

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA NÖROKOGNİTİF  
FONKSİYONLARIN MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ,  
MİKRONUTRİENT VE UZUN ZİNCİRLİ ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ  
ASİTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Şükran ŞENYUVA**

**TRABZON - 2015**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA NÖROKOGNİTİF  
FONKSİYONLARIN MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ,  
MİKRONUTRİENT VE UZUN ZİNCİRLİ ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ  
ASİTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Şükran ŞENYUVA**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Murat ÇAKIR**

**TRABZON - 2015**

## ÖNSÖZ

Çocuk Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Asistanlık sürecinin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm hastane personeline ve hemşire arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Beni her zaman destekleyen canım aileme ve eşime en içten teşekkürlerimle...

**Dr. Şükran ŞENYUVA**

**Trabzon, 2015**

## ÖZET

### MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARIN MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ, MİKRONÜTRİYENT VE UZUN ZİNCİRLİ ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Malnütrisyon, uzun dönem sonuçları ve etkilenen çocukların sayısının fazlalığı nedeniyle bugün dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasındadır. Malnütrisyonun beyin fonksiyonlarında uzun sürede değişiklikler yaptığı, uzun dönemde gelişen kognitif bozukluklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, malnütrisyonlu çocuklarda nörokognitif fonksiyonlardaki geriliğin mikronütriyent ve LC - PUFA ile ilişkisinin incelenmesi ve nörokognitif fonksiyonlardaki geriliğin beyin metabolitlerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniğine 1 Ocak 2013 - 1 Kasım 2014 tarihleri arasında malnütrisyon ile başvuran, yaşları 2 - 36 ay arası değişen, prematüritesi ve bilinen nörometabolik hastalığı olmayan 24 hasta ve bunlarla benzer demografik özelliklere sahip 21 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubundan başvuru sırasında rutin kanlar, mikronütriyent ve LC - PUFA çalışılması için kan alındı. Nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek için AGTE yapıldı. MR spektroskopisi ile beyaz cevher, bazal ganglionlar ve talamus incelendi. Beyin metabolitlerinden NAA / Cr, Cho / Cr ve NAA / Cho oranları hesaplandı.

**Bulgular:** DSÖ sınıflamasına göre hastaların 10'unun ağır malnütrisyonu, 14'ünün ise orta ve hafif malnütrisyonu vardı. Malnütrisyonlu çocuklarda tüm nörokognitif fonksiyonların (dil - bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri - öz bakım) nütrisyonel durumu normal olan sağlıklı çocuklara göre geri olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Çalışılan mikronütriyent seviyelerinden Mg ve Ca seviyesinin malnütrisyonlu çocuklarda düşük olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Malnütrisyonlu hasta ve kontrol grupları arasında LC - PUFA seviyesinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Nörokognitif fonksiyonlar ile LC - PUFA seviyeleri arasında ilişki bulunamadı. MR Spektrometrik incelemelerde genel olarak ağır malnütrisyonlu grupta NAA piklerinin daha düşük olduğu saptandı. Tüm çalışma grubunda nörokognitif fonksiyonların (T - puanı) sadece serum Ca seviyesi ( $r = 0.381$ ,  $p = 0.010$ ) ve beyaz cevherdeki NAA / Cho oranı ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.050$ ) ile pozitif korele olduğu gözlemlendi. Diğer mikronütriyent ve LC - PUFA seviyeleri ile ilişkisi saptanmadı.

**Sonuç:** Bulgularımız, nörokognitif fonksiyonlar üzerine Ca seviyesinin etkili olduğunu, LC - PUFA ve diğer mikronütriyent seviyelerinin ise etkili olmadığını düşündürmektedir. Yine malnütre hastalarda beyin metabolitlerinde değişiklikler olduğunu ve beyaz cevher NAA / Cho oranının nörokognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımızın, bu konuda ileride yapılacak olan daha geniş çaplı araştırmalara ışık tutacağı kanısındayız.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS AND MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY, MICRONUTRIENTS AND LONG CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AMONG MALNOURISHED CHILDREN

**Objectives:** Malnutrition, due to its long term effects and the number of malnourished children, is today one of the most important public health issues across the world. Malnutrition is known to cause long term alterations in brain functions and is considered to be related with cognitive disorders that appear in the later stages of life. In this study, we aimed to analyze the relationship between neurocognitive disfunctions and micronutrients and long chain polyunsaturated fatty acids among malnourished children. We also aimed to determine the effects of neurocognitive disfunctions on brain metabolites.

**Patients & Methodology:** A total of 45 children (24 with no history of prematurity or any known metabolic disease and 21 with similar demographic features) aged 2 - 36 months old who visited the Department of Pediatrics Gastroenterology Outpatient Clinic at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between January 1 2013 - November 1 2014 with conditions of malnutrition were included in the study. Blood samples were taken from both the study group and control group at presentation in order to perform routine blood tests and assess micronutrients and LC - PUFA. Neurocognitive functions were evaluated via AGTE. MR spectroscopy was used to assess three brain regions (frontal lobe, basal ganglioni and thalamus). Brain metabolite ratios, consisting of NAA / Cr, Cho / Cr and NAA / Cho, were calculated.

**Findings:** Ten patients were considered severely malnourished and 14 patients moderately and mildly malnourished (based on the WHO classification for malnutrition). Malnourished children, when compared with healthy children, showed poor neurocognitive functions (literature-cognitive skills, fine motor skills, gross motor skills, social skills-self care) ( $p < 0.05$ ) and lower Ca and Mg levels ( $p < 0.05$ ). No significant differences were found between LC - PUFA levels ( $p > 0.05$ ). Severely malnourished children showed lower NAA peaks according to MR Spectrometric studies, in general. The control group only showed positive correlations between neurocognitive functions (T - score) and serum Ca levels ( $r = 0.381$ ,  $p = 0.010$ ) and white matter NAA / Cho ratio ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.050$ ). No similar correlations were found for other micronutrient and LC - PUFA levels.

**Conclusion:** Our findings suggest that while Ca level effects neurocognitive functions other micronutrient levels such as LC - PUFA do not. The brain metabolites of malnourished patients are altered and white matter NAA / Cho ratios show correlation with neurocognitive functions. We believe our findings will help guide future studies.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Beslenme ve Malnütrisyon .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji .....	4
2.1.4. Patogenez .....	6
2.1.5. Malnütrisyonun Tanısında Kullanılan Ölçütler, Göstergeler ve Sınıflamalar .....	9
2.1.6. Klinik .....	12
2.1.7. Laboratuvar .....	15
2.1.8. Tedavi .....	15
2.2. Nörokognitif Fonksiyonlar .....	16
2.3. Ankara Gelişim Tarama Envanteri .....	20
2.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi .....	22
2.4.1. N - Asetilaspartat .....	22
2.4.2. Kreatinin .....	22
2.4.3. Kolin .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	24
3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması .....	24
3.2. Ankara Gelişim Tarama Envateri Uygulanması ve Değerlendirilmesi .....	26
3.3. Manyetik Rezonans Spektroskopi Tekniği .....	26
3.4. İstatistiksel İncelemeler .....	27

4. BULGULAR.....	28
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri .....	28
4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri .....	29
4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Fonksiyonları .....	30
4.4. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Mikronütrient Düzeyleri.....	31
4.5. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun LC - PUFA Düzeyleri.....	32
4.6. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun MR Spektroskopi Bulguları .....	33
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45
EKLER.....	53

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AA</b>	: Araşidonik Asit
<b>AGTE</b>	: Ankara Gelişim Tarama Envanteri
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Cho</b>	: Kolin
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>DHA</b>	: Dekosahekzoenoik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Fe</b>	: Demir
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LC - PUFA</b>	: Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>NAA</b>	: N - asetilaspartat
<b>PEM</b>	: Protein Enerji Malnütrisyonu
<b>SD</b>	: Standart Deviasyon
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>UNICEF</b>	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Malnütrisyon Nedenleri.....	5
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Malnütrisyon Sınıflaması.....	11
Tablo 3. Marasmus ve Kwashiorkorlu Çocukların Özellikleri.....	14
Tablo 4. Malnütrisyonunda Yatış Endikasyonları.....	15
Tablo 5. Malnütrisyonun Tedavi Evreleri .....	16
Tablo 6. Çalışmaya Alınan Çocukların Demografik Özellikleri.....	28
Tablo 7. Çalışmaya Alınan Çocukların Antropometrik Özellikleri .....	29
Tablo 8. Çalışmaya Alınan Çocukların Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerleri.....	30
Tablo 9. Çalışmaya Alınan Çocukların Nörokognitif Fonksiyonlarının Sonuçları.....	31
Tablo 10. Çalışmaya Alınan Çocukların Mikronütriënt Düzeyleri .....	32
Tablo 11. Çalışmaya Alınan Çocukların LC-PUFA Seviyeleri .....	33
Tablo 12. Çalışmaya Alınan Çocukların MR Spektroskopi Bulguları .....	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Bodur çocukların dünya üzerinde ülkelere göre dağılımı .....	3
Şekil 2. Zayıf çocukların dünya üzerinde ülkelere göre dağılımı .....	4
Şekil 3. Primer malnütrisyon nedenleri kavramsal modeli .....	6
Şekil 4. Malnütrisyonlu çocuklarda ölüm anında organ büyüklüklerinin persentil değerleri.....	7
Şekil 5. Ağır malnütrisyonunda endokrin adaptasyon .....	8
Şekil 6. Marasmuslu hastanın görüntüsü.....	13
Şekil 7. Çocuk gelişiminde risk faktörleri ve etkileri.....	17
Şekil 8. İnsan beyni gelişimi .....	18
Şekil 9. Normal bir manyetik rezonans spektroskopisi örneğinde izlenen metabolitler.....	23
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda T - puanının Ca ile ilişkisi ( $r = 0.381$ , $p = 0.010$ ) .....	35
Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunda T - puanının beyaz cevher NAA / Cho ile ilişkisi ( $r = 0.298$ , $p = 0.050$ ).....	35

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malnütrisyon ‘enerji ve besin ögesi sunumu ile vücudun bunları kullanması arasında hücresele düzeyde dengesizlik olması’ olarak tanımlanmaktadır (1). Uzun dönem sonuçları ve etkilenen çocukların sayısının fazlalığı nedeniyle bugün dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasındadır.

Prenatal ve erken postnatal dönemde beynin yapısal, kimyasal ve fonksiyonel birçok işlevinin gelişiminde besinler kritik bir rol oynamaktadır ve diyetin birçok bileşeninin bilişsel fonksiyonları ve öğrenmeyi etkilediği bilinmektedir (2).

Malnütrisyonun uzun dönemde beyin fonksiyonlarında değişiklikler yaptığı ve bu dönemde gelişen kognitif bozukluklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (3). Erken çocukluk çağında hafif fakat uzun süreli bir malnütrisyon, nedensellik, görsel-uzaysal fonksiyonlar, dil gelişimi, dikkat, öğrenme ve akademik başarıyı negatif etkilemektedir (4). Kronik malnütrisyon; erken çocukluk çağında kötü kognitif fonksiyona, geç çocukluk çağında ise okul başarısızlığına yol açmaktadır (5).

Bu çalışmada malnütrisyonlu çocuklarda nörokognitif fonksiyonlardaki geriliğin mikronütrient ve uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri ile ilişkisinin incelenmesi ve nörokognitif fonksiyonlardaki geriliğin beyin metabolitlerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beslenme ve Malnütrisyon

#### 2.1.1. Tanım

Beslenme; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasıdır. Yeterli ve dengeli beslenme, besin öğelerinin her birinin yeterli miktarda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması durumudur (6 - 8).

Malnütrisyon, uzun dönem sonuçları ve etkilenen çocukların sayısının fazlalığı nedeniyle bugün dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasındadır. Kelime anlamı "kötü beslenme" dir. Sadece yetersiz değil, aynı zamanda fazla beslenmeyi de ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) malnütrisyonu "enerji ve besin ögesi sunumu ile vücudun bunları kullanması arasında hücresele düzeyde dengesizlik olması" olarak tanımlamaktadır.

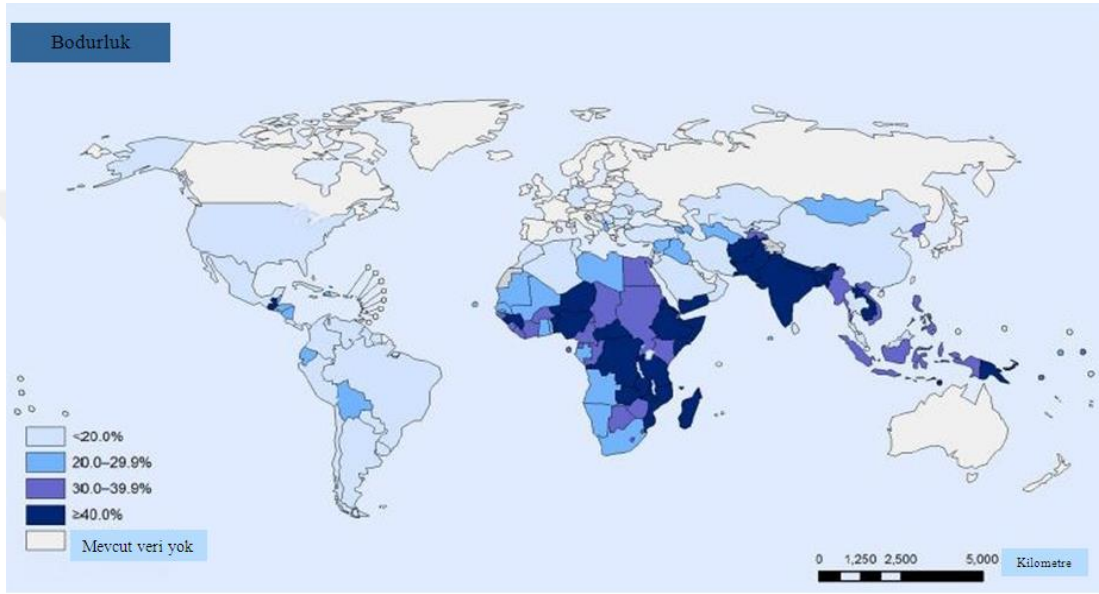
Malnütrisyon, protein, enerji ve diğer besinlerin aşırılık ya da yetersizlik durumu olarak tanımlanmasına karşın, klinikte yetersiz beslenme ve protein enerji malnütrisyonu (PEM) terimleri kullanılır (1).

Primer PEM, gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Savaş, sosyal adaletsizlik, yoksulluk, ihmal, enfeksiyöz hastalıklar ve gıda dağılımındaki eşitsizlik sonucu gelişir. Sekonder PEM ise akut/kronik hastalığın bir sonucu olarak yeterli besin alınamaması, artmış enerji gereksinimi, yetersiz besin emilimi ya da dağılımı sonucu oluşmakta ve gelişmiş ülkelerde de görülebilmektedir (1, 9).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

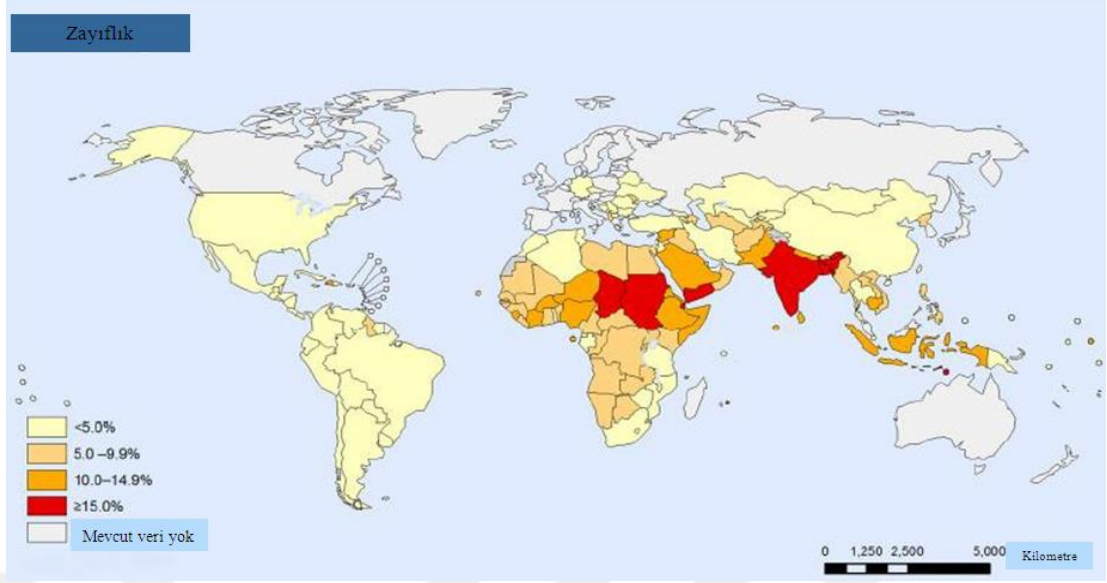
Malnütrisyon beş yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditeye neden olan etkenlerin başında gelmektedir (1). Dünyada her dört çocuktan biri malnütrisyonla etkilenmekte ve yılda bir-iki milyon çocuk bu nedenle yaşamını yitirmektedir (10). Dünya çapında beş yaşın altındaki 556 milyon çocuğun %60'ının malnütrisyonlu olduğu tahmin edilmektedir (11).

Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'nun (UNICEF) ve DSÖ'nün 2012'de yayınladıkları verilere göre, 2011 yılında dünya çapında beş yaşından küçük çocukların tahmini %26'sının bodur (yaşa göre boy Z-skoru  $< -2$ ) (kronik malnütrisyon) olduğu bildirilmiştir. Bu rakam 1990 yılından bu yana %35 azalmıştır. Dünyadaki bodur çocukların %90'ından fazlası Afrika ve Asya'da yaşamaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1. Bodur çocukların dünya üzerinde ülkelere göre dağılımı**

2011 yılında dünyada beş yaşından küçük çocukların %8'inin zayıf (boya göre vücut ağırlığı Z-skoru  $< -2$ ) (akut malnütrisyon) olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 2). Dünyada zayıflıktan etkilenen çocukların %70'i Asya'da, bunların çoğunluğu da Güney - Merkez Asya'da yaşamaktadır (12).



**Şekil 2. Zayıf çocukların dünya üzerinde ülkelere göre dağılımı**

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 sonuçlarına göre beş yaş altı çocukların %10.3'ünün bodur, %0.9'unun zayıf olduğu saptanmıştır (13). UNICEF'in 2014 yılında yayınlanan raporunda ise; Türkiye'deki beş yaş altı çocukların, %12'sinin bodur, %1'nin zayıf olduğu bildirilmiştir (14).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Malnütrisyon etyolojisi primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Sağlıklı bir bireyin protein veya enerji, ya da her ikisini birden yetersiz almasına bağlı olarak primer malnütrisyon gelişir. Sekonder malnütrisyon ise ya artmış enerji ihtiyacına ya da kaybına yol açan, uygun olmayan absorpsiyon veya kullanıma bağlı olarak görülmektedir.

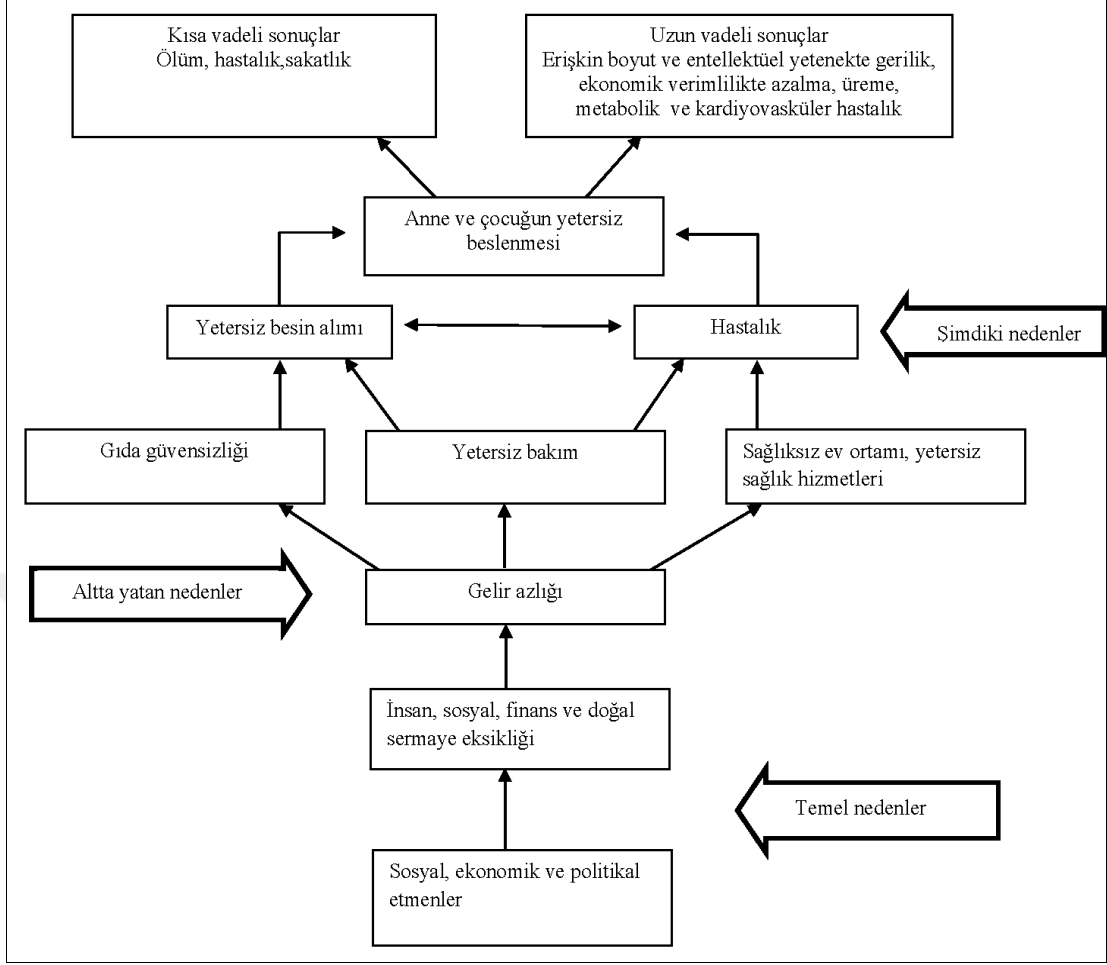
Primer PEM'de kalori alım azlığı genellikle savaş, sosyal adaletsizlik, yoksulluk, ihmal, enfeksiyöz hastalıklar ve gıda dağılımındaki eşitsizliğe ikincildir. Bu sebeple sosyoekonomik, politik ve diğer çevresel yoksunlukların büyüme ve gelişme üzerindeki yıkıcı etkileri de göz önüne alındığında çocukluk çağı açlığının global olarak en sık sebeplerindendir (Şekil 3) (9).

Sekonder PEM kalori eksikliği ise genellikle malabsorpsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kistik fibrosis gibi), maligniteler, anatomik bozukluklar (yarık

damak - dudak gibi), kardiyovasküler, üriner, endokrin, santral sinir sistemi hastalıkları veya kronik enfeksiyonlara ikincil olarak gelişmektedir (15).

**Tablo 1. Malnütrisyon Nedenleri**

Malnütrisyon Nedenleri	
Primer Nedenler	<p>Yetersiz alım</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Açlık</li><li>• Kuraklık</li><li>• Savaş</li><li>• Sosyal adaletsizlik kültürel ve sosyal yapı</li><li>• İnançlar</li><li>• Anne yaşı, anne eğitim durumu</li><li>• Aile yapısı</li><li>• Yanlış beslenme alışkanlığı</li><li>• Çevre koşullarının iyi olmaması Ekonomik</li><li>• Gelir azlığı</li><li>• Gerekli besinlerin pahalı oluşu</li></ul> <p>Yaygın tekrarlayıcı çocukluk çağı enfeksiyonları (rotavirüs, parazitoz vb.)</p>
Sekonder Nedenler	<p>Malabsorpsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kistik fibrozis vb.)</p> <p>Hematolojik ve onkolojik maligniteler</p> <p>Anatomik bozukluklar (yarık damak-dudak, kısa barsak sendromu vb.)</p> <p>Kronik enfeksiyöz hastalıklar (tüberküloz vb.)</p> <p>Kardiyovasküler hastalıklar (konjenital siyanotik kalp hastalıkları vb.)</p> <p>Endokrinolojik hastalıklar (büyüme hormonu eksikliği vb.)</p> <p>Santral sinir sistemi hastalıkları (serebral palsi vb.)</p> <p>Doğuştan metabolik hastalıklar (organik asidemiler, üre siklus defekti vb.)</p> <p>Genetik sendromlar (Silver Russel sendromu, Seckel sendromu vb.)</p>



**Şekil 3. Primer malnütrisyon nedenleri kavramsal modeli**

## 2.1.4. Patogenez

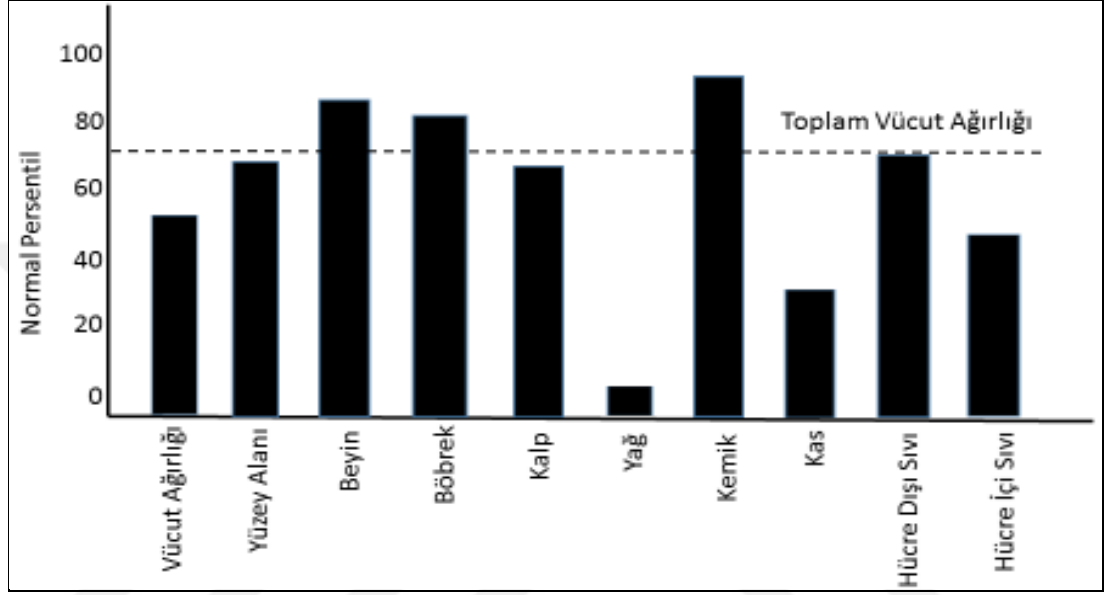
### 2.1.4.1. Yetersiz Enerji Alımına Metabolik Yanıtlar

Malnütrisyonunda temel patofizyoloji; ya besin alımının düşük olması ya da besin kaybının fazla olması nedeniyle vücutta protein, karbonhidrat ve yağ eksikliğinin ortaya çıkmasıdır (16, 17). Malnütrisyonu olan bir çocuğun, sahip olduğu enerjiyi en iyi şekilde kullanabilmesi için her sistem, organ ve hücresinde, fizyolojik ve metabolik adaptasyon mekanizmaları gelişir. Bundan dolayı kalp, böbrek, karaciğer ve bağırsaklar kapasitelerini en düşük seviyede kullanmaya çalışır (18).

Yetersiz besin alımı sonucu, vital fonksiyonların korunması için metabolik ve endokrin değişiklikler aracılığıyla başlangıçta yağ depolarında, daha sonra glikojen

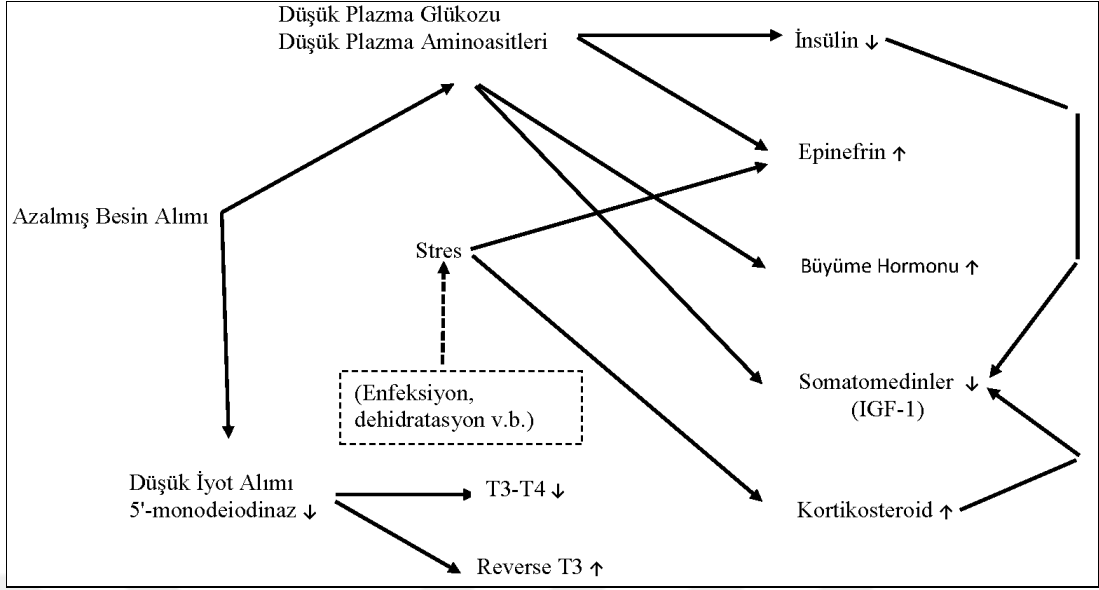


depolarında tükenme olmaktadır. Bu da kilo kaybına sebep olur. Aktivitede görülen azalma enerji harcamasını azaltmak için gelişen erken değişikliklerdendir. Çocuklarda fiziksel aktivitede düşüş görülebilir hatta apati ve tepkisizlik gözlenebilir. Erken dönemde beyin ve iç organlar nispeten korunur ve tipik kas ve yağ dokusu azalmış marasmik çocuk görünümü oluşur (Şekil 4) (19, 20).



Şekil 4. Malnütrisyonlu çocuklarda ölüm anında organ büyüklüklerinin persentil değerleri

Malnütrisyonunda bu metabolik ayarlamalara kısmen de olsa hormonlar aracılık etmektedir. Azalan enerji alımı ile beraber insülin sekresyonu azalır, kortizol ve büyüme hormonu artar. Artan büyüme hormonu karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü sentezinin azalmasına neden olur. Yetersiz alımda iyot düzeyinin düşmesi ve bu dönemde 5'monodeiodinaz enzim aktivitesi azalması sonucu triiodotrionin ve tiroksin seviyelerinde azalma revers  $T_3$  düzeyinde artmaya neden olur (Şekil 5). Bu hormonal değişikliklerin net etkileri ile glikoliz, lipoliz ve aminoasit mobilizasyonu artar; glikojen, yağ ve protein depolanması azalarak, bazal metabolik hız azalır (19 - 22).



**Şekil 5. Ağır malnütrisyonunda endokrin adaptasyon**

#### **2.1.4.2. Yetersiz Protein Alımına Metabolik Yanıtlar**

Protein eksikliği devam ettikçe temel enzimleri korumak için iskelet kası kullanılır. Alımın yetersiz olması nedeni ile kaslarda protein sentezinde düşüş ve yıkımında artış olur. Böylece karaciğerde protein sentezi ve glukoneogenez için gerekli esansiyel aminoasitler sağlanmış olur. Karaciğerde albümin, transferrin ve apolipoprotein B sentezi azalır, fakat diğer proteinlerin sentezi korunur (19).

#### **2.1.4.3. Elektrolit Değişiklikleri**

Malnütrisyonunda enerji bağımlı sodyum potasyum pompasının aktivitesinde azalma olur ve böylece intraselüler sodyum artarken potasyum azalır. Artan intraselüler sodyuma, intraselüler su artışı eşlik eder. Bu artış, kwashiorkorda görülen ödemini açıklayan mekanizmalardan biridir (19). Total vücut potasyumu çok büyük oranda intraselülerdir. Malnütrisyonunda total vücut potasyumu kas proteinlerindeki azalma ve bağırsaklardan kayıp nedeniyle azalırken, sodyum potasyum pompasının aktivitesinin azalması sonucu potasyum kolaylıkla hücre dışına çıkar ve serum potasyumu normal kalabilir. (19, 22).

Malnütrisyonunda cilt altı yağ dokusunda azalma meydana gelir. Buna bağlı vücut sıcaklığı koruyamaz ve vücuttaki su dengesi bozulur. Bunların bir sonucu olarak malnütrisyonlu bir çocukta kolay ve hızlı bir şekilde hipotermi ve dehidratasyon gelişmektedir. Malnütrisyonunda glukoneogenezde bozulma, kas kaybı, cilt altı yağ dokusunda azalma, enfeksiyonlar, glukoz emiliminde bozulma ve yetersiz glukoz depoları nedeniyle, ölümlerle bile sonuçlanabilecek hipoglisemi görülebilir (18, 19). Serum fosfat değeri malnütre çocuklarda düşük olmaktadır. Hatta malnütrisyonunda hipofosfateminin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

### **2.1.5. Malnütrisyonun Tanısında Kullanılan Ölçütler, Göstergeler ve Sınıflamalar**

Malnütrisyon tanısında ilk adım beslenme durumunun değerlendirilmesidir. Antropometrik ölçümler beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan kolay, ucuz ve hızlı yöntemlerdir. Vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve kol çevresi en sık kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Ölçümler standart büyüme eğrilerinde persentil değerlerinin saptanmasında kullanılır (24). Çocuklarda beslenme durumu esas olarak yaşa göre boy, boyya göre ağırlık ve yaşa göre ağırlık gibi antropometrik göstergeler ile değerlendirilir.

Yaşa göre boy lineer büyümenin göstergesidir ve Z-skorunun  $< -2$  standart deviasyonun (SD) altında olması bodurluk olarak tanımlanır. Yetersiz beslenmenin uzun dönemdeki etkisini göstermektedir. Boy ölçümü ilk iki yaşta yatarak, daha büyük çocuklarda ayakta yapılmalıdır. Yaşa göre boy sosyo - ekonomik durum, çevresel faktörler, kötü yaşam koşulları ve sık geçirilen enfeksiyonlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (25).

Yaşa göre ağırlık hem akut hem de kronik yetersiz beslenmeyi göstermektedir ve Z-skorunun  $< -2$  SD'nin altında olması düşük kilolu olarak tanımlanır (19, 25). Prematür bebeklerde düzeltilmiş yaş kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Düzeltilmiş yaş, ağırlık için 24 - 36 ay, boy için üç buçuk yaşına kadar kullanılmaktadır. Bu gösterge hem çocuğun boyundan hem de ağırlığından etkilenir ve bu özelliği nedeniyle her iki gösterge konusunda da yorum yapılmasına olanak sağlar (24, 25).

Boya göre ağırlık Z-skorunun  $< -2$  SD'nin altında olması zayıflık olarak tanımlanır. Akut malnütrisyonun göstergesidir (19, 25). İdeal vücut ağırlığı, çocuğun boyuna göre 50. persentile karşılık gelen ağırlığıdır.

Baş çevresi ölçümü özellikle beyin büyümesinin hızlı olduğu hayatın ilk iki yılında beyin gelişimini değerlendirmek için kullanılan önemli bir ölçümdür. Beslenme durumundan en az etkilenen antropometrik ölçümdür. Bu nedenle beslenme yetersizliği baş çevresi ölçülmesiyle doğru bir şekilde tespit edilemeyebilir (26).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından antropometrik ölçümlerin Z-skoru cinsinden ifade edilmesi önerilmektedir. Yaşa göre vücut ağırlığının, yaşa göre boyun veya boya göre vücut ağırlığının herhangi birisinin  $-2$  SD'nin altında olması malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (19). Z-skoru bir antropometrik ölçümün referans populasyon ortalamasından standart sapma cinsinden ne kadar uzakta olduğunu göstermektedir.

$Z\text{-skoru (SD skoru)} = (\text{ölçülen değer}) - (\text{medyan referans değer}) / \text{referans populasyonun standart deviasyonu}$  olarak hesaplanmaktadır.

Malnütrisyonun ağırlığının ve tipinin belirlenmesinde çeşitli sınıflamalar kullanılmaktadır (9, 19, 21).

#### **2.1.5.1. Gomez Sınıflaması**

Vücut ağırlığı ölçümüne dayanan ve oldukça sık kullanılan bu sınıflamaya göre ölçülen ağırlık aynı yaştaki beslenmesi iyi, sağlıklı bir çocuğun ağırlığı ile karşılaştırılır (27). Malnütrisyonun derecesini belirlemede kullanılır.

$\text{Yaşa göre ağırlık (\%)} = (\text{Çocuğun ağırlığı} / \text{Aynı yaştaki sağlıklı çocuğun ağırlığı}) \times 100$

#### **2.1.5.2. Welcome Sınıflaması**

Çocuğun yaşına göre ağırlığına ve klinik olarak ödeminin olup olmamasına göre malnütrisyon tipini belirlemeye yardımcı olan bir sınıflamadır (28).

### 2.1.5.3. McLaren Sınıflaması

Deri ve saç değişiklikleri, ödem, hepatomegali ve serum albümin düzeyi kullanılarak yapılan bir sınıflamadır (21).

### 2.1.5.4. Waterlow Sınıflaması

Malnütrisyon süresinin belirlenmesinde Waterlow sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada yaşa göre boy ve boya göre ağırlık oranları kullanılır (29).

Yaşa göre boy %95'in altın ise kronik malnütrisyon, boya göre ağırlık %90'ın altında ise akut malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır. Her ikisinin birlikte olması ise kronik malnütrisyona akut bir atağın eklendiğini göstermektedir (21, 26, 30).

### 2.1.5.5. Dünya Sağlık Örgütü'nün Malnütrisyon Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü 1999 yılında malnütrisyonu -2 standart sapmalı bir kesme değeri kullanarak tanımlamayı tavsiye etmiştir (Tablo 2) (21, 24, 30). Bu sınıflamaya göre -3'ün üstündeki SD skor orta - hafif derecede malnütrisyon, -3'ün altındaki SD skoru ağır malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (31, 32).

**Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Malnütrisyon Sınıflaması**

	<b>Orta-Hafif</b>	<b>Ağır</b>
Simetrik ödem	hayır	evet (ödemli malnütrisyon)*
Boya göre ağırlık		
• SD skoru	$-3 \geq$	$< -3$ (ağır zayıflık) **
• Yüzdesi	70 - 79	$< 70$
Yaşa göre boy		
SD skoru	$-3 \geq$	$< -3$ (ağır bodurluk)
Yüzdesi	85 - 89	$< 85$

\* Eski değerlendirmede kwashiorkor ve marasmik - kwashiorkoru gösterir.

\*\* Eski değerlendirme sisteminde Gomez sınıflamasında III. derece malnütrisyonu, Wellcome sınıflamasında marasmusu gösterir.

### **2.1.6. Klinik**

Malnütrisyonunda klinik belirtiler eksik alınan besinin içeriği, besin eksikliğinin süresi ve ağırlığı, yaş ve enfeksiyon gibi birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (19). Ağır protein enerji malnütrisyonun üç klinik tipi vardır; marasmus (enerji eksikliği), kwashiorkor (protein eksikliği) ve marasmik - kwashiorkor (hem protein, hem enerji eksikliği).

#### **2.1.6.1. Marasmus**

Marasmus genellikle büyümenin hızlı olduğu yaşamın ilk yılı içinde anne sütü alamayan, yetersiz ek besin verilen çocuklarda görülür ve açlık durumunda, ciddi besin ve kalori eksikliğine adaptif yanıt olarak oluşmaktadır (15). Enerji ihtiyacının ve enfeksiyonların daha çok olduğu beş yaş altında daha sık görülmektedir. Serum albümin düzeyi normal ya da hafif düşük olabilir, ödem yoktur. Fizyolojik ve metabolik adaptasyonlar sonucu kas kitlesinin ve deri altı yağ dokusunun yaygın kaybı olmakta ve tipik marasmuslu çocuk görüntüsü oluşmaktadır (Şekil 6). Cilt altı yağ dokusu kaybına bağlı olarak deri kırışık ve gevşektir. Şakaklar, gözler çökük ve bukkal yağ dokusu kaybına bağlı yüz çizgileri aşağı doğru çekilmiş yaşlı adam görüntüsü vardır. Saçlar cansız, ince ve kırılındır. İştahları iyi ve çevre ile ilgilidir. Ruhsal durgunluk, apati, hareketsizlik ve bazı vakalarda huzursuzluk olabilir. Kalp hızı, kan basıncı ve vücut ısısı düşüktür. Yetersiz glukoz depoları nedeniyle kolaylıkla hipoglisemi gelişebilir. İmmün sistem baskılanmasına sekonder enfeksiyon gelişimi sıktır (1, 9, 19, 21, 33).



**Şekil 6. Marasmuslu hastanın görüntüsü**

#### **2.1.6.2. Kwashiorkor**

Kwashiorkor genellikle ek gıdaya geçilme döneminde ve sonrasında ortaya çıkan protein alım yetersizliğidir. Kwashiorkorun yaygın olduğu yerlerde ana besin maddesi karbonhidratlardır (9). En önemli klinik bulgusu ödem, büyüme geriliği ve mental değişikliktir (21). Düşük albümin düzeyi, yüksek kortizol seviyesi ve uygunsuz antidiüretik hormon salımının ödeme neden olduğu düşünülmektedir (1). Ödem özellikle ayaklarda, bacakta daha ciddi vakalarda yüzde ve ekstremitelerde oluşur, gode bırakır ve ağrısızdır. Ödeme bağlı yüzde oluşan görünüme “aydede yüzü” denilmektedir. Boy normal ya da kısa olup, yaşa göre beklenen ağırlık %60 - 80'dir ve kilo kaybı ödemle maskelenmiş olabilir.

Hastalar ödem, dermatit, hipopigmente saç, distansiyon ve hepatomegali kliniği ile karakterize olup şeker bebek olarak adlandırılmaktadır. Saçlar ince, kuru, seyrek, kırılkan ve depigmente kahverengi-kırmızı bir renk alır. İyileşme döneminde depigmente-pigmente alanlar görülür ve buna bayrak işareti denir. Deride kuruluk, pullanma, depigmente / hiperpigmente alanlar ve iyileşmeyen ülserler gelişebilir. Karaciğerde başlıca trigliseridler olmak üzere lipid birikimine bağlı olarak büyüme saptanabilir.

Vitamin eksikliklerine bağlı keylozis, anguler stomatit, glossit ve kseroftalmi gibi lezyonlar görülebilir. Hipoalbüminemi (2.5 gr/dl civarında ve altında), hipopotasemi, kanda esansiyel olmayan aminoasitlerde artma, demir ve folik asit eksikliğine bağlı olarak gelişen anemi, nadiren de protrombin zamanında uzama ve trombositopeniye bağlı olarak purpuralar görülebilir. İştahları kötüdür. Bu ocuklarda apati ve huzursuzluk daima vardır. Özellikle pnömoni, septisemi ve gastroenterit gibi enfeksiyonlar sık görülür. İmmün sistem baskılanmasına sekonder enfeksiyon gelişimi siktir ve kwashiorkoru belirgin hale getirmektedir (19).

### 2.1.6.3. Marasmik Kwashiorkor

Marasmus ve kwashiorkorun klinik bulgularının bir arada görüldüğü malnütrisyon tipidir. Yaşa göre ağrlık %60'ın altındadır ve ödem vardır. Deri altı yağ dokusunda kayıp, deri bulguları, zayıflık ve ödem vardır (1, 9, 21). Marasmus ve kwashiorkorlu çocukların zellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. Marasmus ve Kwashiorkorlu ocukların özellikleri**

<b>zellik</b>	<b>Marasmus</b>	<b>Kwashiorkor</b>
Etiyoloji	Kalori eksikliği	özellikle proteinden yoksun beslenme
En sık görülme yaşı	5 - 6 aydan sonra	18 ay - 3 yaş
Cilt altı yağ dokusu kaybı	Belirgin	Belirgin değil
Kas erimesi	Belirgin	Bazen
Diyaire	Sıklıkla var	Sıklıkla var
Deri değişiklikleri	Normal veya kuru	+++
Sa değişiklikleri	+	+++
Yüz görünümü	İhtiyar adam yüzü	Ay dede yüzü
Apati - letarji	+	+++
Hepatomegali	Yok	Var
İştah	İyi	Kötü
Kan proteinleri	Normal veya hafif düşük	Düşük



### 2.1.7. Laboratuvar

Beslenme yetersizliğinde laboratuvar testlerinin tanısal faydası minimaldir (33). Laboratuvar testleri daha çok komplikasyonların elektrolit dengesizliklerinin saptanması, destek tedavisinin takibi ve subklinik besin eksikliğini göstermek için kullanılmakta olup en sık kullanılanlar albümin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein ve transferrindir. DSÖ malnütrisyonlu çocuklarda, kan şekeri, tam kan sayımı, elektrolitler, serum albümin düzeyi, idrar tetkiki / kültürü, dışkı mikroskopisi / kültürü ve yaygın olduğu yerlerde HIV bakılmasını önermektedir (20, 24).

Albumin en sık kullanılan serum proteindir. Yarılanma ömrü uzun (18 - 20 gün) olduğundan beslenme durumundaki akut değişikliklerin belirlenebilmesi için uygun değildir. Beslenme yetersizliği dışında böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve hipervolemi gibi durumlarda da düşük bulunabilir (34, 35).

### 2.1.8. Tedavi

Malnütrisyonun derecesine göre tedavi, ayaktan veya yatırılarak yapılmaktadır. Bu nedenle malnütrisyonun derecelendirilmesi tedavi planı açısından önemlidir. Hafif ve orta derecede malnütrisyonlu çocuklar evde tedavi edilirken ağır malnütrisyonlu çocuklar yatırılarak izlenir. Yatırılarak tedavi endikasyonları Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. Malnütrisyonunda Yatış Endikasyonları**

---

Ağır malnütrisyonun olması
Bir yaşından küçük bebekler
Şiddetli ishal (> 6 dışkı / gün, dehidratasyon) varlığı
Ağır solukluk, hipotermi, şok bulguları
Sistemik enfeksiyon veya solunum sistemi veya başka lokalize enfeksiyon bulgusu
Ağır anemi (hemoglobin < 5 g/dl), şok bulguları
Kusma ve diğer nedenlerle ağızdan beslenememe
Elektrolit anormalliklerinin olması

---

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre ağır malnütrisyon tedavisi üç dönemde değerlendirilmektedir (30, 36);

1. Resüsitasyon ve stabilizasyon dönemi (1 - 10. gün)
2. Düzeltme (rehabilitasyon) dönemi (2 - 6. hafta)
3. İzlem dönemi (7 - 26. hafta)

Malnütrisyonunda tedavi evreleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5. Malnütrisyonun Tedavi Evreleri**

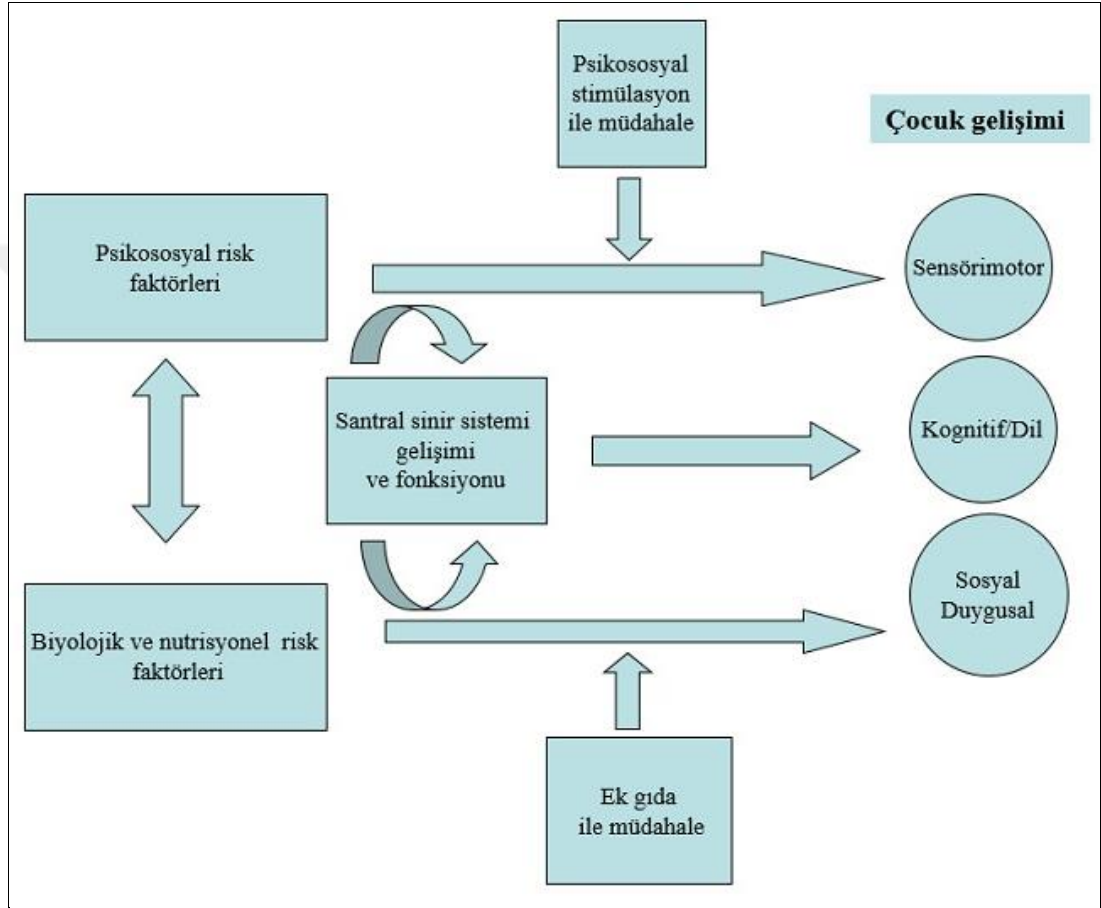
	Stabilizasyon		Rehabilitasyon	İzlem
	1 - 2. Gün	3 - 7. gün	2 - 6. hafta	7 - 26. hafta
Tedavi et veya önle				
Hipoglisemi	→			
Hipotermi	→			
Dehidratasyon	→			
Elektrolitler	→		→	
Enfeksiyon	→	→		
Mikronütrientler	→	→	→	→
Beslenmeye başlama	→	→		
Büyümeyi yakalamak için beslenme desteği			→	→
Duyusal gelişim için uyarılar	→	→	→	→
Hastaneden çıkış ve izlem hazırlığı			→	→

## 2.2. Nörokognitif Fonksiyonlar

Çocuk gelişimi kognitif, motor, sosyal ve duygusal alanları kapsar. Bu alanların her biri birbirine bağlı olup, bir tanesinde meydana gelen değişim diğerlerini de etkilemektedir. Gelişim süreci, çevresel etkileşimle meydana gelir. Prenatal dönemde başlayıp hayat boyu devam eder. Yaşamın ilk üç dört yılı bir çocuğun büyümesi ve gelişmesi için en önemli yıllardır. Bu sürede çocuğun beyni, nöronal oluşum, aksonal ve dendritik büyüme, sinaptogenez, sinaptik dallanma ve budama, miyelinleşme ve glial hücrelerin oluşumu ile hızla büyür. Böylece çocuk hiçbir dönemde bir daha sahip olamayacağı kadar hızlı bir öğrenme düzeyine sahip olur. Bu olaylar ardışık zamanlarda meydana gelir ve birbirinin üzerine inşa edilir.

Dolayısıyla bu süreçlerin herhangi birinin sekteye uğraması beynin yapısı ve çocuğun sosyo - emosyonel gelişimi üzerinde uzun dönem etkilere sahip olabilir.

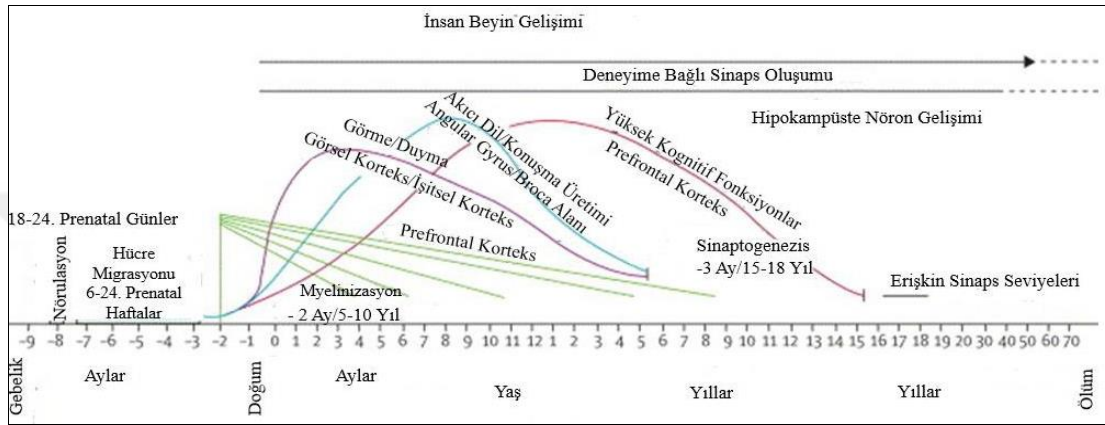
Çocuk gelişiminin birçok belirleyicisi vardır. Bunlar psikososyal (evdeki uyaran düzeyi, anne - çocuk etkileşiminin kalitesi), biyolojik (sağlık ve nütrisyon durumu), çocuğun özellikleri ve genetik miras şeklindedir (Şekil 7) (7, 37).



Şekil 7. Çocuk gelişiminde risk faktörleri ve etkileri

İnsanlarda, intrauterin beşinci haftanın sonunda nöral tüpün anterior-posterior ve dorsal-ventral aksları gelişmiş olur. Kortikal plak ve bazı nöronlar arası bağlantılar gestasyonun 8 - 16. haftalarında gelişir. Gestasyonun 24. haftasından perinatal periyoda kadar, kortikal plaktaki nöronlar ölür ve bazı matür kortikal nöronlar yerlerini alır. Bu süreçte, nöral bağlantılarda belirgin düzelmeler meydana gelir. İntrauterin 34. haftadan iki yaşa kadar sinaps gelişimi üst noktaya ulaşır ve beyinde belirgin gelişme görülür. Bu gelişim okul öncesi döneme kadar devam edip bu dönemde erişkin yaşa eşdeğer olmaktadır (38). Myelinizasyon intrauterin 12. veya

16. haftalarda başlar. Primer fonksiyonları koordine eden bölgelerde daha erken oluşurken, bazı bölgelerde myelinizasyon adölesan dönemde de devam etmektedir. Her ne kadar gri cevher beynin farklı bölgelerinde 7 - 11 yaşlarında üst düzeye ulaşsa da, beyaz cevher gelişiminin 20 yaşından sonra da devam ettiği düşünülmektedir. Bazal ganglia, amigdala ve hipokampus gibi bazı subkortikal yapıların gelişimi geç adölesan döneme kadar devam etmektedir (Şekil 8) (38, 39).



**Şekil 8. İnsan beyni gelişimi**

Davranışsal nörobilimdeki son gelişmeler, beyin gelişiminde deneyimlerin özellikle de hücre bölünmesi, miyelinizasyon ve sinaptik formasyon açısından önemli rol oynadığını göstermiştir (40).

Bilişsel fonksiyon, beyin tarafından kontrol edilen bir takım yüksek mental fonksiyonların bileşimini yansıtır ve bu bileşimde dikkat, hafıza, düşünme, öğrenme ile algı bulunmaktadır (41). Nörokognitif fonksiyon, bireysel bilgi edinmeyi, sorunları çözmeyi ve geleceği planlamayı sağlayan bellek ve algının mental sürecidir (42).

Nörokognitif gelişim genetik, beslenme, eğitim ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çocuklarda kognitif gelişimin genetik ile ilişkili olduğu, fakat yeterli beslenmenin ve psikososyal uyarıların da kognitif gelişim üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (37). Diyetin birçok bileşeninin özellikle yağların ve mikronütrientlerin kognisyonu ve öğrenmeyi etkilediği bilinmektedir (2).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LC - PUFA) beyin, retina ve nörolojik dokularda bulunmaktadır. LC - PUFA nöronal membranın temel bileşeni

olmakla kalmayıp aynı zamanda membran akışkanlığını ve hacmini düzenler. Böylece iyon kanallarını etkilemenin yanı sıra reseptör ve enzim aktivitelerini de etkiler. Nöronal ve dendritik omurga gelişimini ve sinaptik membran sentezini düzenler. Bu nedenle mevcut literatür LC - PUFA'nın beyin gelişimi ve fonksiyonu için oldukça önemli olduğunu ileri sürmektedir (38).

Dekosahekzenoik asit (DHA) frontal korteksdeki tüm yağ asitlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan temel omega - 3 yağ asitidir. DHA'dan zengin frontal lobların, planlama, problem çözme, dikkat gibi yüksek düzeyli kognitif aktivitelerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (43). Araşidonik asit (AA) ve DHA'nın hücrel fizyolojide önemli görevleri olduğu ve üçüncü trimester ile hayatın ilk aylarında infant beyni tarafından seçici bir şekilde tercih edildikleri düşünülmektedir (44). Deneysel çalışmalarda, büyümenin erken evrelerinde, LC - PUFA prekürsörlerinin diyetlere eklenmesinin veya diyetten çıkarılmasının hem sinir dokusu hem de sensorimotor gelişimi etkilediği gösterilmiştir (19). İnsanlarda, değişik yaşam evrelerindeki çalışmalar DHA'nın normal zekayı desteklediğini ve görsel-konumsal öğrenme ve hafızayı koruduğunu göstermektedir (43). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, disleksi veya dispraksi gibi belli gelişimsel ve davranışsal bozuklukları olan çocuklarda LC - PUFA'nın düşük kan düzeyleri gösterilmiştir (45).

Mikronütrientler sağlıklı büyümeyi ve gelişmeyi destekleyen temel vitaminler ve minerallerden oluşmaktadır. Vücut tarafından üretilmediği için dışarıdan alınması gerekmektedir. Mikronütrient eksikliği ve erken kognitif gelişme arasındaki ilişki son zamanlarda dikkat çekmektedir. Çünkü mikronütrientler belirli psikolojik ve nörolojik işlemlerle alakalıdır. İyot, demir ve çinko bebeklerde ve küçük çocuklarda kognitif gelişme ile bağlantılıdır. Mikronütrientlerin kognitif fonksiyonları etkilemesinde ikisi direkt biri indirekt olmak üzere üç ana mekanizma tanımlanmıştır. Son zamanlarda homosistein aracılıklı dördüncü bir mekanizmanın da önemli olduğu belirlenmiştir (38, 46).

1. Nörotransmitter sentezi
2. Nöron membran ve reseptör modifikasyonu
3. Enerji metabolizması
4. B vitaminleri ve homosistein metabolizması

Malnütrisyonun nöronal doku üzerine primer etkisinin yanı sıra sebep olduğu mikronütrient ve LC - PUFA eksikliği nedenleriyle sekonder etkileri de olabilir. Malnütrisyonun beyin fonksiyonlarında uzun sürede değişiklikler yaptığı, uzun dönemde gelişen kognitif bozukluklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (3). Malnütrisyon hem genel gelişimsel testlerde ölçülebilen global geriliğe hem de hipokampus ve kortekste spesifik etkilere neden olmaktadır (42).

Erken çocukluk çağında hafif fakat uzun süreli bir malnütrisyon, nedensellik, görsel - uzaysal fonksiyonlar, dil gelişimi, dikkat, öğrenme ve akademik başarıyı negatif etkilemektedir (4). Kronik malnütrisyon; erken çocukluk çağında kötü kognitif fonksiyona, geç çocukluk çağında ise okul başarısızlığına yol açmaktadır (5).

### **2.3. Ankara Gelişim Tarama Envanteri**

Gelişim testleri genellikle sıfır-altı yaş aralığındaki çocukların, çeşitli beceri alanlarındaki gelişim düzeylerini tespit etmek ve bu sonuçlara dayanarak muhtemel gelişimsel güçlükleri saptamak amacıyla kullanılan testlerdir. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayan bir testtir ve kültürümüze özgü, kısa sürede çok kişiye uygulanabilecek şekilde düzenlenmiştir.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri bebeğin ya da çocuğun yaşına uygun dilimden başlanarak anneye ya da çocuğa temel bakım veren kişiye soruların sorulmasıyla uygulanır. Burada önemli olan, çocuk hakkında en sağlıklı bilgiyi elde edebilmektir. Çocuğu en iyi tanıyan kişiler annelerdir. Bundan dolayı da annelerin çocuk hakkında verdiği bilgiler uzun süreli gözleme dayanmaktadır. Böylece sonuçları olumsuz olarak etkileyebilecek akut hastalık, yorgunluk, uyku gibi geçici durumlar annelerin değerlendirmelerine yansımamaktadır. Annelerin bilgi kaynağı olarak kullanılmasının bir diğer yararı da annelerin değerlendirme sürecine doğrudan katılmalarıdır. Böylece annelere gelişim açısından önemli davranışları daha iyi gözleyebilme ve çocukları daha iyi tanıyabilme olanağı sağlanmaktadır. Bu test anneler dışında çocuğun gelişimini yakından izleyen ve çocuğu iyi tanıyan babalar, bakıcılar ve öğretmenler tarafından da yanıtlanabilir. Uygulayıcı tarafından anne ve

babaya yöneltilen soruların yanı sıra çocuk da aynı zamanda gözlem altına alınmaktadır. Adım adım çocuğun sahip olduğu her beceri değerlendirmeye alınmaktadır.

Ankara Gelişim Tarama Envanterinin dört alt testi vardır. Bu alt testler dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor ve kaba motor gelişimini ölçen sorular içerir.

Dil - bilişsel testi basit ses ve sözel davranışlar ile karmaşık dil ifadeleri, dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, basit problemleri çözme, sayı - zaman kavramı gibi becerileri kapsayıp 65 maddeden oluşur. İnce motor gelişim testi görsel - motor becerileri kapsar ve 26 maddeden oluşur. Basit el ve göz hareketleriyle karmaşık ince motor becerileri kapsar. KM gelişim testi hareket ve hareketle ilişkili kuvvet, denge ve koordinasyonu içerir ve 24 maddeden oluşur. Sosyal beceri - öz bakım gelişim testi tuvalet temizliği, yeme, içme ve giyinme gibi öz bakım alışkanlıkları ile özerklik, sosyal etkileşim ve insiyatif gibi özelliklerin genel bir ölçümü olup 39 maddeden oluşur. Genel gelişim tüm alt testleri kapsar ve gelişim düzeyini gösterir. 154 maddelik genel gelişim toplam puanı yansıtır (47).

Bu testteki sorulara çocuğun yaş dilimin hemen öncesindeki yaş diliminden başlanır. Sorulan sorulara yanıt "evet" ise bir puan, "hayır" ise sıfır puan verilir. Başlama noktasından önceki sorular için de puan verilir. Toplam genel gelişim puanını hesaplamak için anneye sorulan bütün sorulardan elde edilen puanlar toplanır. Daha sonra bu puana başlama noktasından önceki soru sayısı kadar puan eklenir. Dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor ve kaba motor alt test puanları hesaplanır.

Dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor, kaba motor ve genel gelişim ham puanlarını yorumlamak için iki çeşit profil kullanır. Bunlar "Genel Gelişim ve Alt Test Ham Puanları Profili" ve " T - Puanları Profili" dir.

T - puan tablosunda yaş düzeyleri profilin üst ve altında, T - puanları ise sağ ve solunda bulunmaktadır. Çocuğun toplam gelişim puanı hesaplandıktan sonra, bu puana karşılık gelen T - puanı bulunur. T - puanları profiline göre 40 - 60 arası değerler normal, 40'ın altındaki değerler gelişme geriliği, 60'in üstündeki değerler yüksek olarak değerlendirilir (47).

Ankara Gelişim Tarama Envanteri EK - 1'de gösterilmiştir.

## **2.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi**

Manyetik rezonans (MR) spektroskopi, MR ile incelenen anatomik ya da patolojik dokunun biyokimyasal yapısı ve doku karakterini bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir (48).

Manyetik rezonans spektroskopi, MR'de olduğu gibi atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerini temel alır. MR spektroskopide iki nokta arasında manyetik alan farkı yaratılarak, farklı elektrik yüklerine sahip maddelerin farklı hızlarda hareket ettirilmesi ve birbirlerinden ayrıştırılıp ölçülebilir hale getirilmesi sağlanır (49).

Hidrojen atomu fazla miktarda bulunması, kullanımı pratik olması ve yüksek MR sensitivitesine sahip olması nedeniyle MR spektroskopide en fazla kullanılan atomdur (49). En yaygın kullanılan rezonanslar relatif olarak yüksek beyin konsantrasyonları ve biyolojik önemleri nedeniyle N - asetilaspartat (NAA), kreatinin (Cr) ve kolin (Cho) dir (Şekil 9) (48).

### **2.4.1. N - Asetilaspartat**

Normal fonksiyona sahip nöronlarda bulunan nöronal göstergedir. NAA gebeliğin 16. haftası gibi erken bir sürede fetusun serebral korteksinde ve beyaz maddesinde saptanabilmektedir. Proton spektrumunda en önemli piki temsil eder ve insan beyinde normal bir spektrumdaki en büyük piki oluşturur (48, 50). NAA, esas olarak olgunlaşmış nöronlarda ve aksonlarda bulunur. Dejeneratif bozukluklar, inme, radyasyon nekrozu, skar dokusu ve tümöral doku olan bölgelerde NAA'da kayıp ya da silinme söz konusudur (49).

### **2.4.2. Kreatinin**

Diğer metabolitlere göre sabit değerde olduğu kabul edilmektedir bundan dolayı kontrol ve kıyaslama için kullanılır. Ancak çok büyüyen tümör dokusunun beslenememesi gibi oksidatif fosforilasyonun sürdürülemediği ve ATP üretiminin yapılamadığı durumlarda Cr değeri düşer. Ayrıca Cr değerleri radyasyon nekrozu



alanlarında da düşüktür (49). Spektrumda görünen metabolitler arasında en sabit konsantrasyona Cr sahip olduğu için oranlamalar en sık Cr ile yapılmaktadır (51).

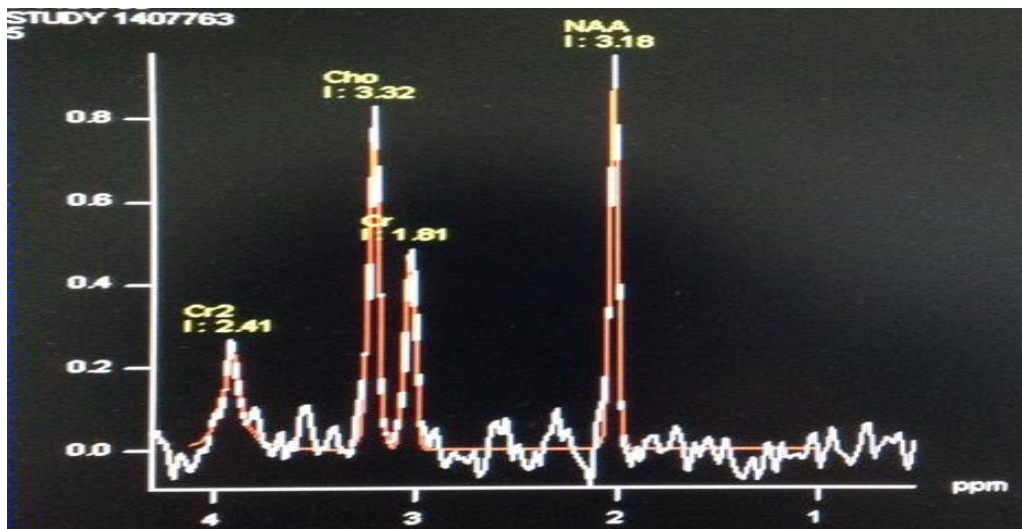
### 2.4.3. Kolin

Hücre membranında bulunur. Membran sentezi, hücre sayısı artışı, myelin yıkımını gösterir. Cho, neonatal beyinde baskın olan metabolittir (52). Cho düzeyleri, akut demyelinizan lezyonlarda, beyin tümörlerinde artmaktadır (49). Cho düzeylerinin yükselmesi, artmış membran turnoverinin yaygın olarak kullanılan bir göstergesidir (52).

Diğer metabolitler lipid, laktat, glutamat ve glutaminler, GABA, myoinozitol ve alanindir.

Bilgisayarın kendi yapmış olduğu değerlendirmede pik yükseklikleri veya pikler altındaki alanlar hesaplanır. Piklerin net değerleri yerine pik oranları tercih edilmektedir (48).

Beyindeki metabolitlerin konsantrasyonları hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Yaşa bağlı olarak beyin gelişimi sırasında gri ve beyaz cevherde total NAA konsantrasyonlarında artış ile birlikte NAA / Cho oranında artış, Cho / Cr oranında azalma görülür. Nöronal matürasyona bağlı metabolitlerdeki değişiklikler bir ile üç yaşları arasında en fazladır (53, 54).



Şekil 9. Normal bir manyetik rezonans spektroskopisi örneğinde izlenen metabolitler

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2013 - 1 Kasım 2014 tarihleri arasında malnütrisyon ile başvuran, yaşları 2 - 36 ay arası değişen, prematüritesi, bilinen nörometabolik hastalığı ve nörokognitif fonksiyonu etkileyen bozukluğu olmayan 28 hasta (çalışma grubu) ve bunlarla benzer demografik özelliklere sahip 21 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı. Çalışma grubunda dört kişi çalışmaya katılmayı reddetti (n = 24).

Kontrol grubu herhangi bir nedenle kranial MR çekilen (hemanjiom vb.), yaşları 2 - 36 ay arasında değişen, prematüritesi ve bilinen kronik hastalığı olmayan çocuklardan oluşturuldu. Tüm olgulara çalışmaya alınmadan önce çalışmanın amacı ile ilgili bilgiler verildi ve yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

Hastaların demografik olarak; yaş, cinsiyet, anne sütü ile beslenme süresi, beslenme şekilleri, ek gıdaya başlama yaşı ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Antropometrik ölçümlerden boy ve ağırlık ölçümü yapıldı. Vücut ağırlığı, 0 - 24 aylık çocuklarda bebek terazisinde, 24 aydan büyük çocuklarda yer tartısı ile çıplak olarak ölçüldü. Boy, 0 - 24 aylık olan çocuklarda masada yatar pozisyonda, 24 aydan büyük çocuklarda ise duvara monte edilmiş bir mezura ile ayakta ölçüldü.

Her çocuğun yaş, boy ve ağırlık değerleri kullanılarak; yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık ve boya göre ağırlık Z-skorumları hesaplandı. Hesaplama, çocuğun antropometrik ölçümünden aynı yaş ve cinsiyetteki referans grubun ortanca değeri çıkarıldıktan sonra, referans grubun standart sapma değerine bölünerek yapıldı.

Malnütrisyon sınıflamasında DSÖ'nün sınıflaması kullanıldı. Buna göre yaşa göre boy veya boya göre ağırlık Z-skoru  $-3 \geq$  olanlar hafif ve orta derece malnütrisyon, Z-skoru  $< -3$  altında olanlar veya simetrik ödemi olanlar ağır malnütrisyon olarak sınıflandırıldı (32, 33).

#### 3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması

Hastalardan başvuru sırasında tam kan, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), demir (Fe), total protein, albumin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid

(TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol, alkalen fosfataz (ALP), B12 vitamini, folat, ferritin, AA ve DHA çalışılması için kan alındı.

Tam kan sayımı, Beckman Coulter LH 780 tam otomatik kan sayım cihazı ile kendi orijinal solüsyonları kullanılarak VCS yöntemiyle ölçüm yapıldı (Seri No: AN16105)

Kolesterol, HDL, LDL ve TG; AU5800 Beckman Coulter analiz cihazının kendi orijinal kitiyle renk testi kullanılarak çalışıldı (Seri No: 2012060262).

Kalsiyum, Mg, total protein, albumin, Fe; AU5800 Beckman Coulter analiz cihazının kendi orijinal kitiyle kinetik UV testi kullanılarak çalışıldı (Seri No: 2012060262). Albumin değeri düşük olan hasta ve kontrol gruplarında düzeltilmiş Ca değerleri,  $[\text{serum Ca} + (4 - \text{serum albumin}) \times 0.8]$  formülüyle hesaplandı (55).

Alkalen fosfataz, AU5800 Beckman Coulter analiz cihazının kendi orijinal kitiyle enzimatik olarak çalışıldı (Seri No: 2012060262).

Vitamin B12, folat, ferritin; Beckman Coulter DXI800 kendi orijinal kitiyle “paramanyetik partiküllü kemilüminesans immünoanaliz” yöntemiyle çalışıldı (Seri No: 602101).

Vitamin A ve çinko için alınan kanlar 3000 rpm 10 dk santrifüj edildikten sonra serum ayrıldı, + 4 derecede saklandı ve soğuk zincirle dış tetkik olarak gönderildi. Vitamin A, Shimadzu - API 3200 cihazıyla LC - MS - MS yöntemiyle çalışıldı (Seri No: AA1361071100). Çinko, Shimadzu 6800 cihazı ile atomik absorpsiyon yöntemiyle çalışıldı (Seri No: A30464601617).

Araşidonik asit ve DHA çalışılması için alınan kanlar 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Üst kısımda kalan plazma ve lökosit tabakası ayrıldı. Eritrosit membranının elde edilmesi için modifiye Hideo Hamaguchi ve Hartwig Cleve yöntemi kullanıldı. Eritrosit membranından yağ asitlerinin ekstraksiyonu için modifiye Sattler’in ekstraksiyon yöntemi kullanıldı. Yağ asitlerinin metil esterleri Sattler’in transesterifikasyon yöntemi modifiye edilerek elde edildi. Metil esterleri hazırlanan serbest yağ asitlerinin çeşitleri ve yüzde değerleri, gaz kromatografisi metoduyla belirlendi.

### **3.2. Ankara Gelişim Tarama Envateri Uygulanması ve Değerlendirilmesi**

Ankara Gelişim Tarama Envateri uygulaması ve değerlendirilmesi çocuk psikoloğu tarafından anneye ya da çocuğa temel bakım veren kişiye soruların sorulmasıyla uygulandı. AGTE uygulanırken mümkün olduğunca anlaşılır bir dil kullanıldı, sorular teker teker soruldu ve gerektiğinde örnekler verilerek aileden en sağlıklı bilgi alınmaya çalışıldı. Sorulara çocuğun yaş diliminin hemen öncesindeki yaş diliminden başlandı. Sorulan sorulara yanıt "evet" ise bir puan, "hayır" ise sıfır puan verildi. Başlama noktasından önceki sorular için de puan verildi.

Genel gelişim puanını hesaplamak için anneye sorulan bütün sorulardan elde edilen puanlar toplandı. Daha sonra bu puana başlama noktasından önceki soru sayısı kadar puan eklendi. Dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor ve kaba motor alt test puanları hesaplandı ve bunlara uyan gelişim yaşları belirlendi. Hastanın nörokognitif fonksiyonlardaki geriliği takvim yaşından gelişim yaşının çıkarılması ile elde edildi.

Dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor, kaba motor ve genel gelişim ham puanlarını yorumlamak için " T - Puanları Profili" kullanıldı.

T - puan tablosunda yaş düzeyleri profilin üst ve altında, T - puanları ise sağ ve solunda bulunmaktaydı. Çocuğun toplam gelişim puanı hesaplandıktan sonra, bu puana karşılık gelen T - puanı bulundu. T - puanları profiline göre 40 - 60 arası değerler normal, 40'ın altındaki değerler gelişme geriliği, 60'in üstündeki değerler yüksek olarak değerlendirildi (47).

### **3.3. Manyetik Rezonans Spektroskopi Tekniği**

Tüm hastalara 1.5 - T MR cihazı (Siemens Magnetom Symphony) ile standart kafa koili kullanılarak multivoksel MR spektroskopi yapıldı. Kimyasal değişim görüntüleme (chemical shift imaging) (CSI) sekansı (1500 / 135 [TR / TE]) kullanıldı. Manyetik alanın otomatik shimming ile üç ortogonal temel imaj elde edildi. 15 mm kalınlığındaki VOI (volume of interest) talamus, bazal ganglion düzeyine frontoparietooccipital beyaz cevheri de içine alacak şekilde planium sfenoidaleye paralel olarak yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında

kimyasal shift selektif puls (CHESS) yöntemi kullanıldı. Su sinyali baskılanmasından sonra MR spektroskopik veriler toplandı.

Voksellerden toplanan verilerden fourier transformasyon ile spektralar oluşturuldu. Manuel olarak baseline düzeltme (sıfıra yaklaştırma) işlemlerinden sonra metabolit pikleri saptandı. 3.21 ppm'de Cho, 3.04 ppm'de Cr, 2.02 ppm'de NAA olmak üzere üç dominant spectra elde edildi. NAA / Cr, Cho / Cr ve NAA / Cho metabolit oranları hesaplandı.

### **3.4. İstatistiksel İncelemeler**

Çalışma için elde edilen veriler 'SPSS. 13 for Windows' programına aktarıldı ve değerlendirildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında, normal dağılımı sağlandığı koşulda Student-t testi, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verileri karşılaştırmak için 'Ki Kare' testinden yararlanıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2013/129) ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: 11560).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 24'ü ( $10.8 \pm 7.6$  ay, %62.5'i kız) malnütrisyonlu, 21'i ( $12.7 \pm 9.79$ , %66.7'si kız) sağlıklı toplam 45 çocuk alındı. Hastaların 12'si (%50) primer malnütrisyonlu, 12'si (%50) sekonder malnütrisyonlu olup, fizik muayenesinde üçünde (%12.5) ödem ve ikisinde (%8.3) hepatomegali mevcuttu. Sekonder malnütrisyonu olan hastaların üçünde konjenital kalp hastalığı, ikisinde kistik fibrozis, ikisinde çölyak hastalığı, ikisinde kısa barsak sendromu, birinde opere yarık damak ve dudak, birinde nefrotik sendrom ve birinde çoklu gıda alerjisi vardı (Tablo 6).

**Tablo 6. Çalışmaya Alınan Çocukların Demografik Özellikleri**

	Hasta	Kontrol
Olgu sayısı, n	24	21
Cinsiyet, kız, n (%)	15 (62.5)	14 (66.7)
Yaş, (ort $\pm$ SD) yıl	$10.8 \pm 7.6$	$12.7 \pm 9.79$
Anne sütü alma süresi, (ort $\pm$ SD) ay	$7.18 \pm 5.72$	
Malnütrisyon		
Primer Malnütrisyon, n (%)	12 (50)	
Sekonder Malnütrisyon, n (%)	12 (50)	
Ödem, n (%)	3 (12.5)	
Hepatomegali, n (%)	2 (8.3)	

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya alınan hasta grubunun ağırlık ortalaması  $5889 \pm 2209$  gr, ağırlık Z-skoru ortalaması  $-3.66 \pm 1.32$  iken, kontrol grubunun ağırlık ortalaması  $9395 \pm 2684$  gr, ağırlık Z-skoru ortalaması  $0.079 \pm 0.68$  idi. Hasta grubunun boy ortalaması  $64.9 \pm 9.9$ , boy Z-skoru ortalaması  $-2.68 \pm 1.41$  iken, kontrol grubunun boy ortalaması  $74.74$

$\pm 11.5$ , boy Z-skoru ortalaması  $0.176 \pm 0.794$  idi (Tablo 7). DSÖ sınıflamasına göre hastaların 10'unun (%41.7) ağır malnütrisyonu, 14 hastanın ise (%58.3) orta ve hafif malnütrisyonu vardı.

**Tablo 7. Çalışmaya Alınan Çocukların Antropometrik Özellikleri**

	Hasta (n = 24)	Kontrol (n = 21)
Ağırlık, (ort $\pm$ SD) gr	$5889 \pm 2209^a$	$9395 \pm 2684^b$
Ağırlık Z-skoru, (ort $\pm$ SD)	$-3.66 \pm 1.32^c$	$0.079 \pm 0.68^d$
Boy, (ort $\pm$ SD) cm	$64.9 \pm 9.9^e$	$74.7 \pm 11.5^f$
Boy Z-skoru, (ort $\pm$ SD)	$-2.68 \pm 1.41^g$	$0.176 \pm 0.794^h$

$p^{a-b} = < 0.01$ ,  $p^{c-d} = < 0.01$ ,  $p^{e-f} = 0.04$ ,  $p^{g-h} = < 0.01$

#### **4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri**

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Hasta grubunda total protein ortalaması  $5.83 \pm 0.94$  g/dl, albümin ortalaması  $3.75 \pm 0.77$  g/dl, kolesterol ortalaması  $124.5 \pm 37$  mg/dl iken, kontrol grubunda total protein ortalaması  $6.58 \pm 0.54$  g/dl, albümin ortalaması  $4.22 \pm 0.33$  g/dl, kolesterol ortalaması  $153.9 \pm 30.9$  mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında total protein, albumin ve kolesterol düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 8. Çalışmaya Alınan Çocukların Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerleri**

	Hasta (n = 24)	Kontrol (n = 21)
Hemoglobin, (ort ± SD) g/dl	10.9 ± 1.3	11.3 ± 1.1
Anemi varlığı, n (%)	12 (50)	8 (38.1)
Beyaz küre, (ort ± SD) x10 <sup>3</sup> /µL	13179 ± 6375	10804 ± 2887
Trombosit sayısı, (ort ± SD) x10 <sup>3</sup> /µL	368 ± 160	414 ± 117
Trombositoz varlığı (> 450x10 <sup>3</sup> ), n (%)	8 (33.3)	12 (57.1)
Total protein, (ort ± SD) g/dl	5.83 ± 0.94 <sup>a</sup>	6.58 ± 0.54 <sup>b</sup>
Albumin, (ort ± SD) g/dl	3.75 ± 0.77 <sup>c</sup>	4.22 ± 0.33 <sup>d</sup>
Hipoalbuminemi varlığı (< 3.5 g/dl), n (%)	5 (20.8)	0
Kolesterol, (ort ± SD) mg/dl	124.5 ± 37 <sup>e</sup>	153.9 ± 30.9 <sup>f</sup>
TG, (ort ± SD) mg/dl	150.1 ± 53.2	174.1 ± 100.6
HDL, (ort ± SD) mg/dl	33.5 ± 12	40.4 ± 12.9
LDL, (ort ± SD) mg/dl	80.8 ± 35.6	97.9 ± 34.4
ALP, (ort ± SD) U/L	230.2 ± 108.3	260.1 ± 77.3
Ferritin, (ort ± SD) ng/ml	102.2 ± 150.8	48.1 ± 64.8

$p^{a-b} = 0.003$ ,  $p^{c-d} = 0.016$ ,  $p^{e-f} = 0.007$

#### **4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Fonksiyonları**

Hasta ve kontrol grubunun nörokognitif fonksiyonları Tablo 9'da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında T - Puanına göre hasta grubunun altısında (%25) nörokognitif fonksiyonlarda gerilik olup, 18'inde (%75) nörokognitif fonksiyonlar normaldi. Kontrol grubundaki hastaların nörokognitif fonksiyonlarında gerilik yoktu. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında dil - bilişsel, sosyal beceri - öz bakım, ince motor, kaba motor, genel gelişim ve T - puanı ortalamasının hasta grubunda geri olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ )



**Tablo 9. Çalışmaya Alınan Çocukların Nörokognitif Fonksiyonlarının Sonuçları**

	Hasta (n = 24)	Kontrol (n = 21)
Dil - bilişsel, (ort ± SD)	-0.77 ± 2.08 <sup>a</sup>	0.81 ± 1.15 <sup>b</sup>
İnce motor, (ort ± SD)	-0.77 ± 1.87 <sup>c</sup>	0.71 ± 0.81 <sup>d</sup>
Kaba motor, (ort ± SD)	-0.79 ± 1.94 <sup>e</sup>	0.55 ± 0.85 <sup>f</sup>
Sosyal beceri – öz bakım, (ort ± SD)	-0.88 ± 2.07 <sup>g</sup>	0.90 ± 1.09 <sup>h</sup>
Genel gelişim, (ort ± SD)	-0.87 ± 1.94 <sup>i</sup>	0.88 ± 0.98 <sup>j</sup>
T-Puan, (ort ± SD)	44.17 ± 8.39 <sup>k</sup>	54.24 ± 4.76 <sup>m</sup>
T-Puan derecesi		
Normal, n (%)	18 (75)	21 (100)
Geri, n (%)	6 (25)	

$p^{a-b} = < 0.01$ ,  $p^{c-d} = < 0.01$ ,  $p^{e-f} = < 0.01$ ,  $p^{g-h} = < 0.01$ ,  $p^{i-j} = < 0.01$ ,  $p^{k-m} = < 0.01$

#### **4.4. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Mikronütrient Düzeyleri**

Hasta ve kontrol grubunun mikronütrient düzeyleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunda Mg ortalaması  $2.02 \pm 0.27$  mg/dl, Ca ortalaması  $9.6 \pm 0.9$  mg/dl iken, kontrol grubunda Mg ortalaması  $2.20 \pm 0.14$  mg/dl, Ca ortalaması  $10.4 \pm 0.31$  mg/dl idi. Hasta grubunda magnezyum ve kalsiyum düzeyleri daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 10. Çalışmaya Alınan Çocukların Mikronütrient Düzeyleri**

	Hasta (n = 24)	Kontrol (n = 21)
Mg, (ort ± SD) mg/dl	2.02 ± 0.27 <sup>a</sup>	2.20 ± 0.14 <sup>b</sup>
Hipomagnezemi (< 1.5 mg/dl), n (%)	1 (4.2)	0
Ca, (ort ± SD) mg/dl	9.6 ± 0.9 <sup>c</sup>	10.4 ± 0.31 <sup>d</sup>
Hipokalsemi *, n (%)	7 (29.2)	0
Fe, (ort ± SD) ug/dl	50.3 ± 42.1	48.8 ± 32.9
B12, (ort ± SD) pg/ml	455.1 ± 295.7	389.5 ± 177.6
Folik asit, (ort ± SD) ng/ml	19.6 ± 7.6	21.9 ± 5.2
Çinko, (ort ± SD) µg/dl	133.3 ± 80.3	115.5 ± 20
Vitamin A, (ort ± SD) µg/L	249.2 ± 114.2	278.4 ± 160.4

$p^{a-b} = 0.011$ ,  $p^{c-d} = < 0.01$ , \* Hipokalsemi için 0 - 3 ay 8.8 – 11.3 mg/dl, 1 - 5 yaş 9.4 – 10.8 mg/dl

#### **4.5. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun LC - PUFA Düzeyleri**

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri karşılaştırıldığında AA, DHA ve AA / DHA ortalaması hasta grubunda  $15.04 \pm 1.89$ ,  $5.38 \pm 1.43$ ,  $3.17 \pm 1.89$  iken kontrol grubunda  $15.35 \pm 2.09$ ,  $5.14 \pm 1.40$ ,  $3.24 \pm 1.19$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunu malnütrisyonun ağırlığına göre ayırdığımızda, ağır malnütrisyonlu hasta grubunda AA değeri orta ve hafif malnütrisyonu olana göre daha düşüktü ( $14.07 \pm 2.26$ 'ya  $15.74 \pm 1.23$ ,  $p < 0.05$ ). Ağır malnütrisyonlu hasta grubunda AA / DHA ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktü ( $2.60 \pm 0.6$ 'ya,  $3.24 \pm 1.19$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışmaya Alınan Çocukların LC-PUFA Seviyeleri**

	Orta ve hafif malnütrisyon (n = 14)	Ağır malnütrisyon (n = 10)	Kontrol (n = 21)
AA, (ort ± SD) (%)	15.74 ± 1.23 <sup>a</sup>	14.07 ± 2.26 <sup>b</sup>	15.35 ± 2.09
DHA, (ort ± SD) (%)	5.24 ± 1.57	5.57 ± 1.25	5.14 ± 1.40
AA / DHA, (ort ± SD)	3.57 ± 2.38	2.60 ± 0.6 <sup>c</sup>	3.24 ± 1.19 <sup>d</sup>

$p^{a-b} = 0.03$ ,  $p^{c-d} = 0.05$

#### **4.6. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun MR Spektroskopi Bulguları**

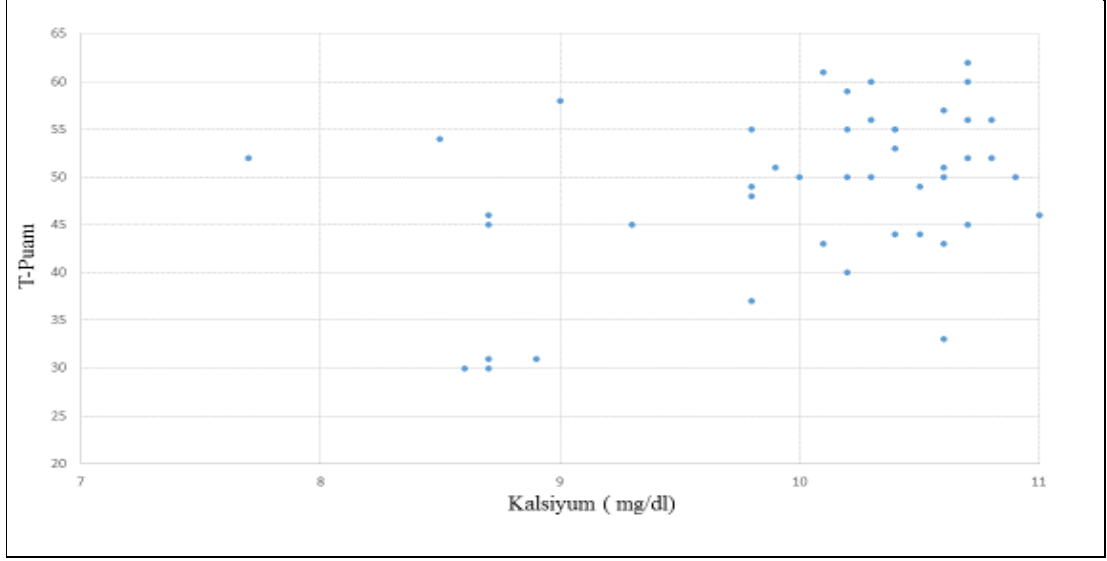
Hasta ve kontrol grubunun MR spektroskopi bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir. Talamus Cho / Cr ortalaması ağır malnütrisyonunda  $1.37 \pm 0.22$ , kontrol grubunda  $1.18 \pm 0.22$  idi. Talamus NAA / Cho ortalaması ağır malnütrisyonunda  $1.15 \pm 0.18$ , kontrol grubunda  $1.31 \pm 0.22$  idi. Beyaz cevher NAA / Cr ortalaması ağır malnütrisyonunda  $1.40 \pm 0.32$ , orta ve hafif malnütrisyonunda  $1.71 \pm 0.36$  idi ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 12. Çalışmaya Alınan Çocukların MR Spektroskopi Bulguları**

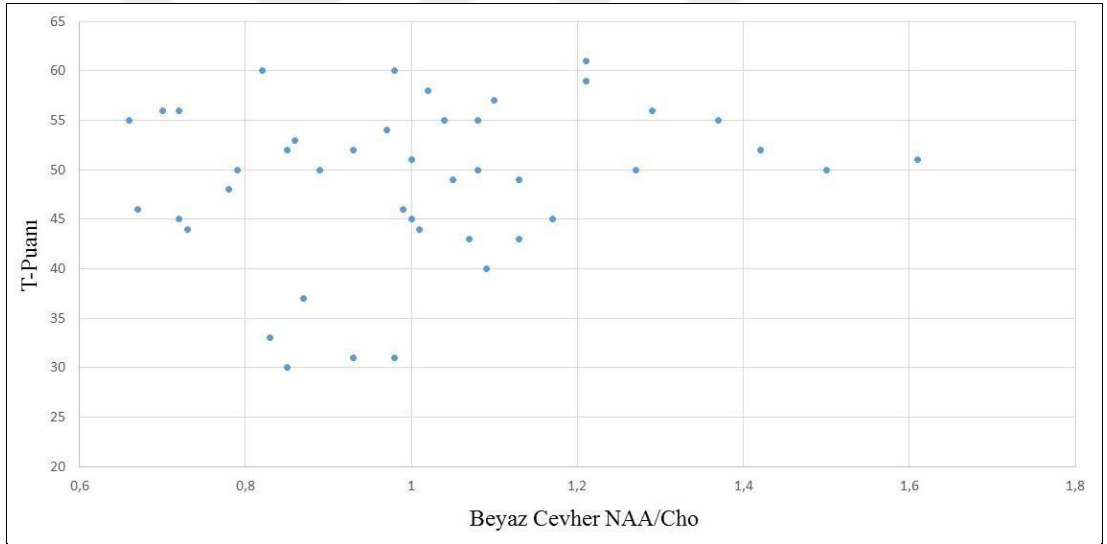
	Orta ve hafif malnütrisyon (n = 14)	Ağır malnütrisyon (n = 10)	Kontrol (n = 21)
<b>Talamus</b>			
NAA / Cr, (ort ± SD)	1.71 ± 0.33	1.57 ± 0.30	1.53 ± 0.2
Cho / Cr, (ort ± SD)	1.3 ± 0.22	1.37 ± 0.22 <sup>a</sup>	1.18 ± 0.22 <sup>b</sup>
NAA / Cho, (ort ± SD)	1.37 ± 0.54	1.15 ± 0.18 <sup>c</sup>	1.31 ± 0.22 <sup>d</sup>
<b>Bazal Ganglion</b>			
NAA / Cr, (ort ± SD)	1.55 ± 0.71	1.33 ± 0.18	1.33 ± 0.15
Cho / Cr, (ort ± SD)	1.09 ± 0.24	1.19 ± 0.20	1.12 ± 0.19
AA / Cho, (ort ± SD)	1.48 ± 0.69	1.13 ± 0.21	1.20 ± 0.16
<b>Beyaz Cevher</b>			
NAA / Cr, (ort ± SD)	1.71 ± 0.36 <sup>e</sup>	1.40 ± 0.32 <sup>f</sup>	1.66 ± 0.51
Cho / Cr, (ort ± SD)	1.69 ± 0.33	1.47 ± 0.33	1.57 ± 0.51
NAA / Cho, (ort ± SD)	1.03 ± 0.26	0.95 ± 0.14	1.13 ± 0.56

$p^{a-b} = 0.037$ ,  $p^{c-d} = 0.047$ ,  $p^{e-f} = 0.046$

Yapılan korelasyon analizinde T - puanın, Ca ( $r = 0.381$ ,  $p = 0.010$ ) seviyesi ile pozitif korele olduğu (Şekil 10); LC - PUFA ve mikronütrient seviyeleri ile ilişkili olmadığı görüldü. MR spektroskopide ise beyaz cevher NAA / Cho oranının T - puanı ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.050$ ) ile korele olduğu bulundu (Şekil 11 ).



**Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda T - puanının Ca ile ilişkisi ( $r = 0.381$ ,  $p = 0.010$ )**



**Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunda T - puanının beyaz cevher NAA / Cho ile ilişkisi ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.050$ )**

## 5. TARTIŞMA

Malnütrisyonlu çocuklarda nörokognitif fonksiyonların; mikronütrient, LC - PUFA seviyesi ve MR spektroskopi bulguları ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada; a) daha önceki çalışmalarla da uyumlu olarak malnütrisyonlu çocuklarda tüm nörokognitif fonksiyonların (dil - bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri - öz bakım) nütrisyonel durumu normal olan sağlıklı çocuklara göre geri olduğu, b) çalışılan mikronütrient seviyelerinden Mg ve Ca seviyesinin malnütrisyonlu çocuklarda düşük olduğu, c) LC - PUFA seviyesinde ise genel olarak malnütrisyonlu hasta ve kontrol grubunda bir fark saptanmamasına rağmen hasta grubunun ağır ve orta - hafif malnütrisyonlu olarak alt gruplara ayırdığımızda, ağır malnütrisyonlu grupta AA seviyesinin orta - hafif malnütrisyonlu gruba göre, AA / DHA oranının ise sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve d) MR spektrometrik incelemelerde genel olarak ağır malnütrisyonlu grupta NAA piklerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Tüm çalışma grubunda nörokognitif fonksiyonların (T - puanı) sadece serum Ca seviyesi ile pozitif korele olduğu gözlemlendi. Diğer mikronütrient ve LC - PUFA seviyeleri ile ilişkisi saptanmadı. Yine T - puanının MR spektroskopik incelemelerde sadece beyaz cevherdeki NAA / Cho oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Malnütrisyonlu çocuklarda nörokognitif fonksiyonlardaki gerilik özellikle gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyonun global bir problem olması nedeni ile ayrıntılı olarak incelenmiştir. Başlangıçtaki çalışmalar daha çok hayvan modelleri üzerinde yapılmış çalışmalar olsa da daha sonra DSÖ'nün de desteği ile özellikle Guatemala, Filipinler, Jamaika ve Kenya gibi gelişmekte olan ülkelerde geniş ve uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardaki ortak sonuç malnütrisyonun nörokognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği ve bunun malnütrisyonun ağırlığı, süresi ve zamanı ile ilişkili olduğu yönündedir (6, 40). Özellikle ilk iki yaş içindeki malnütrisyonun; okul ve daha sonraki dönemlerdeki nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin saptanmasından sonra, gelişmekte olan ülkelerdeki malnütrisyonlu çocuklara ek kalori ve protein desteğinin verilmesi konusunda görüş birliğine varılmıştır. Daha sonra bunun tek başına yeterli olmadığı gözlenince malnütrisyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, hamilelik döneminde de

annenin nütrisyonel durumunun düzeltilmesinin önemli olduğu ve prenatal dönemden itibaren nütrisyonel desteğin sağlanması gerektiği üzerinde durulmuştur. Son yıllarda ise tek başına nütrisyonel desteğin de yeterli olmadığı, bu çocuklara doğumdan itibaren psikososyal uyarının da erken dönemden itibaren verilmesi gerektiği savunulmuştur. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de bu iki desteğin (nütrisyonel destek ve psikososyal uyarı) birbirine stnlğu olmadığı ve ancak ikisinin aynı anda uygulandığında etkili olduğu gözlenmiştir (56). Bu konuda Walker ve arkadaşlarının (57) yaptığı 17 yıllık prospektif bir çalışmada ise hem nütrisyonel desteğin hem psikososyal uyarının hiç destek almayan gruba göre nörokognitif fonksiyonları iyileşirse de, erken çocukluk çağında herhangi bir nütrisyonel problemi olmayan çocuklara göre yine de geri olduğu gözlenmiştir. Bu alışmalar sonucunda psikososyal uyarı ile ilgili yeni yöntemler geliştirilmiş olsa da nütrisyonel desteğin içeriği ve miktarı konusunda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Mikronütrient ve LC - PUFA desteği üzerinde en çok çalışılan konulardır.

Çalışmamızda; çalışılan mikronütrient seviyelerinden sadece Mg ve Ca seviyesi malnütrisyonlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hipomagnezemi ve hipokalsemi oranı da malnütrisyonlu çocuklarda sırasıyla %4.2 ve %29.2 oranında bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda PEM'li hastalarda hipomagnezemi sıklığı %20 - 40 arasında saptanmıştır (58, 59). PEM'li hastalarda hipomagnezeminin, endotelin - 1 seviyesi ile beraber düşük kemik mineral yoğunluğunun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (58). Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda hipomagnezeminin PEM'li hastalarda mortaliteyle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). DSÖ ağır malnütrisyonlu hastalara düzenli olarak Mg desteği yapılmasını önermektedir (61). Yapılan çalışmalarda özellikle prematür doğum açısından riskli hamilelere antenatal dönemde magnezyum sülfat verilmesinin fetal nöroprotektif etki göstereceği ve serebral palsi ile neonatal ölümleri azaltabileceği ileri sürülmüştür (62). Yapılan hayvan deneylerinde Mg'nin nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (63). Mg'nin bu etkiyi serebral vazodilatasyon ya da inflamatuvar sitokinleri ve serbest oksijen radikallerini azaltarak yaptığı gösterilmiştir (64, 65) alışmamızda, malnütrisyonlu hastalarda serum Mg seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak bunun nörokognitif

fonksiyonlarla herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Bunun nedeni malnütrisyonlu hasta grubunda Mg seviyesinin düşük olmasına rağmen çoğu hastada normal sınırlar içinde olması ve hipomagnezemi sıklığının literatürde belirtilen oranlardan daha düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu; Ca seviyesi ile nörokognitif fonksiyonlar arasında pozitif korelasyon olması idi. Ağır malnütrisyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda hipokalsemi sıklığı çalışmamızla da uyumlu olarak %20 - 30 arasında rapor edilmiştir. Mg gibi Ca eksikliği de PEM olan çocuklarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve başvuru anında ishal, letarji ve konvülsiyon olmasının hipokalseminin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (66). Ca'nın nöronal uyarı ve iletide santral rol oynadığı bilinmektedir. Bunun yanında Ca kas hücrelerinin kasılması, membran geçirgenliği ve hemostazda da anahtar rol oynamaktadır. Literatürde nörokognitif fonksiyonların gelişiminin serum Ca seviyesi ile ilişkisini araştıran çalışmalardan çok, serum Ca seviyesinin en önemli düzenleyici hormonu olan D vitamini ile ilgili yapılmış geniş serili çalışmalar mevcuttur. Morales E ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada, birinci trimesterde ölçülen 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> seviyesi ile ortalama 14. ayda ölçülen mental ve psikomotor skorların korele olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık Whitehouse AJ ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada ise prenatal dönemde ortalama 18. haftada ölçülen 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonunun sadece beşinci ve 10. yaşlardaki dil gelişimi ile ilişkili olduğu diğer mental ve psikomotor fonksiyonları etkilemediği gösterilmiştir. Son olarak Zhu P ve arkadaşlarının (69) 2015 yılında yayınladıkları bir makalede ise kord kanında ölçülen 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> seviyesinin ortalama 16 - 18. aylarda ölçülen psikomotor ve mental gelişimi; hem eksikliğinde hem de fazlalığında olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> 'nin nörokognitif fonksiyonlar üzerine etki mekanizması; prenatal dönemde nöronal farklılaşma için sinyal ileti yollarında görev alması, nörotrofik faktörlerin ve nörotoksinlerin metabolizmasında rol alması, nöronal inflamasyona karşı koruması ve indirekt olarak da nöronal dokuların büyümesinde görev alması ileri sürülmüştür. Erişkin çalışmalarında ise; özellikle Alzheimer ve vasküler demanslı hastalarda 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> seviyesinin düşük olması, 25 - OH vitamin D<sub>3</sub>'nin diğer bazı kronik hastalıklarda olduğu gibi beynin dejeneratif hastalıklarına



karşı da koruyucu olabileceği öne sürülmüştür. Ama çocuk çalışmalarından farklı olarak erişkinde yapılan çalışmalarda 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> vitamini bu etkisini serum Ca seviyesinden bağımsız olarak direkt beyinde gösterilmiş vitamin D reseptörleri aracılığıyla yaptığı öne sürülmüştür (70). Biz çalışmamızda serum 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> seviyesini çalışmadığımız için Ca seviyesi ile nörokognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin D vitamini üzerinden mi yoksa bağımsız direkt Ca etkisi mi olduğu konusunda bir yorum yapamamaktayız. Ama ülkemizde tüm yenidoğanlara postnatal ikinci haftadan sonra 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> desteği yapıldığı için bu etkinin daha çok 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> eksikliğinden bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

Kalsiyum ve Mg dışında infantlarda nörokognitif fonksiyonlarla ilişkili olan Fe, Zn, vitamin B12, folik asit ve vitamin A seviyelerinde hasta ve kontrol grubunda fark saptanmamış ve nörokognitif fonksiyonlarla ilişkili bulunmamıştır. Bu hasta sayımızın ve ağır malnütrisyonlu hastalarımızın sayısının az olması ile açıklanabilir. Ek olarak bu mikronütrientlerde eksikliğin nörokognitif fonksiyonlara etkisi daha ileri dönemde ortaya çıkabilir. Bu mikronütrientlerden üzerinde en sık durulan Zn eksikliğidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde uzamış ishallerde, enfeksiyöz hastalıklarda ve ağır malnütrisyonunda Zn desteği önerilmektedir (41). İyot eksikliği de özellikle diyetle iyot alımının yetersiz olduğu toplumlarda infantlarda nörokognitif fonksiyonlarda geriliğe neden olan en önemli faktörlerden biridir (71). Ama çalışmamızda iyot seviyesine bakılmamış olsa da tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca bölgemizde yapılan çalışmalarda bölgemiz iyot eksikliği yönünden düzeltilmiş bölge olarak kabul edilmektedir (72). Son yıllarda özellikle gelişmekte olan ülkelerde nörokognitif fonksiyonların iyileştirilmesi için çoklu vitamin - mineral kompleksi takviyesinin etkisini araştıran çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmış olsa dahi bu komplekslerin rutin kullanımı ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur (73, 74).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle AA ve DHA beyin, retina ve nörolojik dokularda yoğun olarak bulunmaktadır (75). Nöronal membranın temel bileşeni olan LC - PUFA; membran akışkanlığını ve hacmini düzenleyerek iyon kanalları ile reseptör ve enzim aktivitelerini etkilemektedir. Aynı zamanda nöronal ve dendritik omurga gelişimini ve sinaptik membran sentezini düzenlemektedir. Bu nedenle LC - PUFA'nın beyin gelişimi, yapısı ve fonksiyonu

için oldukça önemli olduğu ileri sürülmektedir (38). Gelişmekte olan fetus ve genç infantların LC - PUFA ihtiyaçları fazladır. LC - PUFA ihtiyacı özellikle fetal yağ birikiminin gerçekleştiği gestasyonun son 10 haftalık periyodunda artış gösterir ve DHA'nın beyindeki artışı doğumdan sonra da devam etmektedir (76). Bu durum hayatın ilk yıllarında LC - PUFA alınımasının beyin gelişimi açısından çok önemli olduğunu göstermektedir (77). Yapılan çalışmalarda LC - PUFA'nın diyetle eklenmesinin ya da diyetten çıkarılmasının sinir ve sensörimotor gelişimi etkilediği gösterilmiştir (78). Bu nedenle LC - PUFA prekürsorlerinin nörokognitif fonksiyonlara etkisini incelemek için bir çok çalışma yapılmıştır.

Willatts P ve arkadaşlarının (44) yaptığı, 40 term infantın alındığı çalışmada, 20 infanta LC - PUFA içeren mama, 20 infanta da standart mama 4 ay boyunca verilmiştir. Bilişsel fonksiyonlar üç aylıkken infant habituasyon ölçümleri (erken ve geç pik fiksasyon) ile, dokuz aylıkken de problem çözme kabiliyetleri ile değerlendirilmiştir. Üç aylıkken geç pik fiksasyonu olan ve LC - PUFA desteği almayan infantların dokuz aylıkken diğer gruplara göre problem çözme kabiliyetlerinin daha az olduğu gösterilmiş ve LC - PUFA desteğinin çocuk zekası gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Bunun; bilgi işleme hızı, ilginin inhibitör kontrolü ve uyarılma veya sensitizasyona ve SSS'deki hücre membranlarında LC - PUFA birikimi sonucu infantların verileri daha hızlı işleyebilmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada preterm infantlar LC - PUFA içeren ve içermeyen mama ile beslenmiş ve 18. ayda takviye alan grubun kontrol grubuna göre daha yüksek Bayley mental ve psikomotor gelişimsel skorları olduğu görülmüştür (79). Hoffman DR ve arkadaşlarının (80) yaptığı derlemede anne sütündekine benzer şekilde DHA içeren formüle kullanımının daha iyi kognitif sonuçlara yol açtığı ileri sürülmüştür. Benzer şekilde Ryan AS ve arkadaşlarının (81) yaptığı derlemede de, sonuçlar çelişkili olsa da, yüksek doz DHA'nın uzun süre verildiği çalışmaların sonucunda çocukların kognitif gelişiminde ilerleme olduğu gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak son yıllarda; term ve preterm infantlarda yapılan benzer çalışmalarda %0.30 DHA takviyesinin daha ileriki yaşlarda nörokognitif fonksiyonlar üzerine herhangi bir pozitif etkisi gösterilmemiştir (82 - 86). Bunun; LC - PUFA takviyesinin dozu ve süresi ile beraber; takviyenin yapıldığı dönem, nörokognitif fonksiyonların değerlendirildiği

yaş ve yaşa spesifik sensitif nörogelişimsel araçların kullanılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubu ve malnütrisyonlu hasta grubu arasında LC - PUFA seviyeleri açısından fark görülmedi. Çalışmamızda LC - PUFA seviyeleri ile nörokognitif fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızın aksine El - khayat H ve arkadaşlarının (2) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada PEM'li 42 infant ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı infant çalışmaya alınmış ve PEM'li 21 hastaya LC - PUFA desteği verilmiştir. Nutrisyonel destek öncesi PEM'li hastalarda plazma AA ve DHA düzeylerinin, mental gelişim indeksinin ve psikomotor gelişim indeksinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Nutrisyonel destek sonrası bu değerlerde önemli bir artış olmasına rağmen, PEM'li grupta hala kontrol grubuna göre LC - PUFA seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. LC - PUFA verilen PEM'li gruptaki plazma AA ve DHA düzeylerinin, mental gelişim indeksi ve psikomotor gelişim indeksinin LC - PUFA verilmeyen PEM'li gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan benzer çalışmalarda malnütrisyonlu çocuklarda AA, DHA düzeylerindeki düşüklüklerin, yetersiz alıma, malabsorbsiyona, desaturasyon ve elongasyon enzimlerinde bozukluğa ve LC- PUFA'ların  $\beta$  - oksidasyon aracılığıyla enerji kaynağı olarak kullanılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (87 - 89). Çalışmamızda fark gözlenmemesinin nedeni, hasta grubunda ağır malnütrisyonlu hastaların az olması ve hastaların yaşlarının küçük olması ile açıklanabilir. Ağır ve uzun süreli malnütrisyonunda bu değerlerde fark olması beklenebilir.

Nöronal bir belirleyici olan NAA nöronal hücre gövdesinde ve aksonunda bulunmaktadır ve konsantrasyonu, sağlıklı nöron sayısı ve yoğunluğuyla ilişkilidir (90 - 92). Düzeyi doğumda düşük olan NAA yaşamın ilk yıllarında hızla artış gösterir. Bu artışın nöronal matürasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (93). Dejeneratif bozukluklar, inme, radyasyon nekrozu, skar dokusu ve tümöral doku olan bölgelerde NAA'da kayıp olduğu gösterilmiştir (49). Tomiyasu M ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada organik hastalığı, nörolojik semptomu ve radyolojik bir anormalliği olmayan, yaşları post konsepsiyonel 30 - 43 hafta arasında olan 83 yenidoğan çalışmaya alınmış. MR spektroskopisi ile bazal ganglionlar, sentrum semiovale ve serebellum incelenmiş ve beyin metabolitlerinden NAA, Cr, Cho,

myoinositol ve glutamin / glutamat düzeylerine bakılmıştır. Post konsepsiyonel yaşla NAA, Cr ve glutamin / glutamat konsantrasyonlarının bazal ganglionlar ve sentrum semiovalede arttığı ve en büyük artışın da NAA düzeyinde olduğu gösterilmiş ve bunun nöronal maturasyonla ilgili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada beyaz cevherdeki NAA / Cho oranının yaşla beraber artışının, aksonların çapının ve myelinizasyonunun artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (95). Kendall CS ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışma da, yaşı 32 haftadan küçük olan 43 infanta term döneme geldiklerinde MR spektroskopisi çekilmiş ve bir yaşında Bayley gelişim testi uygulanmış ve kaba motor fonksiyonları geri olan hastalarda azalmış NAA / Cho ve artmış Cho / Cr oranları olduğu ve bu oranların beyaz cevher hasarının tahmininde sensitivite ve spesifitesinin %80 olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda MR spektrometrik incelemelerde genel olarak ağır malnütrisyonlu grupta NAA piklerinin daha düşük olduğu ve sadece beyaz cevherdeki NAA / Cho oranının nörokognitif fonksiyonlar ile ilişkili olduğu görüldü. Bizim çalışmamıza benzer olarak M. Nasar ve ark. yaptığı çalışmada, yaşları 6 - 24 ay arasında olan 16 PEM hastası çalışmaya alınmış ve beynin üç bölgesi (frontal lob, bazal ganglionlar ve talamus) MR spektroskopisi ile bilateral olarak incelenmiştir. Beyin metabolitlerinden NAA / Cr, Cho / Cr, NAA / Cho ve NAA / (Cho + Cr) oranları hesaplanmış ve tüm oranlar malnütre grupta istatistiksel olarak düşük bulunmakla beraber en düşük oranlar bazal ganglionlar ile talamusta saptanmıştır. Nörogelişimsel değerlendirmede ortalama değerlerin malnütre grupta anlamlı bir azalma gösterdiği görülmüştür. Sonuç olarak PEM hastalarında gelişimsel ve kognitif gecikme olduğu ve bu gecikmeye MR spektroskopisi bulgularının eşlik ettiği ileri sürülmüştür (97).

Çocuk gelişimini nütrisyonel durum dışında psikososyal uyarı ve genetik faktörler de etkilemektedir. Çalışmamızdaki hastaların ve kontrol grubundaki çocukların aile yapısının ve sosyal çevrelerinin sorgulanmamış olması çalışmamızın zayıf yönüdür. Ayrıca çalışmamızda serum 25 - OH vitamin D<sub>3</sub> düzeyi çalışılıyorsa; Ca seviyesinin nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili daha ayrıntılı fikir sahibi olabilirdik.

Sonuç olarak; malnütrisyonlu çocuklarda nörokognitif fonksiyonlara etki eden faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada; elde edilen bu sonuçların prospektif ve tedavi sonrası değişimini de gözlemleyecek çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hasta grubu ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında, total protein ( $5.83 \pm 0.94$  g/dl,  $6.58 \pm 0.54$  g/dl) ( $p < 0.05$ ), albümin ( $3.75 \pm 0.77$  g/dl,  $4.22 \pm 0.33$  g/dl) ( $p < 0.05$ ) ve kolesterol ( $124.5 \pm 37$  mg/dl,  $153.9 \pm 30.9$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ) düzeylerinin hasta grubunda düşük olduğu ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
2. Malnütrisyonlu çocuklarda tüm nörokognitif fonksiyonların nütrisyonel durumu normal olan sağlıklı çocuklara göre geri olduğu saptandı (T - puanı:  $44.17 \pm 8.39$ , T - puanı:  $54.24 \pm 4.76$ ) ( $p < 0.05$ ).
3. Hasta grubu ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında Mg ( $2.02 \pm 0.27$  mg/dl,  $2.20 \pm 0.14$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ) ve Ca ( $9.6 \pm 0.9$  mg/dl,  $10.4 \pm 0.31$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ) seviyelerinin malnütrisyonlu çocuklarda düşük olduğu saptandı.
4. Malnütrisyonlu hasta ve kontrol grubu arasında LC - PUFA seviyesinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Nörokognitif fonksiyonlar ile LC - PUFA seviyeleri arasında ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).
5. MR Spektrometrik incelemelerde genel olarak ağır malnütrisyonlu grupta NAA piklerinin daha düşük olduğu saptandı.
6. Tüm çalışma grubunda nörokognitif fonksiyonların (T - puanı) sadece serum Ca seviyesi ( $r = 0.381$ ,  $p = 0.010$ ) ve beyaz cevherdeki NAA / Cho oranı ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.050$ ) ile pozitif korele olduğu gözlemlendi.

Malnütrisyonlu hastalarda nörokognitif fonksiyonlar üzerine serum Ca seviyesinin etkili ve beyaz cevher NAA / Cho oranının ise nörokognitif fonksiyonlar ile ilişkili olduğunu gördük. Bu hastaların nörokognitif fonksiyonlar açısından takibinde ve prognozunu belirlemede belirli aralıklarla serum Ca seviyesi bakılmasının ve MR spektroskopisi çekilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 1055 - 68
2. El - khayat H, Shaaban S, Emam EK, Elwakkad A. Cognitive functions in protein energy malnutrition: in relation to long chain - polyunsaturated fatty. *PJBS* 2007; 10: 1773 - 81
3. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: undernutrition and behavioural development in children. *J Nutr.* 1995; 125: 2212 - 20
4. Laus MF, Vales LD, Costa TM, Almeida SS. Early postnatal protein - calorie malnutrition and cognition. A review of human and animal studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8, 590 - 612
5. Chang SM, Walker SP, Grantham - McGregor S, Powell CA. Early childhood stunting and later behaviour and school achievement. *J Child Psychol Psych.* 2002; 43, 775 - 83
6. Grantham - McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B: Developmental potential in the first five years in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60 - 70
7. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development. Risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 145 - 157
8. Engle PL, Black MM, Behrman JR, Cabral de Mello M, Gertler PJ, Kapiriri L, et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007; 369: 229 - 42
9. Goday PS. Malnütrisyon ve yeniden beslenme. In: Rudolph CD, editör. *Rudolph pediatri.* 22. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. s. 111 - 4
10. Schofield C, Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? *Bull World Health Organ.* 1996; 74: 223 - 9
11. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition. Global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243 - 60
12. United Nations Children's Fund, World Health Organization, The World Bank. UNICEF - WHO - World Bank joint child malnutrition estimates: Levels & trends in child malnutrition. [http://www.who.int/nutgrowthdb/ime\\_unicef\\_who\\_wb.pdf](http://www.who.int/nutgrowthdb/ime_unicef_who_wb.pdf).

13. Yiğit EK, Tezcan S, Tunçkanat H. Çocukların ve annelerin beslenme durumu. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması. Ankara; 2008. s. 171 - 87
14. UNICEF. The state of the world's children 2014 in numbers. Every child counts. UNICEF; 2014. p. 21 - 109
15. Kale G, Coşkun T ve Yurdakök M. Pediatri tanı ve tedavi hacettepe uygulamaları. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009. s. 789 - 796
16. Müller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. CMAJ 2005; 173: 279 - 86
17. Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection. Complex mechanisms and global impacts. PLoS Med. 2007; 4: 115
18. Usta Y, Arslanköylü AE. Protein enerji malnütrisyonu patofizyolojisi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2007; 3: 51 - 55
19. Penny ME. Protein - energy malnutrition. Pathophysiology, clinical consequences and treatment. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics. USA: People's Medical Publishing House; 2009. p. 127 - 38
20. Özen H. Protein enerji malnütrisyonu. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel NS, Demir H, editör. Çocuk gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme. 2. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2013. s. 405 - 22
21. Bülbül SH. Protein enerji malnütrisyonu. In: Hasanoğlu E, editör. Temel pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009. s. 51 - 9
22. Ramirez - Zea M, Cabellero B. Protein energy malnutrition. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Katherine L, Tucker KL, Ziegler TR, editors. Modern nutrition in health and disease. 11nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 894 - 904
23. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. J Pediatrics. 1998; 133: 789 - 91
24. Özen H. Beslenme durumunun değerlendirilmesi. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel NS, Demir H, editör. Çocuk gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme. 2. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2013. s. 387 - 98
25. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995



26. Antwi S. Assessment, management of severe malnutrition in children. *West Afr Med.* 2011; 30: 11 - 8
27. Gomez F, Galvan RR, Craviato J, Frank S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. *Adv Pediatr.* 1995; 7: 131 - 65
28. Köksal G, Gökmen H. Protein enerji malnütrisyonu ve beslenme tedavisi. Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi. Ankara: Hatipoğlu Yayınları; 2000. s. 199 - 263
29. Waterlow JC. Classification and definition of protein - calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972; 3: 566 - 9
30. World Health Organization. Management of severe malnutrition. A manual for physicians and other senior health workers. Geneva: WHO, 1999
31. Manary MJ. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition. *Br Med J.* 2008; 337: 1227 - 30
32. Hartman C, Shamir R. Basic clinical assessment of pediatric malnutrition. *Ann Nestle.* 2009; 67: 55 - 63
33. Markowitz R, Watkins JB. Failure to thrive. Malnutrition in the pediatric outpatient setting. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. *Nutrition in pediatrics.* USA: People's Medical Publishing House; 2009. p. 479 - 89
34. Shenkin A. Serum Prealbumin. Is It a marker of nutritional status or of risk of Malnutrition? *Clin Chem.* 2006; 52: 2177 - 9
35. Wright M. Laboratory assessment of nutritional status. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. *Nutrition in Pediatrics.* USA: People's Medical Publishing House; 2009. p. 15 - 23
36. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child. perspective from developing countries. *Br Med J.* 2003; 326: 146 - 51
37. Grantham - McGregor S, Baker - Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* 2005; 8: 1191 -201
38. Nyaradi A, Li J, Hickling S, Foster J and Oddy WH. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 97
39. Moore BD. Neurocognitive outcomes in Survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol.* 2005; 30: 51 - 63

40. Black MM, Ackerman JP. Neuropsychological Development. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics USA: People's Medical Publishing House; 2009. p. 275 - 80
41. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. Br J Nutr. 2001; 85: 139 - 45
42. Çaksen H. Protein enerji alımı ve sinir sistemi. Çocuk nörolojisi. 2. Baskı. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık; 2010. s.589 - 92
43. Kuratko CN, Barrett EC, Nelson EB, Salem N. The relationship of docosahexaenoic acid with learning and behavior in healthy children: A review. Nutrients 2013; 5: 2777 - 810
44. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant cognitive function. Lipids 1998; 33: 973 - 80
45. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long - chain polyunsaturated fatty acids for the development and behaviour of children. Eur J Pediatr. 2010; 169: 149 - 64
46. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. Journal Int Med Res. 2007; 35: 1 - 19
47. Savaşır I, Sezgin N ve Erol N. Ankara gelişim tarama envanteri (AGTE) el kitabı. 3. Baskı. Ankara: Rekmay; 2005
48. Blüml S. Metabolites of proton magnetic resonance spectroscopy and normal age-dependent changes. In: Blüml S, editor. MR spectroscopy of pediatric brain disorders. London: Springer; 2013. p. 25 - 38
49. Warren KE. MR spectroscopy and pediatric brain tumors. Oncologist 2004; 9: 312 - 8
50. Rudgkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. Arch Neurol. 1999; 56: 919 - 26
51. Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Hara K, Ono Y, et al. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. Am J Neuroradiol. 1996; 17: 737 - 47
52. Pan J, Coyle PK, Bashir K, Whitaker JN, Krupp LB, Hetherington HP. Metabolic differences between multiple sclerosis subtypes measured by quantitative MR spectroscopy. Mult Scler. 2002; 8: 200 - 6

53. Martin E, Keller M, Ritter S, Largo RH, Thiel T, Loenneker T. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the evaluation of children with unexplained developmental delay. *Pediatr Res.* 2005; 58: 754 - 60
54. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Fujii E, Harada M, Miyoshi H, et al. Developmental brain changes investigated with proton magnetic resonance spectroscopy. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37: 398 - 405
55. Cesur Y: Hipokalsemi - Hiperkalsemi. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T, editör. *Çocuk Endokrinolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. s. 535 - 72
56. Elizabeth KE, Sathy N. The role of developmental stimulation in nutritional rehabilitation. *Indian pediatr.* 1997; 34: 681 - 95
57. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Grantham - McGregor SM. Effects of early childhood psychosocial stimulation and nutritional supplementation on cognition and education in growth - stunted Jamaican children: prospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366: 1804 - 7
58. Ozturk CF, Karakelleoglu C, Orbak Z, Yildiz L. The effect of serum magnesium levels and serum endothelin - 1 levels on bone mineral density in protein energy malnutrition. *West Indian Med J.* 2012; 61: 213 - 8
59. Javali NS, Shashikala P, Nasima B, Ramya R: Hypomagnesaemia in protein energy malnutrition. *JEBMH* 2015; 2: 81 - 8
60. Karakelleoglu C, Orbak Z, Ozturk F, Kosan C. Hypomagnesaemia as a mortality risk factor in protein - energy malnutrition. *J Health Popul Nutr.* 2011; 29: 181 - 2
61. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. WHO, 2005
62. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33: 516 - 29
63. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfate reduces inflammation - associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 292 - 9
64. Gathwala G. Neuronal protection with magnesium. *Indian J Pediatr.* 2001; 68: 417 - 9

65. Conde - Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 595 - 609
66. Chisti MJ, Salam MA, Ashraf H, Faruque AS, Bardhan PK, Shahid AS, et al. Prevalence, clinical predictors, and outcome of hypocalcaemia in severely-malnourished under - five children admitted to an urban hospital in Bangladesh: a case- control study. *J Health Popul Nutr.* 2014; 32: 270 - 5
67. Morales E, Guxens M, Llop S, Rodríguez - Bernal CL, Tardón A, Riaño I, et al. Circulating 25 - hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 2012; 130: 913 - 20
68. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012; 129: 485 - 93
69. Zhu P, Tong SL, Hao JH, Tao RX, Huang K, Hu WB, et al. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J Nutr.* 2015; 145: 1232 - 8
70. Schlögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 559 - 68
71. Zimmermann MB. Are weaning infants at risk of iodine deficiency even in countries with established iodized salt programs? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012; 70: 137 - 46
72. Okten A, Akcay S, Cakir M, Giriskan I, Kosucu P, Deger O. Iodine status, thyroid function, thyroid volume and thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus in an iodine - replete area. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 323 - 9
73. Eilander A, Gera T, Sachdev HS, Transler C, van der Knaap HC, Kok FJ, et al. Multiple micronutrient supplementation for improving cognitive performance in children: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 115 - 30
74. Schlebusch L, Bosch BA, Polglase G, Kleinschmidt I, Pillay BJ and Cassimjee MH. A double - blind, placebo - controlled, double - centre study of the effects of an oral multivitamin-mineral combination on stress. *S Afr Med J.* 2000; 90: 1216 - 23
75. 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: 5 - 14

76. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth - review. *Placenta* 2002; 23: 28 - 38
77. Martinez M. Polyunsaturated fatty acids in the developing human brain, red cells and plasma influence of nutrition and peroxisomal disease. *World Rev Nutr Diet.* 1994; 75: 70 - 8
78. Gil A, Ramirez M, Gil M. Role of long - chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 31 - 4
79. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 2005; 146: 461 - 8
80. Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen - Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *PLEFA* 2009; 81: 151 - 8
81. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem NJ. Effects of long - chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *PLEFA* 2010; 82: 305 - 14
82. Hadders - Algra M, Bouwstra H, van Goor SA, Dijck - Brouwer DA, Muskiet FA. Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med.* 2007; 35: 28 - 34
83. Hadders - Algra M. Prenatal and early postnatal supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: neurodevelopmental considerations. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 1874 - 79
84. Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders - Algra M. The Groningen LC - PUFA study: no effect of postnatal long - chain polyunsaturated fatty acids in healthy term infants on neurological condition at 9 years. *Br J Nutr.* 2010; 104: 566 -72
85. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *PLEFA* 2007; 76: 189 - 203
86. Isaacs EB, Ross S, Kennedy K, Weaver LT, Lucas A, Fewtrell MS. 10 - year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics* 2011; 128: 890 - 8
87. Smit EN, Dijkstra JM, Schnater TA, Seerat E, Muskiet FA, Boersma ER. Effects of malnutrition on the erythrocyte fatty acid composition and plasma vitamin E levels of Pakistani children. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 690 - 5

88. Decsi T, Molnár D, Koletzko B. The effect of under- and overnutrition on essential fatty acid metabolism in childhood. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: 541 - 8
89. Tichelaar HY. Possible relevance of abnormal fatty acid metabolism in undernutrition: the relationship between oleic acid and growth. *Med Hypotheses.* 2000; 54: 708 -11
90. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol.* 1998; 28: 805 - 14
91. Zimmerman RA, Wang ZJ. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease. *Am J Neuroradiol.* 1997; 18: 1872 - 9
92. Soher BJ, Wu WE, Tal A, Storey P, Zhang K, Babb JS, et al. Automated whole - brain N - acetylaspartate proton MRS quantification. *NMR Biomed.* 2014; 27: 1275 - 84
93. Dezortova M, Hajek M: H MR spectroscopy in pediatrics. *Eur J Radiol.* 2008; 67: 240 - 49
94. Kendall GS, Melbourne A, Johnson S, Price D, Bainbridge A, Gunny R, et al. White matter NAA / Cho and Cho / Cr ratios at MR spectroscopy are predictive of motor outcome in preterm infants. *Radiology* 2014; 271: 230 - 8
95. Phillips JP, Ruhl D, Montague E, Gasparovic C, Caprihan A, Ohls RK, et al. Anterior cingulate and frontal lobe white matter spectroscopy in early childhood of former very LBW premature infants. *Pediatr Res.* 2011; 69: 224 - 9
96. Augustine EM, Spielman DM, Barnes PD, Sutcliffe TL, Dermon JD, Mirmiran M, et al. Can magnetic resonance spectroscopy predict neurodevelopmental outcome in very low birth weight preterm infants? *J Perinatol.* 2008; 28: 611 - 8
97. Nassar M, Shaaban S, Abbas Y, Galal A, Naguib A, Kamal El - Deen A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in protein energy malnutrition patients. 44th Annual Meeting of The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 25 - 28 May 2011; Sorrento, Italy.

# EKLER

## Ek 1. Ankara Gelişim Tarama Envanteri

### ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ

PUANLAMA	Evet	1
	Hayır	0
	Bilinmiyor	B

#### DOĞUMDAN 3 AY SONUNA KADAR (1, 2, 3 Aylar)

1. Ani ses ya da gürültüden ürküp sıçrar mı?
2. Konuşulunca sesler (ağlama dışında) çıkarır mı? (Cevap evetse:) Nasıl sesler çıkarır diye sorun ve kaydedin.
3. Tanıdık bir sese başını çevirir mi?
4. Kucağa alındığında susar sakinleşir mi?
5. Kaşık, meme yaklaşınca daha ağızına dokundurmadan ağızını açar mı?
6. Kucağınıza aldığınızda kafasını dik tutar mı?
7. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyredir mi?
8. Bebek yüzüstü yatarken başını kaldırır mı?
9. Ellerini bazen açık tutar mı?
10. Bebeğinizle konuşup gülümserseniz bebeğiniz de size gülümser mi?
11. Gözleri ile hareket eden şekilleri izler mi?
12. Kucağınızda otururken kafasını çevirip etrafa bakar mı?
13. Bebek biberonunu, anne memesini görünce hareketlenir, elini kolunu sallar mı?

#### 4 AYDAN 5 AY SONUNA KADAR (4, 5 Aylar)

14. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyredir mi?
15. Kendi kendine ya da beslenirken ağlama dışında ses çıkarır mı? Cevap evetse "ne sesler çıkarır?" (En az iki farklı ses olması: mmm, sss, ah, uf, da, ma, ga, ka gibi)
16. Siz gıdıklamadan, dokunmadan yüksek sesle güler mi?
17. Azarlandığı zaman yüzünün şekli değişir mi?
18. Püre ya da lapa gibi besinler yer mi?
19. Elindeki oyuncakçı, ekmeği ağızına götürür mü?
20. Biraz uzaktaki oyuncaklara eşyalara uzanır mı?
21. Eşyaları eline alıp bakar mı?
22. Bebek çingırağı bir elinden öbür eline geçirir mi?
23. Elinin uzanabileceği yere oyuncak koysanız onu tutar mı?
24. Önüne konan kibrit kutusu büyüklüğünde bir kutuyu eline alır mı? (kibrit kutusu büyüklüğünü elinizle gösteriniz)
25. Bisküvi ve kabuk ekmek ile diş etlerini kaşır, onları emer mi?
26. Küçük parçalar halindeki yiyecekleri alıp ağızına götürür mü?
27. Annesine, babasına sarılarak sevgisini gösterir mi?

#### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

---

---

---

---

---

---

---

---

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI













## Ek 1'in devamı

PUANLAMA	Evret	1
	Hayır	0
	Bilinmiyor	B

### 24 AYDAN 29 AY SONUNA KADAR (24, 25, 26, 27, 28, 29 Aylar)

102. Elini, ağzını, gözünü, ayağını, burnunu gösterip "bu ne" dersiniz isimlerini doğru olarak söyler mi? (Göstererek sorun)
103. Resimlere ya da TV'ye bakarken tanıdığı şeylerin adını söyler mi?
104. Bardağa şişeden su doldurur mu?
105. Basit sorulara "evet, hayır" diyerek cevap verir mi?
106. Soru sorar mı? "baba nerede", "bu kim", "bu ne"? gibi.
107. Konuşması kolaylıkla anlaşılır mı?
108. Çişini tutup, söyleyebilir mi?
109. Topu başının üzerinden ileri doğru atar mı? (gösteriniz)

### 30 AYDAN 35 AY SONUNA KADAR (30, 31, 32, 33, 34, 35. Aylar)

110. Düğmesini açar mı, açabilir mi?
111. Diğer çocukların kız ya da oğlan olduklarını bilir mi?
112. Kakasını tutup, söyleyebilir mi?
113. "Hangisi büyük" deyince daha büyük olanı gösterir mi? (Göstererek sorun)
114. Sevdiği, tercih ettiği arkadaşı var mı?
115. 2, 3 gün önceki olayları hatırlayıp anlatır mı? "hani çarşıya gitmiştik ya" gibi.
116. İsmine ne diye sorulunca ismini söyler mi?
117. "Bayram geliyor" veya "parka gideceğiz", diye heyecanlanır mı?
118. "Ekmeğin, simidin yarısını ver" deyince yarısını verebilir mi? "yarım"ın ne demek olduğunu bilir mi?
119. Siz konuşurken anlamadığı bir kelime olursa sorar mı? "ne demek" der mi?
120. Kutu, makara gibi eşyaları oyuncak amacıyla kullanır mı?

### 36 AYDAN 47 AY SONUNA KADAR (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47. Aylar)

121. Düz bir çizgi çizer mi?
122. Bir iki düğmeyi ilikler mi?
123. "Hangisi uzun" diye sorulunca, uzun olanı gösterir mi? (Göstererek sorun)

#### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

---

---

---

---

---

---

---

DİL-BİLİŞSEL	DİL-BİLİŞSEL
İNCE MOTOR	İNCE MOTOR
KABA MOTOR	KABA MOTOR
SOSYAL BECERİ ÖZ BAKIM	SOSYAL BECERİ ÖZ BAKIM
GENEL GELİŞİM TOPLAMI	



