sütüne benzetme amacına dayandığı söylenebilir. Ayrıca, gebelik döneminden itibaren DHA desteği verildiği takdirde anne sütünün DHA içeriğinin bebeklerin nörogelişiminde fonksiyonel olduğu belirtilirken bebeğin doğumdaki DHA durumu ile genetik faktörlerin ve bebeğin tamamlayıcı besinlere geçtiğinde DHA alımının desteklenmesinin nörofonksiyonların gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (38).

### **Çocukluk Dönemi**

Beynin büyüme ve gelişimi, çocukluk ve adolesan dönemde de devam etmektedir ancak 2 yaşından sonra beslenmenin bilişsel gelişim üzerine ne kadar etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk döneminde ek olarak verilen omega-3 yağ asitleri ile bilişsel gelişim arasındaki etkileşimi araştıran çalışmada, bir yıl boyunca DHA (88 mg/dL) ve EPA (22 mg/dL) ile zenginleştirilmiş içecek verilen 6-10 yaş grubundaki okul çağı çocuklarının bilişsel gelişimleri ek içecek verilmeyen çocukların gelişimlerinden farklı bulunmamıştır (37). Çift kör, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada da, on altı hafta süre ile izlenen çocukların bilişsel performansları arasında farklılık gözlenmemiştir (39). Whalley ve arkadaşları (40), balık yağı suplemanın bilişsel performansa etkisini araştırdıkları çalışmada, çocukluk çağı zeka puanları ile aynı bireylerin yaşlılık dönemi bilişsel performansının, balık yağı ve vitamin suplemanı kullanmayanlara göre çok daha iyi olduğunu belirlemişlerdir.

ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Beslenme Komitesinin yapmış olduğu değerlendirmeye göre iki yaşından büyük çocuklarda diyete omega-3 yağ asidi eklenmesi bilişsel performans üzerine olumlu etkileri olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır (41). Ryan ve arkadaşları (42) ise bu konuda yapılan insan çalışmalarını değerlendirerek omega-3 yağ asitlerinin nörogelişim üzerine olan etkilerinin ve alınması gereken optimal düzeyin belirlenebilmesi için daha fazla çalışması gerektiğini bildirmişlerdir.

### **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Epidemiyolojik çalışmalar düşük maternal DHA alımı ile çocukta yetersiz nöral gelişim riski arasında ilişki olduğunu gösterirken müdahale çalışmaları, maternal DHA alımındaki artışın çocuğun görme ve nöral gelişimin olumlu etkilediği belirlenmiştir. Dolayısıyla, maternal beslenmesindeki yağ asidi miktarına bağlı olarak fetus ve yeni doğanın DHA alımı kısa ve uzun dönem nöral fonksiyon ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür (43). Gelişmekte olan ülkelerde yapılan sınırlı sayıda çalışmaya göre gebelik ve bebeklik döneminde ek DHA verilmesinin özellikle yetersiz beslenen çocuklarda büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri olabileceği öngörülmüşken 2 yaşından büyük çocuklarda etkili olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır (44). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin (European Food Safety Authority-EFSA) DHA ve bilişsel gelişim ile ilgili 2009 yılında yayınladığı raporunda normal bilişsel gelişim için yeterli düzeyde DHA alımının gerekli olduğu ancak gebelik ve laktasyon döneminde ek DHA verilmesinin fetus ve yeni doğanın bilişsel gelişimi üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (45). Sonuç olarak omega-3 yağ asitlerinin bilişsel gelişim ile olan

ilişkisi hakkında daha net ve kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

- Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Muzio VD, Michelacci F, et al. Fish oil and mental health: The role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:319-336.
- Dionisi F, Calder PC. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:1-12.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005;26S:98-102.
- Samur G. Anne sütünün çoklu doymamış yağ asitleri bileşimi ile omega 6/omega 3 yağ asitleri oranı. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2002;31(1):22-26.
- Gadoth N. On fish oil and omega-3 supplementation in children: The role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain Dev-JPN* 2008;30:309-312.
- Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007;12(3):207-227.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010; 8(3):1461.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:39-44.
- Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assesment of children at age 2½ years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2008;93:45-50.
- Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Ankara, Hatiboğlu Yayınları; 2000. p. 902.
- Helland IB, Smith L, Blomén B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementation pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008;122:472-479.
- Rioux FM. Relationship between maternal DHA and iron status and infants' cognitive performance. *Can J Diet Pract Res* 2011;72:76.
- Campoy C, Margarit MVE, Ramos R, Roure MP, Csabi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr* 2011;94S:1880-1888.
- Cohen JT, Bellinger DJ, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med* 2005;29(4):366-374.
- Chan HM. Mercury in fish: human health risks. In: Nriago JO, editors. *Encyclopedia of Environmental Health*. Amsterdam: Elsevier B. V.; 2011. p. 697.
- Dantels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J, The ALPSAC Study Team. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 2004;15:394-402.
- Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP, et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:1171-1181.
- Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Satoh K. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol* 2004;38:3860-3863.
- Jordan RG. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations. *J Midwifery Wom Heal* 2010;55:520-528.
- Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 2008;1237:35-43.
- Lapillone A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Postagland Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:143-150.
- Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *J Nutr Biochem* 2010;21:364-373.
- Marc I, Plourde M, Lucas M, Sterescu A, Piedboeuf B, Dufresna A, et al. Early docosahexaenoic acid supplementation of mothers during lactation leads to high plasma concentrations in very preterm infants. *J Nutr* 2011;141:231-236.

24. O'Connor DL, Hall R, Adamkins D, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomised controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:359-371.
25. Persson CL, Lau G, Nordin P, Strandvik B, Sabel KG. Early behaviour and development in breast-fed premature infants are influenced by omega-6 and omega-3 fatty acid status. *Early Hum Dev* 2010;86:407-412.
26. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomised controlled trial. *JAMA* 2009;301(2):175-182.
27. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;87:912-920.
28. Bakker EC, Ghys AJA, Kester ADM, Vles JSH, Dubas JS, Blanco CE, 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.
29. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:174-181.
30. Bouvstra H, Dijck-Brouwer DAJ, Boehm G, Boersmea ER, Muskiet FAJ, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatr* 2005;94:26-32.
31. Silva MHL, Silva MTC, Brandao SCC, Gomes JC, Peternelli LA, Franceschini SCC. Fatty acid composition of mature breast milk in Brazilian women. *Food Chem* 2005;93:297-303.
32. 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;112:177-183.
33. Drovser JR, Hoffman D, Castaneda YS, Morale SE, Garfield S, Wheaton DH, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev* 2011;87:223-230.
34. Thonberg-Birberg U, Karlsson T, Gustafsson PA, Duchén K. Nutrition theory of mind – the role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the development of theory of mind. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:33-41.
35. Gustafsson PA, Duchén K, Birberg U, Karlsson T. Breastfeeding, very long chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) and IQ at 6½ years of age. *Acta Paediatr* 2004;93:1280-1287.
36. Cheatham CL, Nerhammer AS, Asserhoj M, Michaelsen KF, Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. *Lipids* 2011;46:637-645.
37. Erkkilä AJ, Isotalo E, Pulkkinen J, Haapanen ML. Association between school performance, breast milk intake and fatty acid profile of serum lipids in ten-year-old cleft children. *The Journal of Craniofac Surg* 2005;16(5):764-769.
38. Agostoni C. Docosahexaenoic acid (DHA): From maternal-fetal dyad to complementary feeding period. *Early Hum Dev* 2010;86:S3-S6.
39. Kirby A, Woodward A, Jackson S, Crawford MA. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8-10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disab* 2010;31:718-730.
40. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1650-1657.
41. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno LA, et al. Supplementation of n-3 LCPUFA to the diet of children older than 2 years: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *JPGN* 2011;53:2-10.
42. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82:305-314.
43. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005;26:S70-S75.
44. Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJM. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review. *Matern Child Nutr* 2011;7(S3):44-65.
45. EFSA European Food Safety Authority. DHA and support of the cognitive development of the unborn child and breastfed infant. *The EFSA Journal* 2009;1007:1-14.