e-ISSN:2687-2145

BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ
BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/ boneyusbad.1657067 **Derleme / Review**

Gebelikte Kolin Takviyesinin Bilişsel Gelişim Üzerine Etkileri

Effects of Choline Supplementation During Pregnancy on Cognitive Development

Nuran USTA [1] **Nilgün SEREMET KÜRKLÜ** [2]

[1] *Arş. Gör., Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye*

[2] *Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye*

Sorumlu yazar / Corresponding author

Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: *13.03.2025*

Kabul tarihi / Date of acceptance: *04.06.2025*

Atıf / Citation: Usta, N., Seremet Kürklü, N. (2026). Gebelikte kolin takviyesinin bilişsel gelişim üzerine etkileri. *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, *8*(2), 699-709. doi: 10.46413/ boneyusbad.*1657067*

ÖZET

Gebelik dönemi, bebeğin bilişsel gelişimi üzerinde uzun vadeli etkilere sahip bir dönemdir. Bu süreçte, gebe kadınların beslenmesinde özellikle bazı makro ve mikro besin ögelerinin (protein, yağ asitleri, demir, iyot, folik asit, kolin) rehberlerde önerilen düzeylerde alınması, bebeğin bilişsel gelişiminin desteklenmesi açısından son derece önemlidir. Kolin, 30 yılı aşkın süredir insan vücudu için temel besin ögesi olarak kabul gören ve özellikle beyin gelişimi üzerinde önemli rol oynayan bir mikro besin ögesidir. Kolin hücre zarlarının yapısında bulunan fosfotidilkolinin, miyelin kılıfta bulunan sfingomiyelinin ve sinir sistemi için kritik bir nörotransmitter olan asetilkolinin üretimi için gereklidir. Kolin, bu sinir sistemi bileşenlerinin yapısal bütünlüğünü oluşturarak bilişsel gelişime katkı sunmaktadır. Yapılan çalışmalar, gebelikte kolin takviyesinin fetal beyin gelişimini desteklediğini, hafıza, öğrenme ve dikkat gibi bilişsel işlevlerde iyileşmelere katkı sağladığını göstermektedir. Kolinin günlük yeterli düzeyde alınmaması, gebelik dönemi ve erken çocukluk döneminde özellikle hipokampus ve kortikal bölgelerde gelişimsel bozukluklara ve nörogelişimsel hasarlara neden olarak bilişsel gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir. Bu bağlamda, gebelik döneminde yeterli kolin alımının sağlanması fetüsün sağlıklı beyin gelişimi için kritik bir öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler*: Gebelik, Beslenme, Kolin, Bilişsel gelişim, Takviye*

ABSTRACT

Pregnancy is a period that has long-term effects on the cognitive development of the baby. During pregnancy, it is very important for the cognitive development of the fetus that pregnant women meet the guideline recommended amounts of certain macro- and micronutrients (protein, fatty acids, iron, iodine, folic acid, choline). Choline is a micronutrient that has been recognized as an essential nutrient for the human body for more than 30 years and plays a particularly important role in brain development. Choline is essential for the synthesis of phosphatidylcholine in the structure of cell membranes, sphingomyelin in the myelin sheath and acetylcholine, a critical neurotransmitter for the nervous system. Choline contributes to cognitive development by forming the structural integrity of these nervous system components. Studies show that choline supplementation during pregnancy supports fetal brain development and leads to improvements in cognitive functions such as memory, learning and attention. Inadequate daily intake of choline may adversely affect cognitive development by causing developmental disorders and neurodevelopmental damage, especially in the hippocampus and cortical regions during pregnancy and early childhood. In this context, ensuring adequate choline intake during pregnancy is critical for healthy fetal brain development.

Keywords: *Pregnancy, Nutrition, Choline, Cognitive Development, Supplement*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Gebelik dönemi, ilk trimesterden itibaren fetüsün beyin ve sinir sistemi gelişiminin hızla ilerlediği kritik bir dönemdir. Bu dönemde annenin yeterli ve dengeli beslenmesi, fetüsün nörobilişsel gelişimini doğrudan etkilemektedir (Irvine ve ark., 2022). Kolin, gebelik sürecinde önemli bir besin ögesi olarak öne çıkmaktadır. Maternal kolin, kolin taşıyıcı benzeri proteinler (CTL-1: choline transporter-like proteins 1 ve CTL-2: choline transporter-like proteins 2) aracılığıyla plasentaya alınarak fetüse ulaşmaktadır. Fetüse ulaşan kolin; hücre zarı, nöral tüp ve miyelin kılıfların oluşumu, nörotransmitter sentezi, deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu gibi temel gelişimsel süreçlerde rol oynamaktadır (Steane ve ark., 2023). Bu durumun en önemli göstergeleri, gebe kadının plazmasında kolin seviyelerinin artması ve umblikal kordonda annenin plazmasına kıyasla üç ile beş kat daha yüksek kolin bulunmasıdır (Nakanishi ve ark., 2021). Bu nedenle kolinin yeterli alımı, fetüsün bilişsel gelişimini desteklerken, eksikliği ciddi nörogelişimsel sorunlara yol açabilmektedir (Schwarzenberg ve ark., 2018). Ancak gebelik döneminde annenin günlük beslenmesi ile diyetten sağlanan miktara ek olarak kolin takviyesinin verilmesinin gerekli olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Bu bağlamda, bu derlemede gebelerde kolin takviyesinin bilişsel gelişime katkısı, mevcut çalışmalar çerçevesinde ele alınmıştır.

Gebelikte Beslenme ve Bilişsel Gelişim

Gebelik dönemi, embriyonun ikinci haftasında nöral tüp yapısının oluşumu, ardından nöron proliferasyonu, farklılaşma, göç, sinaptogenez, apoptoz ve miyelinizasyon gibi önemli nörolojik gelişmelerle birlikte beyin ve sinir sistemi gelişiminin çok hızlı gerçekleştiği bir süreçtir (Taylor ve ark., 2021). Bu nedenle fetal gelişimin erken dönemlerinde annenin yeterli ve dengeli beslenmesi, bebeğin normal beyin ve nörobilişsel gelişimini desteklemektedir (Kadosh ve ark., 2021). 1944-1945 yılları arasında, "Açlık Kışı" olarak da adlandırılan Hollanda kıtlığı sırasında temel besin kaynaklarına erişimin ciddi şekilde kısıtlanması, yetersiz besin alımına yol açmıştır. Bu dönemde anne karnında veya erken çocukluk döneminde yetersiz beslenmeye maruz kalan bireylerde, ilerleyen yıllarda nörolojik bozukluklar ve psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığında artış gözlenmiştir. Bu durum, besin ögeleri eksikliğinin bilişsel gelişim ve ruh sağlığı üzerinde uzun vadeli olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır (Yan ve ark., 2018; Taylor ve ark., 2021). Sonuç olarak özellikle yaşamın ilk 1000 gününde beyin ve sinir sistemi oldukça hızlı bir gelişim gösterdiğinden, glikoz, protein ve doymamış yağ asitleri gibi makro besin ögeleri ile demir, iyot, folik asit ve kolin gibi mikro besin ögeleri büyük öneme sahiptir (Mattei ve Pietrobelli, 2019). Tablo 1'de bazı besin ögelerinin bilişsel gelişimle ilişkisine ve eksikliğinde karşılaşılan nörogelişimsel durumlara yer verilmiştir (Puig-Domingo ve Vila, 2013; Blusztajn ve ark., 2017; Yan ve ark., 2018; Li ve ark., 2019a; Naninck ve ark., 2019; Cheatham, 2020; Georgieff, 2020; Cortés-Albornoz ve ark., 2021; Hisada ve ark., 2022; Basak ve Duttaroy, 2023; Daida ve ark., 2024; Reis ve ark., 2024a).

Gebelik döneminde yukarıda verilen her bir besin ögesinin yeterli düzeyde alımı bebeğin bilişsel fonksiyonları açısından kritiktir. Bu bağlamda, ülkemizde gebe kadınların belirli mikro besin ögeleri ile desteklenmesi amacıyla geliştirilen politikalar bulunmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı anemi durumuna bakılmaksızın tüm gebelere 2. trimesterden doğumdan sonraki 3. ayın sonuna kadar 9 ay boyunca 40-60 mg elementer demir desteği vermektedir (Türkiye Sağlık Bakanlığı, 2007). Doğum kusurlarının önlenmesi amacıyla gebelik öncesi ve gebeliğin ilk 3 ayında 400-600 mcg/gün folik asit takviyesi uygulanmaktadır (Türkiye Beslenme Rehberi, 2022). Ayrıca gebeliğin 12. haftasından doğum sonrası altı ay süresince toplam 12 ay, 1200 IU D vitamini desteği mevcuttur (Türkiye Sağlık Bakanlığı, 2011). Dünya'da bulunan sofra tuzunun iyot ile zenginleştirme uygulamaları ülkemizde 1998 yılından itibaren zorunludur (Türkiye Beslenme Rehberi, 2022). Kolinin nörogelişimsel süreçlerde olası etkileri araştırılmaya devam etmektedir. Dolayısıyla rutinde gebe kadınlara kolin takviyesinin uygulandığı politikalar henüz mevcut değildir.

Kolin ve Bilişsel Gelişim

Kolin önemli fizyolojik süreçlere katkısı nedeniyle insan yaşamı boyunca gerekli olan suda çözünen bir amindir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından otuz yılı aşkın süredir temel besin ögesi olarak kabul edilmektedir (Wallace ve ark., 2018). Kolin karaciğer hepatositlerinde endojen olarak sentezlenebilir fakat bu miktar vücudun ihtiyacını karşılamamaktadır. Kolin yetersizliği açısından

risk altında olan gruplar; gebe kadınlar, belirli genetik varyantlara sahip bireyler (tek karbon poliformizmi vb.), aşırı alkol tüketimi olan bireyler ve total parenteral beslenme uygulanan bireylerdir (National Institutes of Health, 2022). Kolin diyette başlıca yumurta, kırmızı et, tavuk, balık olmak üzere hayvansal gıdalardan, daha az oranda turpgil, baklagil ve yağlı tohumlardan sağlanmaktadır (Dymek ve ark., 2024). Kolinin belirgin bir fonksiyonu, organel ve hücre zarlarında en fazla bulunan fosfolipit türü fosfotidilkolinin yapısına katılmasıdır. Fosfotidilkolin hücre bölünmesi ve büyümesinde rol almaktadır. Bu yönüyle gebeliğin üçüncü trimesterinden okul öncesi yaşlara kadar devam eden fetal beyin gelişimini desteklemektedir. Aynı zamanda kolin, sinir sisteminde miyelin zarlarını oluşturan sfingomiyelinin yapı taşıdır. Sfingomiyelin sinir hücreleri aksonlarını sararak miyelin kılıfını oluşturur; böylelikle sinir hücreleri arasında sinyal iletimini hızlandırır (Derbyshire ve Obeid, 2020).

Tablo 1. Bazı Besin Ögelerinin Bilişsel Gelişim ile İlişkisi

Besin Ögesi	Bilişsel Gelişim ile İlişkisi	Eksikliği ile Gelişen Nörogelişimsel Durumlar
Glikoz	Beyin gelişimi için enerji oluşumunun (%75) sağlanması	Ketojenik diyet ile yavruların bazı beyin bölgelerinin hacminin azalması, hiperaktivite bozukluğuna yatkınlık
Protein	2. ve 3. trimesterde doku oluşumu (nöronal farklılaşma, dendritik dallanma, sinaptogenez, nörotransmitter sentezi)	Hipokampal hacmin azalması, korteks kalınlığının azalması, bellekte bozukluklar, oksidatif stresin artması ve depresif davranışlar
Çoklu doymamış yağ asitleri	Sinir sisteminin yapısal bileşeni olarak beyin, sinir sistemi, retinanın işlevlerinin yerine getirilmesi, sinir iletimi, sinapsların olgunlaşması	Beyinde inflamatuar süreçler, nörogenezin olumsuz etkilenmesi, nöroprotektif maddelerin üretiminin azalması, stres ve kaygı gelişimi, öğrenme, hafıza ve motor işlevde bozukluklar
Demir	Demir içeren enzimler ve hemoproteinlerin miyelinleşme, dendritleşme, sinaps oluşumu ve nörotransmisyon gibi nörolojik süreçlerde rol alması	Anatomik problemler ile birlikte hafıza, akademik performans, motor işlevlerde bozukluklar, otizm ve şizofreni riskinde artış
İyot	Fetal organogenez ve tiroid hormonunun üretimi	İletişim, problem çözme, ince motor becerileri ve sosyal beceriler gibi alanlarda nörogelişimsel gerilikler, zihinsel yetersizlikle karakterize kretenizm
Folik asit	DNA sentezi, gen ifadesinin düzenlenmesi, nötotransmitter sentezi, metilasyon	Nöral tüp defekti, otizm
Kolin	Hücre zarı sentezi, asetilkolin ile ilişkili nörotransmisyon, metilasyon	Görsel, uzamsal ve çalışma belleğinde bozukluklar, şizofreni, doğum kusurları

Kaynak: (Puig-Domingo ve Vila, 2013; Blusztajn ve ark., 2017; Yan ve ark., 2018; Li ve ark., 2019a; Naninck ve ark., 2019; Cheatham, 2020; Georgieff, 2020; Cortés-Albornoz ve ark., 2021; Hisada ve ark., 2022; Basak ve Duttaroy, 2023; Daida ve ark., 2024; Reis ve ark., 2024a)

Kolinin sinyal iletimine bir diğer katkısı kolinerjik nörotransmisyonda önemli bir nörotransmitter olan asetilkolinin öncüsü olmasıdır (Arias ve ark., 2020). Kolin merkezi sinir sistemine kolayca ulaşabilmekte ve nöronlar tarafından hızla alınıp metabolize edilebilmektedir. Nöronlarda asetilkolin üretimini inhibe eden güçlü bir geri bildirim mekanizması bulunmadığından, asetilkolin üretimi büyük ölçüde kolinin varlığına bağlıdır. Bu nedenle, dolaşımdaki serbest kolin düzeylerindeki artış, asetilkolin sentezini doğrudan desteklemektedir (Ernst ve ark., 2022). Asetilkolin, hipokampüse gönderdiği uyarılarla kolinerjik nöronların aktivitesini düzenleyerek, hafıza ve öğrenme gibi nörobilişsel işlevlerde önemli bir rol oynamaktadır (Obeid ve ark.,2022). Bu işlevin bozulması, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda sıklıkla görülmektedir. Alzhemier hastalığında hipokampüse sinirsel uyarılar gönderen bazal ön beyin kolinerjik sistemde işlevsel değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Haam ve Yakel, 2017). Kolinin Alzheimer patolojisindeki rolünü inceleyen bir çalışmada, maternal kolin alımının homosistein seviyelerinde azalma ile birlikte Alzheimer benzeri patolojilerde belirgin bir iyileşme sağladığı bulunmuştur (Velazquez ve ark., 2020). Bu iyileşme, maternal kolinin beyindeki bağışıklık tepkilerinde, histon modifikasyonlarında ve nöron ölümünü düzenleyen genlerin ifadesinde meydana gelen

değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Kolinin bu etkileri, yalnızca asetilkolin gibi nörotransmitterlerin yapısal bir bileşiği olarak değil, aynı zamanda metilasyon döngüsünde önemli bir metil donörü olarak işlev görmesinden kaynaklanmaktadır (Velazquez ve ark., 2020).

Kolin vücutta önemli biyolojik fonksiyonları olan moleküllerin yapı taşı olmasının yanı sıra, metilasyon döngüsünde metil donörü olarak görev yapmaktadır. Kolin, karaciğerde kolin oksidaz enzimi aracılığıyla oksitlenerek betaine dönüşmektedir. Bu dönüşüm, betainin metil donörü olarak metilasyon süreçlerine dahil olmasına olanak tanımaktadır. Betain daha sonra metil grubu transferini sağlayarak, metionin ve S-adenozilmetionin (SAM) gibi önemli bileşiklerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. SAM, özellikle DNA metiltransferazlar ve histon metiltransferazlar gibi enzimler için ana metil grubu donörü olarak kabul edilir. Bu enzimler, DNA ve histon metilasyonunu katalize ederek gen ekspresyonunu epigenetik olarak düzenlemektedir. Dolayısıyla, kolin metilasyon yolakları aracılığıyla bilişsel işlevleri ve nörolojik sağlıkla ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyici etkiye sahiptir (Bekdash, 2019; Kansakar ve ark., 2023). Kolinin epigenetik düzenleyici etkisi, fetal alkol spektrum bozuklukları gibi gelişimsel nörolojik bozukluklarda belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Prenatal dönemde alkol maruziyeti, hipokampüs gibi beynin öğrenme ve hafıza ile ilişkili bölgelerinde nöronal hasar, DNA ve histon metilasyonunda düzensizliklere yol açabilmektedir. Kolin ana metil donörünün sentezine aracılık ederek hipokampüste epigenetik mekanizmaların dengelenmesini sağlamaktadır (Balaraman ve ark., 2017). Bu nedenle, kolin fetal dönemde alkol kaynaklı bilişsel ve nörogelişimsel bozuklukların önlenmesinde potansiyel bir koruyucu etken olarak değerlendirilmektedir (Akison ve ark., 2018).

Fetal hipokampüsün gelişimi progenitör hücrelerde gerçekleşen mitoz, göç, farklılaşma ile ifade edilen nörogenez ile şekillenmektedir. Bu süreçlerin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi, fetüsün beyin yapısının düzgün gelişmesi için kritik öneme sahiptir (Leibovitz ve ark., 2022). Wang ve arkadaşlarının fare modeli üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, beyin gelişimi için kritik bir dönem olan 11-17. günler arasında gelişen kolin yetersizliğinin, fetal beyin boyutlarında ve korteksin üst katmanlarında bulunan nöron sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, kolin yetersizliği, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) sinyal yolaklarında bozulmalara, progenitör hücrelerin erken farklılaşmasına ve kortikal katmanlaşmanın bozulmasına sebep olmuştur (Wang ve ark., 2016). Dolayısıyla kolin yetersizliği, progenitör hücrelerin mitozunun değişmesi, DNA ve histon metilasyonunun bozulması ile birlikte fetüsün hipokampüsünde anjiyogenez ve nörogenezi olumsuz etkilemektedir (Zeisel, 2011; Derbyshire ve Obeid, 2020; Obeid ve ark., 2022). Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, fetal dönemde kolin bulunabilirliğinin, özellikle hipokampal gelişim ve buna bağlı olarak hafıza işlevleri üzerinde kalıcı etkiler oluşturduğunu göstermektedir (Johns ve ark., 2021; Alashmali ve ark., 2022; Shahraki ve ark., 2022). Gebeliğin üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası erken dönemde yetersiz kolin alımı, hipokampüsün gelişimini olumsuz etkileyerek uzun vadede bebeğin dikkat, uzamsal hafıza ve zamansal hafıza işlevlerinde bozulmalara yol açabilir (Korsmo ve ark., 2019; Derbyshire ve Obeid, 2020; Obeid ve ark., 2022). Sonuç olarak, kolin hücre zarının fonksiyonunu etkileme, nörotransmisyonu değiştirme ve metilasyon döngüsünü düzenleme gibi değişiklikler üzerinden sinir hücrelerinin öncüsü olan nöral progenitör hücrelerinin mitoz, apoptoz, göç ve farklılaşma süreçlerini etkilemektedir. Tüm bunlar bir araya geldiğinde kolin beyin ve bilişsel gelişim için vazgeçilmez bir besin haline gelmektedir (Zeisel, 2011).

Gebelikte Kolin Takviyesi ve Bilişsel Gelişim

Kolin fetüste beyin gelişimi, nöral tüp oluşumu, lipoprotein sentezi, hücre zarı işlevleri dahil olmak üzere birçok gelişimsel süreçte yer almaktadır. Bu nedenle gebelik döneminde vücudun kolin gereksinimi artmaktadır (Caudill ve ark., 2020). Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu (FNB- Food and Nutrition Board) tarafından geliştirilen Diyet Referans Alımlarına (DRI-Dietary Reference Intake) göre yetişkin bir kadının yeterli kolin alımı (AI-Adequate Intake) 425 mg/gün iken, gebelik döneminde 450 mg/gün'dür (National Institutes of Health, 2022). Ancak, yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz, gebe kadınların yalnızca %11'inin önerilen yeterli kolin alım düzeyine ulaştığını, dolayısıyla yaklaşık %89'unun bu düzeyin altında kaldığını ortaya koymuştur (Nguyen ve ark., 2025).

Kolin erken beyin gelişimi için kritik besin ögelerinden biri olarak kabul edildiğinden; gebeler, emziren kadınlar ve küçük çocukların yeterli düzeyde kolin alımını sağlamalarının bilişsel ve nörolojik sağlık için büyük önem taşımaktadır (Schwarzenberg ve ark., 2018). Bu kapsamda gebelikte kolin takviyesinin fetüs beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları önem kazanmaktadır (Bekdash, 2019). Literatürde annede kolin eksikliğinin yavrunun bilişsel gelişimini etkilediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar kolin eksikliğinin hipokampüs, kortikal gri madde ve subkortikal beyaz madde gibi bölgelerin gelişimini etkilediğini göstermiştir. Ayrıca çalışmalarda bilişsel gelişimde gecikmeler olduğu, yavruların beyin boyutlarının da küçüldüğü rapor edilmiştir (Getty ve Dilger, 2015; Mudd ve ark., 2016; Mudd ve ark., 2018; Warton ve ark., 2021; Bennett ve ark., 2022). Bununla birlikte son 30 yıldır yapılan hayvan çalışmaları perinatal dönemde kolin takviyesinin beyin gelişimine ve nörolojik işlevlere olumlu katkılarını ortaya koymaktadır (Albright ve ark., 1999; Glenn ve ark., 2007; Thomas Rajarethnem ve ark., 2017).

Bugüne kadar yapılan çeşitli deneysel modeller, kolin takviyesinin farklı hafıza türlerinin işlevini desteklediğini göstermektedir. Örneğin, doğum öncesi dönemde kolin takviyesinin uzun süreli hafıza gelişimini hızlandırdığı, görsel hafıza performansını iyileştirdiği, nesne keşfetme eğilimini arttırdığı, mekansal haritalama ve uzamsal belleği güçlendirdiği, ergen farelerde ise tanıma hafızası ve mekansal hafıza işlevlerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Boeke ve ark., 2013; Ash ve ark., 2014; Moreno & de Brugada, 2021; Irvine ve ark., 2022). Nickerson ve arkadaşları, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti MK-801 ile bilişsel ve motor bozukluk oluşturulan fare modellerinde, prenatal kolin takviyesinin hafıza fonksiyonunu iyileştirmenin ötesinde hipokampal hücre proliferasyonu ve sinaptik plastisitenin de anlamlı düzeyde korunmasını sağladığını rapor etmişlerdir (Nickerson ve ark., 2017).

Kolin takviyesinin etkilerini inceleyen bazı insan çalışmaları da benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Yan ve arkadaşlarının, gebeliğin üçüncü trimesterinden doğuma kadar süren ve 480 mg/gün veya 930 mg/gün kolin takviyesi içeren müdahalesi sonucunda, yüksek doz kolin alan grupta plazma ve doku kolin düzeylerinde daha belirgin bir artış kaydedilmiştir (Yan ve ark., 2012). Çalışmadan 7 yıl sonra yürütülen izlem çalışmasında maternal kolin alımı yüksek çocuklarda sürdürülebilir dikkat performansında iyileşmeler saptanmış, bu durum problem çözme, çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde olumlu gelişmelerle ilişkilendirilmiştir (Bahnfleth ve ark., 2022). Benzer biçimde, Caudill ve arkadaşlarının 480 mg/gün ve 930 mg/gün kolin uygulamalarını içeren prospektif çalışmasında, 4., 7., 10. ve 13. aylarda değerlendirilen bebeklerin bilgi işleme hızı ve görsel-uzamsal hafıza performansında, yüksek doz kolin grubunun daha iyi performans sergilediği ortaya koyulmuştur. Bu veriler, prenatal dönemde artan kolin alımının nörogelişimsel düzeyde kalıcı bilişsel kazanımlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Caudill ve ark., 2018).

Doğum öncesi dönemden itibaren kolin nörogenezi destekleyerek hipokampal yapının temelini oluşturur; doğum sonrası ilk iki yıl boyunca sinaptogenez ile birlikte hipokampüsün gelişimine katkıda bulunur. Fetal beyin gelişimi sürecinde yaşanan alkol maruziyeti bilişsel işlevler üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Ernst ve ark., 2022). Bazı çalışmalar, doğum öncesi kolin takviyesinin fetal alkol maruziyetli bebeklerde dikkat, görsel bellek ve öğrenme işlevlerini iyileştirdiğini ve beyin gelişimi için nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmiştir. (Coles ve ark., 2015; Kable ve ark., 2015; Jacobson ve ark., 2018; Reis ve ark., 2024). Wozniak ve arkadaşları, fetal alkol spektrum bozukluğu tanısı alan bebekleri dört yıllık izlem sonunda yeniden değerlendirdiklerinde, kolin takviyesi alan grubun plasebo grubuna göre sözel olmayan zeka, görsel-mekansal yetenek ve çalışma belleğinde daha iyi performans sergilediğini ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomlarının hafiflediğini rapor etmişlerdir (Wozniak ve ark., 2020). Fetal alkol maruziyetinde kolinin etkinliğini inceleyen bir derlemede, prenatal takviyenin doğum sonrası uygulanan müdahalelere kıyasla nörogelişimsel açıdan daha belirgin koruyucu faydalar sunduğunu, ancak sınırlı sayıda yapılan postnatal çalışmaların da belirgin nöroprotektif sonuçlar kaydettiğini ortaya koymuştur (Ernst ve ark., 2022).

Kolinin bir diğer önemli mekanizması ise, hipokampal plasitisite için önemli bir büyüme faktörü olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor) ekspresyonunu düzenlemesidir. BDNF sinir hücrelerinin çoğalması, büyümesi ve onarımını

sağlayan bir büyüme faktörüdür. Fakat fetal-neonatal dönemde yaşanan demir eksikliği BDNF ekspresyonunda azalmaya bağlı olarak nörobilişsel bozukluklara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kolin takviyesinin fetal-neonatal farelerde histon metilasyonunu değiştirerek demir eksikliğinin neden olduğu BDNF baskılanmasını tersine çevirdiği bildirilmiştir (Tran ve ark., 2015; Liu ve ark., 2021). Bunun yanı sıra, fetal-neonatal demir eksikliğinin hipokampal dendrit oluşumunu aksatarak öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında kalıcı geriliklere yol açtığı; kolin takviyesinin ise nöronal enerji metabolizmasını güçlendirip dendritik dallanmayı kısmen onardığı bildirilmiştir (Bastian ve ark., 2022).

Kolin, tek karbon metabolizmasındaki rolü nedeniyle folat ile sıkı bir etkileşim içindedir. Bu iki mikrobesin öğesinden birinin eksikliği, ortak metabolik yolların aksamasına yol açarak hem kolin hem de folat bağımlı reaksiyonları olumsuz etkilemektedir (Chen ve ark., 2023). Nöral tüpün kapanma sürecinde her iki besin öğesi de önemli bir rol oynadığından; gebe kadınlarda yetersiz kolin alımı ve buna bağlı düşük plazma kolin düzeylerinin, folat eksikliğinde olduğu gibi nöral tüp defekti riskini artırdığı belirtilmektedir (Dymek ve ark., 2024; Esfandiarei ve ark., 2024). Öte yandan, kolinin nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili davranışsal ve nörolojik risk faktörlerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (King & Plakke, 2024). Gebelik ve erken gelişim döneminde kolin müdahalesinin, epilepsi, Down sendromu ve Rett sendromu gibi hastalıklarla ilişkili nörolojik hasara karşı koruma sağladığı öne sürülmektedir (Wallace ve ark., 2020). Ayrıca kolin takviyesinin otizmli fare modellerinde önemli genleri düzenlediği, sosyal davranış ve kaygı bozukluklarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Langley ve ark., 2015; Gogou & Kolios, 2020).

Öte yandan gebelik döneminde kolin alımı ve maternal kolin seviyelerinin bebeğin nörogelişimi ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Cheatham ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, gebeliğin 18. haftasından 90. güne kadar 750 mg kolin ve plasebo alan annelerin bebekleri ahaftasından 90.uzamsal bellek ve epizodik bellek açısından belirgin bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir (Cheatham ve ark., 2012). Gözlemsel bir çalışmada, annelerin ilk trimesterdeki kolin alımları ile 3-5 yaş arası çocukların bilişsel gelişim ölçeklerinden aldıkları puanlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuçlar, kolin alımı ile çocukların zeka, dil, hafıza veya motor gelişimi arasında herhangi bir bağlantı olmadığını göstermiştir. Ancak çalışmada annelerin tahmini günlük kolin alımı 328 mg olarak hesaplanmış ve bu miktarın gebeler için önerilen günlük kolin gereksinmesinin altında kaldığı bildirilmiştir (Irvine ve ark., 2023).

Kolin alımının gebe ve emziren kadınlarda önerilen seviyelerin altında olduğu belirtilmektedir (Wiedeman ve ark., 2018). Yeterli kolin diyette ağırlıklı olarak hayvansal gıdalardan sağlanabilmektedir. Fakat küresel çapta hayvansal besinlerin tüketimini sınırlandırmaya yönelik tutumlar doğurganlık çağında kolin alım seviyelerini daha da kötüleştirebilir. Hepçil bir öğünün farklı vejeteryan beslenme tiplerine ait bir öğüne kıyasla daha yüksek serum kolin konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir (Derbyshire ve ark., 2021). Doğurganlık çağında yeterli kolin beslenme dışında takviyeler ile sağlanabilmektedir (Wiedeman ve ark., 2018). Ancak doğum öncesi dönem için piyasada yer alan takviyeler değerlendirildiğinde genellikle kolin içermedikleri görülmüştür (Wiedeman ve ark., 2018). Bu bağlamda, Amerikan Tıp Derneği (AMA) doğum öncesi vitamin takviyelerinde kanıta dayalı miktarda kolin yer alması yönünde öneride bulunmuştur (American Medical Association, 2017). Öte yandan DNA metilasyonunu değiştirerek otizm, nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalığın gelişimini ve seyrini etkileyebilecek olan kolinin fazla takviye edilmesi durumunda neden olacağı zararlar bilinmemektedir. Bu nedenle gebe ve emzikli kadınlar için kolin gereksinmeleri, dikkatle değerlendirilmesi gereken bir husustur (Blusztajn ve ark., 2017).

Sonuç ve Öneriler

Gebelik ve emziklilik dönemlerinde annedeki kolin, plasenta ve anne sütü ile bebeğe aktarılmakta, bebeğin gelişimi üzerinde etkili olmaktadır. Kolinin nörogelişimi etkilediği düşünülen mekanizmalar arasında; hücre zarı fosfolipit sentezi, sinir hücrelerinin miyelinleşmesi, asetilkolin metabolizması, nörogenez, nöronal farklılaşma, dendritik dallanma, hipokampal bölgede hücresel çoğalmayı sağlayan epigenetik düzenlemeler yer almaktadır. Birçok hayvan çalışmasında bu mekanizmalar aracılığıyla gebelik döneminde kolin takviyesinin yavrunun bilişsel performansı

üzerindeki olumlu etkileri ortaya konmuştur. İnsanlar üzerinde yapılan kolin takviyesi çalışmaları sınırlı olmasına rağmen sonuçlarda tutarsızlık bildirilmiştir. Yine de gebelik döneminde takviyenin 7 yıllık takibi sonucunda dahi, gelişen çocuğun bilişsel fonksiyonları üzerinde olumlu sonuçları umut vericidir. Gözlemsel çalışmalar da düşük kolin seviyelerini nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirmektedir. Ayrıca gebelik ve emziklilik sürecinde kolin ihtiyacı yetişkin bir kadından daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle annelerin artan kolin ihtiyacının karşılanması için sağlık profesyonelleri tarafından önerilen düzeyde kolinin farklı kaynaklardan sağlandığından emin olunmalıdır. Sonuç olarak gebelik döneminde kolin takviyesinin önerilen alım düzeylerini sağlayacak şekilde verilmesi bebeğin ilerleyen yıllardaki bilişsel performansı üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Bu noktada kolin takviyesinin optimum uygulama zamanı, dozu ve uzun süreli etkileri ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: N.U., N.S.K.; Tasarım: N.U., N.S.K.; Denetleme/Danışmanlık: N.S.K.; Analiz ve/veya Yorum: N.U., N.S.K.; Kaynak Taraması: N.U., N.S.K.; Makalenin Yazımı: N.U., N.S.K.; Eleştirel İnceleme: N.S.K.

Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek / Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

Akison, L. K., Kuo, J., Reid, N., Boyd, R. N., Moritz, K. M. (2018). Effect of choline supplementation on neurological, cognitive, and behavioral outcomes in offspring arising from alcohol exposure during development: a quantitative systematic review of clinical and preclinical studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 42*(9), 1591–1611. doi:10.1111/acer.13817

Alashmali, S., Walchuk, C., Cadonic, C., Albensi, B. C., Aliani, M., Suh, M. (2022). The effect of choline availability from gestation to early development on brain and retina functions and phospholipid composition in a male mouse model. *Nutritional Neuroscience*, *25*(8), 1594–1608. doi: 10.1080/1028415X.2021.1885229

Albright, C. D., Friedrich, C. B., Brown, E. C., Mar, M.-H., Zeisel, S. H. (1999). Maternal dietary choline availability alters mitosis, apoptosis and the localization of TOAD-64 protein in the developing fetal rat septum. *Developmental Brain Research*, *115,* 123-129. doi: 10.1016/S0165-3806(99)00057-7

American Medical Association. (2017). AMA backs global health experts in calling infertility a disease. Erişim tarihi: 02.03.2025, https://wire.ama-assn.org/ama-news/ama-backs-global-health-experts-calling-infertility-disease

Arias, N., Arboleya, S., Allison, J., Kaliszewska, A., Higarza, S. G., Gueimonde, M., Arias, J. L. (2020). The relationship between choline bioavailability from diet, intestinal microbiota composition, and its modulation of human diseases. *Nutrients*, *12*(8), 1–29. doi: 10.3390/nu12082340

Ash, J. A., Velazquez, R., Kelley, C. M., Powers, B. E., Ginsberg, S. D., Mufson, E. J., Strupp, B. J. (2014). Maternal choline supplementation improves spatial mapping and increases basal forebrain cholinergic neuron number and size in aged Ts65Dn mice. *Neurobiology of Disease*, *70*, 32–42. doi: 10.1016/j.nbd.2014.06.001

Bahnfleth, C. L., Strupp, B. J., Caudill, M. A., & Canfield, R. L. (2022). Prenatal choline supplementation improves child sustained attention: A 7-year follow-up of a randomized controlled feeding trial. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, *36*(1), e22054. doi: 10.1096/fj.202101217R

Balaraman, S., Idrus, N. M., Miranda, R. C., Thomas, J. D. (2017). Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure. *Alcohol*, *60*, 159–167. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.006

Basak, S., Duttaroy, A. K. (2023). Maternal PUFAs, placental epigenetics, and their relevance to fetal growth and brain development. *Reproductive Sciences*, *30*(2), 408–427. doi:10.1007/s43032-022-00989-w

Bastian, T. W., von Hohenberg, W. C., Kaus, O. R., Lanier, L. M., Georgieff, M. K. (2022). Choline supplementation partially restores dendrite structural complexity in developing iron-deficient mouse hippocampal neurons. *The Journal of Nutrition*, *152*(3), 747–757. doi: 10.1093/jn/nxab429

Bekdash, R. A. (2019). Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients, 11*(12), 2995. doi:10.3390/nu11122995

Bennett, C., Green, J., Ciancio, M., Goral, J., Pitstick, L., Pytynia, M., … Jadavji, N. M. (2022). Dietary folic acid deficiency impacts hippocampal morphology and cortical acetylcholine metabolism in adult male and female mice. *Nutritional Neuroscience*, *25*(10), 2057–2065. doi: 10.1080/1028415X.2021.1932242

Blusztajn, J. K., Slack, B. E., Mellott, T. J. (2017). Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients,* 9(8), 815. doi:10.3390/nu9080815

Boeke, C. E., Gillman, M. W., Hughes, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Villamor, E., Oken, E. (2013). Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *American Journal of Epidemiology*, *177*(12), 1338–1347. doi:10.1093/aje/kws395

Caudill, M. A., Obeid, R., Derbyshire, E., Bernhard, W., Lapid, K., Walker, S. J. (2020). Building better babies: should choline supplementation be recommended for pregnant and lactating mothers? Literature overview and expert panel consensus. *European Gynecology and Obstetrics*, *2*(3), 149–161.

Caudill, M. A., Strupp, B. J., Muscalu, L., Nevins, J. E. H., Canfield, R. L. (2018). Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, *32*(4), 2172–2180. doi:10.1096/fj.201700692RR

Cheatham, C. L. (2020). Nutritional factors in fetal and infant brain development. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *75*(Suppl.1), 20–32. doi:10.1159/000508052

Cheatham, C. L., Goldman, B. D., Fischer, L. M., Da Costa, K. A., Reznick, J. S., Zeisel, S. H. (2012). Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, *96*(6), 1465–1472. doi:10.3945/ajcn.112.037184

Chen, V., Schwartz, J. L., Cho, C. E. (2023). Folate and choline: does it take two to tango in early programming of disease?. *Lifestyle Genomics, 16*(1), 177–191. doi:10.1159/000534452

Coles, C. D., Kable, J. A., Keen, C. L., Jones, K. L., Wertelecki, W., Granovska, I. V., … Chambers, C. D. (2015). Dose and timing of prenatal alcohol exposure and maternal nutritional supplements: developmental effects on 6-month-old infants. *Maternal and Child Health Journal*, *19*(12), 2605–2614. doi:10.1007/s10995-015-1779-x

Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-Van-meerbeke, A., Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal nutrition and neurodevelopment: a scoping review. *Nutrients, 13*(10), 3530. doi:10.3390/nu13103530

Daida, T., Shin, B. C., Cepeda, C., Devaskar, S. U. (2024). Neurodevelopment is dependent on maternal diet: placenta and brain glucose transporters GLUT1 and GLUT3. *Nutrients, 16*(14), 2363. doi:10.3390/nu16142363

Derbyshire, E., Obeid, R. (2020). Choline, neurological development and brain function: A systematic review focusing on the first 1000 days. *Nutrients, 12*(6), 1-32. doi:10.3390/nu12061731

Derbyshire, E., Obeid, R., Schön, C. (2021). Habitual choline intakes across the childbearing years: A review. *Nutrients, 13*(12), 4390. doi:10.3390/nu13124390

Dymek, A., Oleksy, Ł., Stolarczyk, A., Bartosiewicz, A. (2024). Choline-An underappreciated component of a mother-to-be's diet. *Nutrients, 16*(11), 1767. doi:10.3390/nu16111767

Ernst, A. M., Gimbel, B. A., de Water, E., Eckerle, J. K., Radke, J. P., Georgieff, M. K., Wozniak, J. R. (2022). Prenatal and postnatal choline supplementation in fetal alcohol spectrum disorder. *Nutrients*, *14*(3), 688. doi:10.3390/nu14030688

Esfandiarei, M., Strash, S. G. U., Covaleski, A., Ille, S., Li, W., Jadavji, N. M. (2024). Maternal dietary deficiency in choline reduced levels of mmp-2 levels in blood and brain tissue of male offspring mice. *Cells*, *13*(17), 1472. doi:10.3390/cells13171472

Georgieff, M. K. (2020). Iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology 223*(4), 516–524. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.006

Getty, C. M., Dilger, R. N. (2015). Moderate perinatal choline deficiency elicits altered physiology and metabolomic profiles in the piglet. *PLoS ONE*, *10*(7), e0133500. doi:10.1371/journal.pone.0133500

Glenn, M. J., Gibson, E. M., Kirby, E. D., Mellott, T. J., Blusztajn, J. K., Williams, C. L. (2007). Prenatal choline availability modulates hippocampal neurogenesis and neurogenic responses to enriching experiences in adult female rats. *European Journal of Neuroscience*, *25*(8), 2473–2482. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05505.x

Gogou, M., Kolios, G. (2020). Nutritional supplements during gestation and autism spectrum disorder: what do we really know and how far have we gone?. *Journal of the American College of Nutrition,* 9(3), 261-271. doi:10.1080/07315724.2019.1635920

Haam, J., Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function.

Journal of Neurochemistry, 142(Suppl.2)*,* 111–121. doi:10.1111/jnc.14052

Hisada, A., Takatani, R., Yamamoto, M., Nakaoka, H., Sakurai, K., Mori, C. (2022). Maternal iodine intake and neurodevelopment of offspring: the Japan environment and children's study. *Nutrients*, *14*(9), 1826. doi:10.3390/nu14091826

Irvine, N., England-Mason, G., Field, C. J., Dewey, D., Aghajafari, F. (2022). Prenatal folate and choline levels and brain and cognitive development in children: a critical narrative review. *Nutrients, 14*(2), 364. doi:10.3390/nu14020364

Irvine, N., England-Mason, G., Field, C. J., Letourneau, N., Bell, R. C., Giesbrecht, G. F., … Dewey, D. (2023). Associations between maternal folate status and choline intake during pregnancy and neurodevelopment at 3-4 years of age in the Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition (APrON) study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, *140*(6), 402-414. doi:10.1017/S2040174423000041

Jacobson, S. W., Carter, R. C., Molteno, C. D., Stanton, M. E., Herbert, J. S., Lindinger, N. M., … Jacobson, J. L. (2018). Efficacy of maternal choline supplementation during pregnancy in mitigating adverse effects of prenatal alcohol exposure on growth and cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *42*(7), 1327–1341. doi: 10.1111/acer.13769

Johns, B. E., Ficken, M., Engberg, M. E., Wecker, L., Philpot, R. M. (2021). Increasing dietary choline attenuates spatial memory deficits resulting from exposure to the chemotherapeutic agents cyclophosphamide and doxorubicin. *Journal of Psychopharmacology*, *35*(10), 1300–1309. doi:10.1177/02698811211029752

Kable, J. A., Coles, C. D., Keen, C. L., Uriu-Adams, J. Y., Jones, K. L., Yevtushok, L., … Chambers, C. D. (2015). The impact of micronutrient supplementation in alcohol-exposed pregnancies on information processing skills in Ukrainian infants. *Alcohol*, *49*(7), 647–656. doi:10.1016/j.alcohol.2015.08.005

Kadosh, K. C., Muhardi, L., Parikh, P., Basso, M., Mohamed, H. J. J., Prawitasari, T., … Geurts, J. M. W. (2021). Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an update and novel insights. *Nutrients, 13*(1), 1-26. doi:10.3390/nu13010199

King, C., Plakke, B. (2024). Maternal choline supplementation in neurodevelopmental disorders: mechanistic insights from animal models and future directions. *Nutritional Neuroscience*, *28*(2), 1-20. doi:10.1080/1028415X.2024.2377084

Korsmo, H. W., Jiang, X., Caudill, M. A. (2019). Choline: exploring the growing science on its benefits for moms and babies. *Nutrients*, *11*(8), 1823. doi:10.3390/nu11081823

Langley, E. A., Krykbaeva, M., Blusztajn, J. K., Mellott, T. J. (2015). High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+Itpr3tf/J mouse model of autism. *Behavioural Brain Research*, *278*, 210–220. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.043

Leibovitz, Z., Lerman-Sagie, T., Haddad, L. (2022). Fetal brain development: regulating processes and related malformations. *Life*, *12*(6), 809. doi:10.3390/life12060809

Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajjarapu, A. S., Zhang, C. (2019). Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *11*(7), 1628. doi:10.3390/nu11071628

Liu, S. X., Barks, A. K., Lunos, S., Gewirtz, J. C., Georgieff, M. K.,Tran, P. V. (2021). Prenatal iron deficiency and choline supplementation interact to epigenetically regulate Jarid1b and Bdnf in the rat hippocampus into adulthood. *Nutrients*, *13*(12), 4527. doi:10.3390/nu13124527

Mattei, D., Pietrobelli, A. (2019). Micronutrients and brain development. *Current Nutrition Reports, 8*(2), 99–107. doi:10.1007/s13668-019-0268-z

Moreno, H., de Brugada, I. (2021). Prenatal dietary choline supplementation modulates long-term memory development in rat offspring. *Nutritional Neuroscience*, *24*(6), 417–425. doi:10.1080/1028415X.2019.1641294

Mudd, A. T., Getty, C. M., Dilger, R. N. (2018). Maternal and pediatric nutrition maternal dietary choline status influences brain gray and white matter development in young pigs. *Current Developments in Nutrition, 2*(6), nzy015. doi:10.1093/cdn/nzy015

Mudd, A. T., Getty, C. M., Sutton, B. P., Dilger, R. N. (2016). Perinatal choline deficiency delays brain development and alters metabolite concentrations in the young pig. *Nutritional Neuroscience*, *19*(10), 425–433. doi:10.1179/1476830515Y.0000000031

Nakanishi, M., Funahashi, N., Fukuoka, H., Nammo, T., Sato, Y., Yoshihara, … Yasuda, K. (2021). Effects of maternal and fetal choline concentrations on the fetal growth and placental DNA methylation of 12 target genes related to fetal growth, adipogenesis, and energy

metabolism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *47*(2), 734–744. doi:10.1111/jog.14599

Naninck, E. F. G., Stijger, P. C., Brouwer-Brolsma, E. M. (2019). The Importance of maternal folate status for brain development and function of offspring. *Advances in Nutrition, 10*(3), 502–519. doi:10.1093/advances/nmy120

National Institutes of Health. (2022). Choline Fact Sheet for Health Professionals. Erişim Tarihi: 25.02.2025, https://ods.od.nih.gov/Factsheets/Choline-HealthProfessional.

Nguyen Hoan Thi, P. P. I. O., L. S.-D., H. L.-C. (2025). Choline in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *83(2)*, e273–e289. doi:10.1093/nutrit/nuae026

Nickerson, C. A., Brown, A. L., Yu, W., Chun, Y., Glenn, M. J. (2017). Prenatal choline supplementation attenuates MK-801-induced deficits in memory, motor function, and hippocampal plasticity in adult male rats. *Neuroscience*, *361*, 116–128. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.07.071

Obeid, R., Derbyshire, E., Schön, C. (2022). Association between maternal choline, fetal brain development, and child neurocognition: systematic review and meta-analysis of human studies. *Advances in Nutrition*, *13*(6), 2445–2457. doi:10.1093/advances/nmac082

Puig-Domingo, M., Vila, L. (2013). The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. *Current Clinical Pharmacology*, *8*(2), 97–109. doi: 10.2174/1574884711308020002

Reis, Á. E. de M., Teixeira, I. S., Maia, J. M., Luciano, L. A. A., Brandião, L. M., Silva, M. L. S., Branco, L. G. S., Soriano, R. N. (2024). Maternal nutrition and its effects on fetal neurodevelopment. *Nutrition, 125*, 112483. doi:10.1016/j.nut.2024.112483

Schwarzenberg, S. J., Georgieff, M. K., Daniels, S., Corkins, M., Golden, N. H., Kim, J. H., … Magge, S. N. (2018). Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics*, *141*(2), e20173716. doi:10.1542/peds.2017-3716

Shahraki, S., Esmaeilpour, K., Shabani, M., Sepehri, G., Rajizadeh, M. A., Maneshian, M., … Sheibani, V. (2022). Choline chloride modulates learning, memory, and synaptic plasticity impairments in maternally separated adolescent male rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *82*(1), 19–38. doi:10.1002/jdn.10155

Steane, S. E., Cuffe, J. S., Moritz, K. M. (2023). The role of maternal choline, folate and one-carbon metabolism in mediating the impact of prenatal alcohol exposure on placental and fetal development. The Journal of Physiology, 601(6), 1061-1075. doi: 10.1113/JP283556

Taylor, R. M., Blumfield, M. L., Ashton, L. M., Hure, A. J., Smith, R., Buckley, N., … Collins, C. E. (2021). Macronutrient intake in pregnancy and child cognitive and behavioural outcomes. *Children*, *8*(5), 425. doi:10.3390/children8050425

Thomas Rajarethnem, H., Megur Ramakrishna Bhat, K., Jc, M., Kumar Gopalkrishnan, S., Mugundhu Gopalram, R. B., Rai, K. S. (2017). Combined supplementation of choline and docosahexaenoic acid during pregnancy enhances neurodevelopment of fetal hippocampus. *Neurology Research International*, *2017*(1), 8748706. doi:10.1155/2017/8748706

Tran, P. V, Kennedy, B. C., Lien, Y.-C., Simmons, R. A., Georgieff, M. K. (2015). Fetal iron deficiency induces chromatin remodeling at the Bdnf locus in adult rat hippocampus. *American Journal of Physiology. 308*(4), 276-282. doi:10.1152/ajpregu.00429.2014.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2007). Gebelerde Demir Destek Programı Uygulaması Genelgesi (Genelge No: 2007/6). T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2011). Gebelere D Vitamini Destek Programı (Genelge No: 2011/34). T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara.

Velazquez, R., Ferreira, E., Winslow, W., Dave, N., Piras, I. S., Naymik, M., … Oddo, S. (2020). Maternal choline supplementation ameliorates Alzheimer's disease pathology by reducing brain homocysteine levels across multiple generations. *Molecular Psychiatry*, *25*(10), 2620–2629. doi: 10.1038/s41380-018-0322-z

Wallace, T. C., Blusztajn, J. K., Caudill, M. A., Klatt, K. C., Natker, E., Zeisel, S. H., Zelman, K. M. (2018). The underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutrition Today*, *53*(6), 240–253. doi:10.1097/NT.0000000000000302

Wallace, T. C., Blusztajn, J. K., Caudill, M. A., Klatt, K. C., Zeisel, S. H. (2020). Choline: the neurocognitive essential nutrient of interest to obstetricians and gynecologists. *Journal of Dietary Supplements*, *17*(6), 733–752. doi:10.1080/19390211.2019.1639875

Wang, Y., Surzenko, N., Friday, W. B., Zeisel, S. H. (2016). Maternal dietary intake of choline in mice regulates development of the cerebral cortex in the offspring. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, *30*(4), 1566–1578. doi:10.1096/fj.15-282426

Warton, F. L., Molteno, C. D., Warton, C. M., Wintermark, P., Lindinger, N. M., Dodge, N. C., ... Meintjes, E. M. (2021). Maternal choline supplementation mitigates alcohol exposure effects on neonatal brain volumes. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 45(9), 1762-1774. doi:10.1111/acer.14672

Wiedeman, A. M., Barr, S. I., Green, T. J., Xu, Z., Innis, S. M., Kitts, D. D. (2018). Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients*, *10*(10), 1513. doi: 10.3390/nu10101513

Wozniak, J. R., Fink, B. A., Fuglestad, A. J., Eckerle, J. K., Boys, C. J., Sandness, K. E., … Georgieff, M. K. (2020). Four-year follow-up of a randomized controlled trial of choline for neurodevelopment in fetal alcohol spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *12*(9), 1-13. doi:10.1186/s11689-020-09312-7

Yan, J., Jiang, X., West, A. A., Perry, C. A., Malysheva, O. V., Devapatla, S., … Caudill, M. A. (2012). Maternal choline intake modulates maternal and fetal biomarkers of choline metabolism in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, *95*(5), 1060–1071. doi:10.3945/ajcn.111.022772

Yan, X., Zhao, X., Li, J., He, L., Xu, M. (2018). Effects of early-life malnutrition on neurodevelopment and neuropsychiatric disorders and the potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *83*, 64–75. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.12.016

Zeisel, S. H. (2011). The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *22*(6), 624–628. doi:10.1016/j.semcdb.2011.06.002