

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI
PLAZMA MAGNEZYUM DÜZEYLERİ İLE İNFANTİL KOLİK
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Proje No: TTU-2014-5425

Proje Türü
Tez projesi, Tıpta Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Adı Soyadı: Doç. Dr. Meda KONDOLOT
Birimi/Bölümü: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/Sosyal Pediatri

Araştırmacı:
Adı Soyadı: Dr. Fulya BÜYÜKGEDİKLİ
Birimi/Bölümü: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

MART 2016
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

TTU-2014-5425 nolu ‘’ Plazma Magnezyum Düzeyleri ile İnfantil Kolik Arasındaki İlişki’’ adlı bu  alışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüęü tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. İnfantil Kolik Tanımı.....	16
2.2. İnfantil Koliğin Epidemiyolojisi	16
2.3. İnfantil Koliğin Etiyolojisi.....	17
2.3.1. Gastrointestinal nedenler	17
2.3.2. Psikososyal faktörler	19
2.3.3. İmmatür merkezi sinir sistemi.....	19
2.4. İnfantil Kolik Tedavisi	20
2.5 Serotonin ve Melatonin Sentezi	20
2.5.1 Melatonin sentezini etkileyen faktörler	22
2.6 İnfantil Kolik ve Magnezyum	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Hastalar.....	26
3.2 Serotonin ve Plazma Magnezyum Düzeylerinin Tayini.....	27
3.2.1 Serotonin Ölçüm Prensibi	27
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	28

4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
KAYNAKÇA.....	45
EKLER	53
ONAY SAYFASI	55

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetik asit
5-HT	: 5-hidroksitriptamine
5-OH-3-IAA	: 5- hidroksi- 3- indol asetik asit
6-SMT	: 6-sülfatoksimealatonin
AADC	: Aromatik aminoasit dekarboksilaz
A-ANAT	: Aril alkil amin N-asetil transferaz
ark.	: arkadaşları
dL	: desilitre
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
GÖR	: Gastroözofageal reflü
gr	: gram
HIOMT	: Hidroksiindol-O-metiltransferaz
max	: maksimum
mEq	: miliekivalan
mg	: miligram
Mg⁺²	: Magnezyum
min	: minimum
ml	: mililitre
nm	: nanometre

NSAI	: Non-steroid antiinflamatuvar
pg	: pikogram
SD	: Standart deviasyon
TDO	: Triptofan deoksijenaz
TMB	: 3, 3', 5, 5' – Tetramethylbenzidine
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
TRP	: Triptofan

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. İnfantil Kolik Etiyopatogenezi	4
Tablo 2. Hipomagnezemi Bulguları	11
Tablo 3. Gruplara Göre Bebeklerin Bazı Temel Özellikleri	17
Tablo 4. Gruplara Göre Annelerin Eğitim Durumu, Çalışma Durumu, Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Öyküsü	18
Tablo 5. Gruplara Göre Annelerin Gebelikte Kullandıkları Vitamin ve İlaçların Dağılımı	19
Tablo 6. Gruplara Göre Annelerin Gebelikte Ekstremitelerinde Kramp Tarifleme Durumu	20
Tablo 7. Gruplara Göre Annelerin Preeklampsi-Eklampsi, Gestasyonel Diyabet Durumu, Gebelikte Sigara İçme Öyküsü ve Gebelikte Tartı Alımı.....	20
Tablo 8. Gruplara Göre Bebeklerin ve Annelerinin Plazma Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri.....	22
Tablo 9. Gruplara Göre Bitkisel Çay Kullanmayanlarda Bebek Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri	23
Tablo 10. Beslenme Şekline Göre Gruplarda Bebek Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri.....	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Melatonin Sentezi	8
Şekil 2. Melatonin Sentezi, Enzim ve Kofaktörleri.	10
Şekil 3. İnfantil Kolikli Bebeklerin Gaz Sancısı İçin En Çok Fayda Gördüğü Müdahaleler	22

PLAZMA MAGNEZYUM DÜZEYLERİ İLE İNFANTİL KOLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnfantil kolik bebeklik döneminde sık görülen ve nedeni tam olarak aydınlatılmadığı için etkili bir tedavisi de olmayan ağlama ataklarıdır. Melatonin düzeylerinin ilk aylarda düşük olması ve serotoninin düz kasları kasıcı etkisini baskılayamaması üzerinde durulan nedenlerden birisidir. Serotoninden melatonine dönüşümde rol aldığı düşünülen kofaktörlerden birisi magnezyumdur. Ayrıca magnezyumun kas tonusu üzerine etkisi olduğu, eksikliğinde nöromusküler **eksitabilitenin** arttığı ve krampların olduğu bilinmektedir. Bu nedenle infantil kolikli bebeklerde magnezyum düzeylerinin kolikli olmayan bebeklerden daha düşük olabileceği düşünülmüş ve bu çalışmada plazma magnezyum düzeyleri ile infantil kolik arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Hastalar ve Metot: Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğine Haziran 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve Wessel’in üçler kuralına göre infantil kolik tanısı alan yaşları 4 hafta-3 ay arasında değişen 50 bebek çalışma grubuna dahil edildi. Çalışma grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 22 bebek ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan ailelerin yazılı onamları alınarak yüz yüze görüşme yöntemi ile bazı sosyodemografik özellikleri ve tıbbi bilgilerini sorgulayan bir anket uygulandı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerden ve annelerinden plazma magnezyum düzeyleri ve bebeklerden serotonin ölçümü için venöz kan örneği alındı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubu cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum sırası, gestasyonel hafta, beslenme şekli ve anne yaşı açısından benzerdi. İnfantil kolik grubunda yaş ortalaması kontrol grubundan daha küçük bulundu ($p=0.02$). İnfantil kolik grubunda bebeklerin plazma magnezyum düzeyleri kontrol grubundan yüksekti ($p=0.04$), ancak infantil kolik grubunda magnezyum içerdiği bilinen bazı bitkisel çaylar verilen bebekler dışlandığında her iki grupta plazma magnezyum düzeyleri (infantil kolik grubunda 2.46 ± 0.27 mg/dl, kontrol grubunda 2.37 ± 0.25 mg/dl) açısından fark olmadığı tespit edildi ($p=0.24$). İnfantil kolik grubunda yer alan annelerin plazma

magnezyum düzeyleri (2.3 ± 0.28 mg/dl) ile kontrol grubu annelerinin plazma magnezyum düzeyleri (2.25 ± 0.28 mg/dl) arasında fark saptanmadı ($p=0.51$). Bebeklerin serotonin düzeyleri açısından da infantil kolik grubu (24.2 ± 9.1 ng/dl) ve kontrol grubu (24.2 ± 9.2 ng/dl.) arasında fark tespit edilmedi ($p=0.70$).

Sonuç: Bu çalışmada infantil kolikli bebeklerde serotonin düzeylerinin ve plazma magnezyum düzeylerinin infantil koliki olmayan bebeklerle benzer olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: infantil kolik, serotonin, magnezyum

THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA MAGNESIUM LEVELS AND INFANTILE COLIC

ABSTRACT

Introduction and aim: Infantile colic is crying episodes that is common in infancy and can not be treated effectively for the reasons not fully understood. The low melatonin levels in first months and so can not inhibit the contraction effect of serotonin in smooth muscle is the one of the reasons focused on. It is thought to be involved as a cofactor in the conversion from serotonin to melatonin is magnesium. In addition it is known that, magnesium has an effect on muscle tone, and in the absence; cramps occur and neuromuscular excitability increases. Therefore, magnesium levels are thought to be lower in colicky babies than non-colicky ones and in this study it was planned to investigate the relationship between plasma magnesium levels and infantile colic.

Material and methods: A total of 50 babies admitted Erciyes University Children's Hospital Well Child Clinic between June 2014 and July 2015 and diagnosed as infantile colic according to Wessel's three rules whom aged in a range 4 weeks-3 months were included in the study group. A total of 22 healthy babies similar in age and gender to study group were included in the control group. By providing the written consent of the families taking part in the study, were administered a questionnaire by face to face interviews about their medical information and some sociodemographic characteristics. Venous blood samples were taken to measure plasma magnesium levels of the babies and their mothers and to measure serotonin levels of the babies.

Results: Study and control groups were similar in terms of gender, type of delivery, birth weight, birth order, gestational age, feeding type and maternal age. The average age of infantile colic group were smaller than the control group ($p=0.02$). Plasma magnesium levels in the babies with infantile colic were higher than the control group ($p=0.04$) but when the babies given herbal teas is known to be containing magnesium were excluded, it was found that there was no difference in plasma magnesium levels (in colicky group mean magnesium level: 2.46 ± 0.27 mg/dl, in control group mean magnesium level: 2.37 ± 0.25 mg/dl) between two groups ($p=0.54$). In colicky (2.3 ± 0.28 mg/dl) and control groups' (2.25 ± 0.28 mg/dl) mothers have no difference in

terms of plasma magnesium levels ($p=0.51$). There is also no difference in terms of serotonin levels in colicky (24.2 ± 9.1 ng/dl) and control group (24.2 ± 9.2 ng/dl) ($p=0.70$).

Conclusion: In this study, serotonin and plasma magnesium levels have been found to be similar in both infantile colic and control groups.

Key words: infantile colic, magnesium, serotonin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfanıl kolik, iyi gelişen sağlıklı bebeklerde, daha çok akşam saatlerinde görülen, ataklar halinde ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış, aşırı ağlama ile karakterize bir sendromdur (1-5).

İnfanıl kolik görölme sıklığı literatürde %10-30 olarak bildirilmektedir (6,7). Etiyojisinde gastrointestinal nedenler (dismotilite, gastroözofageal reflü, barsak mikroflorası, laktoz intoleransı gibi), psikososyal faktörler (özellikle bebek ve ebeveyn ilişkisi, postpartum depresyon gibi), besin alerjileri, immatür santral sinir sistemi ve serotonin- melatonin teorisi gibi bazı hipotezler ileri sürölmektedir (3,4).

Günümüzde infanıl kolığın normal gelişim sürecinin bir parçası olduğu düşüncesi öne çıkmakta ve bu durum “Serotonin-Melatonin Teorisi” ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Serotonin, melatonin ile birlikte sirkadiyen ritimin düzenlenmesinde rol almaktadır. Serotonin düz kaslar üzerinde kasılma, melatonin ise gevşeme etkisi göstermektedir. Akşam saatlerinde salınımları artan bu hormonlardan melatoninin sirkadiyen ritminin üçüncü aydan sonra düzene girmesi nedeniyle serotoninin etkisinin bu süreçte baskılanamadığı ve bunun sonucunda bağırsaklarda kasılmaların arttığı, kolığe neden olduğu düşünülmektedir (8). Bununla birlikte literatürde bu hipotezi destekleyecek çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada infanıl kolikli bebeklerin idrarında serotonin metaboliti olan 5- hidroksi- 3- indol asetik asit (5-OH IAA) seviyelerinin kolığı olmayan bebeklere göre yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durumun serotonininden melatonine dönüşümün yeterli olmadığı teorisini desteklediği bildirilmiştir (9). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada da infanıl kolikli bebeklerde sabah 09:00’da

bakılan serum melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollerine göre düşük olduğu gösterilmiştir (10).

Melatonin düzeylerinin fizyolojik olarak ilk aylarda düşük olmasının yanı sıra sentezi için gerekli kofaktörlerin eksikliklerinde de düzeylerinin etkilenebileceği bildirilmiştir. Melatonin sentez hızı büyük oranda aril alkil amin N-asetil transferaz (AANAT) enzimine bağlıdır ve enzim aktivitesi için magnezyum ve çinkonun kofaktör olarak rol aldığı düşünülmektedir (11-13). Bazı hayvan çalışmalarında magnezyum ve çinko eksikliğinde melatonin düzeylerinin azaldığı, yerine koyulduğunda ise melatonin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (11-14). Bununla birlikte magnezyumun melatoninden bağımsız olarak düz kas tonusu üzerine etkisi olduğu, eksikliğinde nöromusküler **eksitabilitenin** arttığı, krampların olduğu, irritabilite ve uyku bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir (15).

Bu bilgiler ışığında infantil kolikli bebeklerde magnezyum düzeylerinin koliği olmayan bebeklerden daha düşük olabileceği düşünülmüş ve bu çalışmada plazma magnezyum düzeyleri ile infantil kolik arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfantil Kolik Tanımı

İnfantil kolik, iyi gelişen sağlıklı bebeklerde, daha çok akşam saatlerinde görülen, ataklar halinde ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış, aşırı ağlama ile karakterize bir sendromdur. Bebeklik döneminde sık görülen, poliklinik ve acil başvurularının önemli nedenlerinden biri olarak bilinen ve nedeni tam olarak aydınlatılamadığı için etkili bir tedavisi de olmayan bir durumdur (1).

İlk kez Wessel ve ark. (2) kolik için tanımlanan kriterleri belirlemişlerdir. Üçler kuralı olarak bilinen ve en sık kullanılan bu klasik tanımlamaya göre; yaşamın ilk haftalarında başlayan en az 3 hafta süren, günde 3 saat veya daha fazla ve haftada 3 gün veya daha fazla devam eden, ataklar halinde belirli bir sebep olmaksızın, öğleden sonra veya akşam saatlerinde görülen aşırı ağlama olarak tarif edilmiştir (2-4). Ağlama dışında yumrukları sıkma, yüzünde kızarma, bacakları karına çekip bırakma, karında sertleşme, alnını kırııştırma, gözlerini sıkıca kapama veya tamamen açma gibi hareket değişiklikleri de beraberinde gözlenebilir (3-5).

2.2. İnfantil Koliğin Epidemiyolojisi

İnfantil kolik görülme sıklığı %10-30 arasında değişmektedir (6,7). Sıklığın bu şekilde farklı olmasının nedenleri; çalışmaların farklı topluluklarda yapılmış olması, kullanılan tanı kriterlerinin farklı olması veya çalışmalarda metodolojik farklılıklar olabilir (6, 16, 17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Yalçın ve ark. (18) infantil kolik insidansını %16.6 bulmuşlardır. Yaşamın 4-6. aylarından sonra bu oran %7-11'lere gerilemektedir (4). İnfantil kolik gelişimi için gestasyonel hafta, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli

ve sırası, anne yaşı, anne sütü ve/veya formula mama ile beslenme, sosyoekonomik durum ve aile öyküsü açısından kesinleşmiş herhangi bir risk faktörü yoktur (3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (17).

2.3. İnfantil Koliğin Etiyolojisi

İnfantil kolik etyopatogenezi ile ilgili çalışmalar yıllardır devam etmesine rağmen nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte bazı sebepler üzerinde durulmaktadır (Tablo 1) (3).

Tablo 1. İnfantil Kolik Etiyopatogenezi (3)

❖ Laktoz intoleransı
❖ Dismotilite
❖ Gastroözofageal reflü
❖ Sindirim sistemi hormonları (motilin, ghrelin)
❖ Bağırsak mikrobiyotası (lactobasillus)
❖ Beslenme bozuklukları
❖ Besin alerjileri ve hipersensitivite
❖ Anormal prostaglandin yapımı
❖ İmmatür merkezi sinir sistemi
❖ Psikososyal faktörler

2.3.1. Gastrointestinal nedenler

Bebeğin ağlaması sırasında karın şişkinliğinin olması ve gaz çıkararak rahatlaması doktor ve aileye sindirim sistemiyle ilgili bir nedeni düşündürmektedir (19). Bu varsayımda ilk önce kolonda gaz yapımının arttığı ve özellikle beslenme sırasında yutulan havanın bağırsak duvarında gerilmeye neden olarak koliğe (sancıya) neden olduğu ileri sürülmüştür. Biberonla beslenme, yatay pozisyonda beslenme ve beslenme sonrası gaz çıkarmamanın infantil kolik nedeni olabileceği bildirilmiştir (1,7).

Besin alerjileri, özellikle de inek sütü alerjisinin, infantil koliğe neden olabileceği ile ilgili bazı çalışmalar bildirilmiştir (3,19). Savino ve ark. (20) yaptıkları 10 yıllık prospektif bir çalışmada yarısında kolik öyküsü olan diğer yarısı sağlıklı olan 10 yaşındaki 96 çocuğu incelemişlerdir. Kolik olan ve olmayan grupta, gastrointestinal bozukluklar (tekrarlayan karın ağrısı, gastrik ülser, kabızlık), alerjik hastalıklar (alerjik rinit, konjunktivit, bronşial astım, anafilaksi, atopik egzema, ürtiker, besin alerjisi) ve psikolojik bozuklukları (uyku bozuklukları, enürezis, davranış bozuklukları, titizlik,

saldırganlık) sorgulamışlardır. Bu çalışmada tekrarlayan karın ağrısı, alerjik hastalıklar, saldırganlık, titizlik, dikkat eksikliği ve uyku bozukluklarının koliki olan grupta olmayanlardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte alerjik hastalıklarla kolik arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır ve günümüzde besin alerjilerinin tek başına infantil kolik tablosundan sorumlu olmadığı kanısına varılmıştır (19, 21, 22).

Bunun dışında gastrointestinal motiliteyi düzenleyici hormonlardan motilin motiliteyi arttırması nedeniyle ilgi çekmiştir (3, 23, 24). Lothe ve ark. (25) yaptıkları çalışmada infantil kolikli bebeklerde motilin seviyesini yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde ghrelin hiperperistaltizm yapması ve beyin-bağırsak arasında aracı hormon olarak kabul edilmesi nedeniyle kolikli bebeklerde araştırılmış ve kolikli grupta motilin ile birlikte sağlıklı infantlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (3, 24).

Anormal prostaglandin yapımı bir risk faktörü olarak düşünülmüş, buna sebep olarak da steroid dışı antienflamatuvar (NSAI) alan annelerin bebeklerinde kolik şikayetlerinin gerilemesi gösterilmiştir (19, 26). Ancak NSAİ ilaçların analjezik etkisinin olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca prostaglandinlerin bağırsakta sekresyonları arttırarak diyareye ve motilite artışına neden olduğunu belirten çalışmalarda vardır (26).

Gastroözefagiyal reflü (GÖR) açısından 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılan infantil kolikli bebeklerin % 15-25'inde anormal sıklıkta asit reflüsü tespit edilmiştir (3, 27). Ancak gün içinde ağlama süresi ile GÖR'ün şiddeti arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca bu bebekler verilen anti-reflü ilaçlarına da plasebodan farklı bir cevap vermemiştir (27, 28).

Karbonhidrat malabsorbsiyonu, laktoz intoleransı sebepler arasında sayılsa da günümüzde kabul görmemektedir (29). İnfantil kolikli bebeklerin dışkılarında alfa-1 antitripsin, gizli kan bakılmış ve bağırsak hasarı ile ilgili objektif bir bulgu tespit edilememiştir (3, 29).

2.3.2. Psikososyal faktörler

Birçok araştırmada ebeveyn davranış ve tutumlarının infantil kolik gelişiminde sorumlu olduğu vurgulanmıştır. Tepkisiz anne-babalık, annenin kişilik özellikleri, gebelikteki maternal stres, infantil kolik açısından risk faktörü olarak araştırılmıştır (30). Özellikle anne-babanın depresyonu ve olumsuz anne-bebek ilişkisi infantil kolik açısından önemli risk faktörleri olarak gösterilmektedir (31).

Postpartum dönemin hassasiyeti ile birlikte, ilk aylarda yaygın olarak görülen infantil kolik tablosunun anne-bebek ilişkisini etkilemesi olasılığı yüksektir. Yalçın ve ark. (18) infantil kolik ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırdıkları çalışmalarında koliği olan ve olmayan bebek annelerinin bebeklerine bağlanmalarını ve doğum sonrası dönemdeki ruh sağlıklarını karşılaştırmışlar ve kolikli bebek grubunda annenin bebeğe bağlanma bozukluğunun ve postpartum depresyonun daha sık olduğunu belirtmişlerdir.

Maternal endişe ve maternal alkol tüketimi infantil kolik riskini artırmaktadır (3). Ayrıca kesin olmamakla birlikte genç anne, annenin ve babanın eğitim düzeyi, baba ile birlikte yaşamama, sosyal desteğin yetersiz olması, evde sigara içilmesi de diğer faktörlerdir (3, 7, 32).

Kolikli bebeklerin anneleri incelendiğinde daha sinirli, tahammülsüz oldukları ve bebek ile iletişimlerinin daha kötü olduğu tespit edilmiş, bunun kolik için bir sebep mi yoksa sonuç mu olduğu kesin olarak belirlenememiştir (6, 7).

2.3.3. İmmatür merkezi sinir sistemi

Erken yenidoğan döneminde dışarıdan gelen uyarıları engelleyici bir mekanizmanın var olduğu, birinci haftadan sonra bu engelleyici mekanizmanın ortadan kalktığı ve bebeğin dış uyaranlara karşı daha uyanık ve duyarlı hale geldiği, çeşitli uyaranlarla nedensiz ağlamaların başladığı ileri sürülmektedir (3, 4).

Bebeğin nöro-davranışsal gelişiminin dönüm noktaları 3. ve 9. haftalar olarak bildirilmektedir. Bu dönemlerde ağlama ataklarının daha fazla görüldüğü ve doğum sonrası bebeğin uyku ve uyanıklık döngüsü düzenlenene kadar koliğin bir bulgu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (3, 33). Kolikli bebeklerde sinir sisteminin daha hassas olduğu, hafif bir uyarının ciddi ağlama periyodlarına neden olduğu saptanmıştır (33).

Günümüzde öne sürülen nedenlerden biriside melatonin düzeylerinin düşük olmasıdır. Melatonin salgılanma ritminin ilk aylarda henüz tam olarak oluşmadığı, düzeylerinin nispeten düşük olduğu ve serotoninin düz kasları kasıcı etkisini baskılayamadığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda bağırsaklarda kasılmaların arttığı ve kolik bulgularına neden olduğu üzerinde durulmaktadır (8, 9, 11).

2.4. İnfantil Kolik Tedavisi

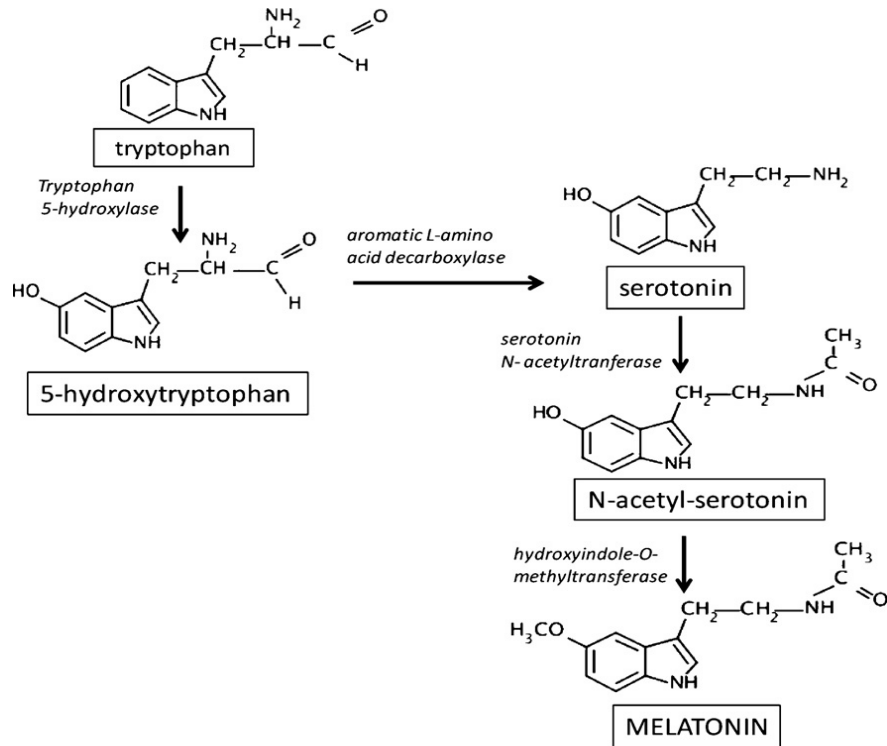
İnfantil kolik olarak adlandırılan durumun bir hastalık mı, yoksa normal bir davranış varyasyonu mu olduğu açıklığa kavuşturulamadığı için tedavi edilip edilmemesi de tartışma konusudur. Ancak bu durumun bebekten çok aileye ve aile-bebek ilişkisine zarar verdiği düşüncesiyle semptomların ortadan kaldırılması veya hafifletilmesi için özellikle son yıllarda çeşitli tedavi modelleri araştırılmış ve denenmiştir (5, 34, 35). Antikolinerjik ajanlar (36, 37), simetikon (35), antiasidler (35), hidrolize mamalar (6, 7, 21, 74), laktozsuz mamalar (39), bitkisel çaylar (35, 40, 41) ve probiyotikler (42) en çok araştırılan tedavi yöntemleri olmuştur ancak halen etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Günümüzde çoğunlukla önerilen tedavide davranışsal yöntemlerin kullanılmasıdır. İnfantil kolik tedavisinde öncelikle ailelere bu durumun 3-4. aydan sonra geçeceği, kalıcı bir hastalık olmadığı, prognozunun iyi olduğu, bebeğin gelişiminin normal olarak devam edeceği anlatılmalı ve ağlayan bir bebeği nasıl sakinleştirebilecekleri konusunda bilgi verilmelidir (5). Bebeğe masaj yapmanın kolik bulgularını azalttığı gösterilmiştir (43). Ayrıca anne sütünde bulunan melatoninin bebeğin ilk aylarda yetersiz olan melatonin ihtiyacını karşıladığı düşünülmektedir (44).

2.5 Serotonin ve Melatonin Sentezi

Esansiyel bir aminoasit olan triptofandan serotonin, serotonininden de melatonine dönüşüm olmaktadır. Triptofan triptofan hidroksilaz (TPH) enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucunda 5-hidroksi triptofana ve ardından da aromatik amino asit dekarboksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile 5-hidroksitriptamine (5-HT) yani serotonine dönüşür. İnsan vücudunda bulunan serotoninin %80 kadarı bağırsaklardaki enterokromaffin hücreler tarafından sentezlenir ve gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde etkilidir. Santral sinir sisteminde üretilen %20'lik kısım ise iştah kontrolü, uyku-uyanıklık, hafıza ve öğrenme, mood, davranış ve duygulanım durumu, ısı regülasyonu ile ilişkilidir. Serotoninin yıkımı monoamin deoksidad ve

aldehid dehidrogenaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Karaciğerden ilk geçişinde %30-80 kadarı yıkılır. Geri kalan kısmının büyük bir bölümü ise akciğerlerde yıkıma uğrar. Son metabolit olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) idrarla atılır (45).

Serotonin asetillenirse N-asetil serotonin oluşur. Pineal bezde serotonin pineal bir enzim olan arilalkil amin N-asetiltransferaz (AANAT) tarafından N-asetil serotoninine dönüştürülür (46-49). N-asetil serotoninin melatonine dönüşümü diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) aracılığı ile olur (Şekil 1). Sentezin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır. Sentezlenen melatonin pineal bezin endokrin hücreleri olan pinealositlerden hızla salgılanmaktadır (14,50).



Şekil 1. Melatonin Sentezi (48)

Pineal bezden salgılanan melatonin membranları doğrudan geçerek tüm vücut kompartımanlarına yayılmaktadır. Ayrıca retina, timüs, kemik iliği, respiratuvar epitel, deri, lens ve bağırsak gibi ekstra pineal odaklardan da melatonin salgısı söz konusudur. Özellikle gastrointestinal sistem mukozasında enterokromaffin hücreler tarafından önemli miktarda melatonin salgısı olduğu saptanmıştır (47-49). Nitekim melatonin sentezinde rol alan AANAT ve HIOMT enzimleri gastrointestinal sistem mukozasında

da gösterilmiştir. Gündüz ya da gece günün herhangi bir zamanında gastrointestinal sistemin pineal bezden 400 kat kadar daha fazla melatonin içerdiği bildirilmiştir. Pineal melatonin sentezi üzerinde sirkadiyen ritim neredeyse en önemli belirleyici iken gastrointestinal melatonin sentezi sirkadiyen ritimden bağımsız, triptofandan zengin gıda alımıyla ilişkili bulunmuştur (11, 47, 48).

Melatonin lümende duodenal bikarbonat sekresyonunu artırır ayrıca serotoninin spazmodik etkisini baskılar ve başta gastrointestinal kanal olmak üzere, reproduktif sistem, solunum ve dolaşım sistem düz kasında gevşemeye yol açar. Bu sayede mukozal kan akımını artırır ve gastrik ve intestinal ülser oluşumunu önler (47-49, 51). Melatonin eksikliğinde beyin-bağırsak aksında denge bozulur, motilite ve gastrik asit sekresyonu artar ve GÖR, dispepsi, peptik ülser, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu gibi fonksiyonel bağırsak hastalıkları ve hatta gastrointestinal kaynaklı kanser görülme sıklığı artabilir (52, 53).

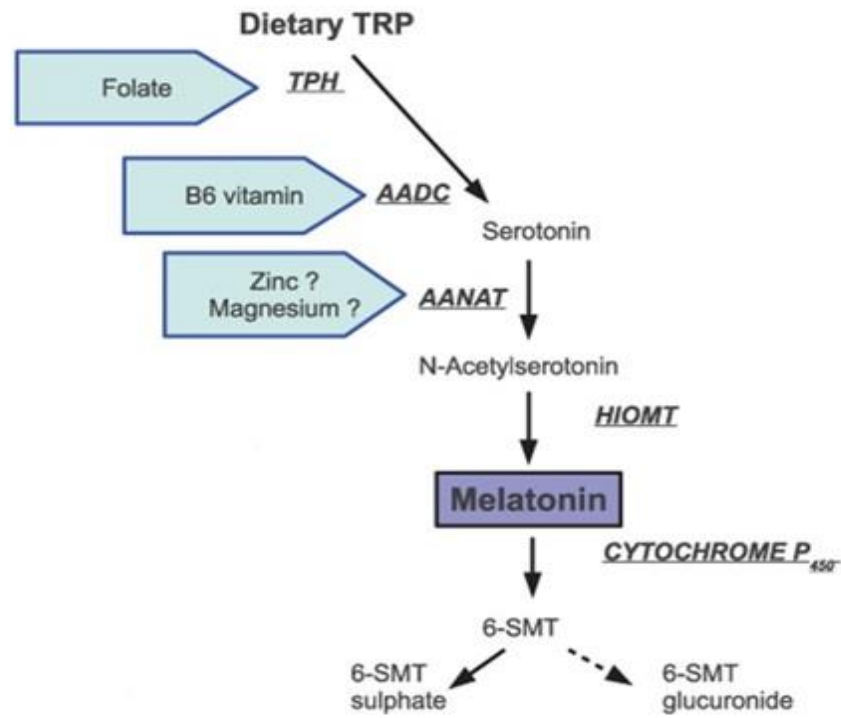
Melatonin salgısı gece-gündüz salınım farkı göstermektedir. Gece 20.00-23.00 arası yükselen melatonin düzeyi 01.00-05.00 arası doruk değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) olarak bildirilmiştir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin sentezlendiği gösterilmiştir (11, 49, 51).

Melatoninin metabolizması oldukça hızlıdır, insanlarda yarılanma ömrü 10 - 60 dakika arasında bildirilmiştir. Bu nedenle literatürde melatonin ölçümüne dayalı çalışmalar oldukça kısıtlıdır (11, 47, 48).

2.5.1 Melatonin sentezini etkileyen faktörler

Melatonin sentezini etkileyen en önemli çevresel faktör ışıktır (47, 51, 54). Ayrıca melatonin sentezi, prekürsörüne yani esansiyel bir aminoasit olan triptofana bağlıdır. Diyetle triptofan alımı kısıtlıysa melatonin sentezi de önemli ölçüde azalacaktır (11). AANAT ve daha az önemli olmakla birlikte TPH enzim aktiviteleri de sentezde önemli role sahiptir. Folat ve B6 vitamini serotonin sentez basamağında, çinko ve magnezyum ise AANAT enzimine bağlanarak serotonin melatonin dönüşümünde koenzim olarak çalışmaktadır (Şekil 2) (11-13). Ayrıca bireyler arası değişkenlik göstermekle birlikte yaş, obezite, çeşitli nutrisyonel faktörler ve eşlik eden hastalıkların melatonin sentezinde etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (47, 48).

Melatonin sentezinde yaşa bağlı değişikliklerde görülmektedir. İnsanda fetüste melatonin sentezine ilişkin bir bulgu yoktur ancak koyunlarda yapılan çalışmada fetüste herhangi bir aktiviteye rastlanmamıştır (48, 49). Melatonin anneden fetüse ve anne sütü yoluyla da yenidoğan bebeğe geçebilir ve hatta fetüs ve yenidoğanda sirkadiyen ritmin bu yolla sağlandığı düşünülmektedir. Melatonin konsantrasyonu yenidoğanda düşüktür, doğumdan kısa bir süre sonra artarak 1-3 yaş arası pik yapar ve sonra tekrar düşer. Bundan sonra sekresyon puberte ve adolesan dönemde sirkadiyen duruma gelir. Yirmili yaşlardan sonra melatoninin sentez ve salgılanma hızı azalarak 60'lı yaşlarda en düşük seviyelere ulaşır (48, 51, 55).



Şekil 2. Melatonin Sentezi, Enzim ve Kofaktörleri. TRP, triptofan; TPH, triptofan hidroksilaz; TDO, triptofan deoksijenaz; AADC, aromatik aminoasit dekarboksilaz; AANAT, arilalkil amin N-asetiltransferaz; HIOMT, hidroksiindol-o-metiltransferaz; 6-SMT, 6-sülfatoksimealatonin (51)

2.6 İnfantil Kolik ve Magnezyum

Magnezyum (Mg^{2+}), potasyumdan sonra vücutta en çok bulunan intrasellüler katyon olup 300'ün üzerinde enzimatik reaksiyonda görev alır ve yaşamsal öneme sahiptir (56, 57). Magnezyumun vücuttaki dağılımına bakıldığında %53'nün kemikte, %27'sinin

kasta, %19'nun yumuşak dokuda, %0.5'nin eritrositlerde ve %0.3'nün serumda olduğu bilinmektedir (58). Başka bir deyişle Mg^{2+} 'un yaklaşık %1 kadarı ekstrasellüler boşlukta bulunur, sıklıkla ölçtüğümüz serum Mg^{2+} konsantrasyonu total vücut Mg^{2+} 'nın sadece %0,3'unu gösterir. Bu nedenle klinikte gerçek magnezyum düzeyini belirlemek zordur. Magnezyum eksikliği olan hastalarda, total magnezyum seviyeleri azalmasına rağmen plazma magnezyum seviyeleri normal olabilir. Ancak plazma magnezyum düzeyi, hipomagnezemi ileri derecede olanlarda, azalmış vücut magnezyum depolarını yansıtabilir (59). Normal plazma değerleri 1.6- 2.1 mg/dl (1.9-2.5 mg/dl) arasındadır. Hipomagnezemi bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir (57, 59).

Yakın zamana kadar “unutulmuş iyon” olarak değerlendirilen magnezyumun son zamanlarda önemini vurgulayan çalışmalar artmıştır. Alzheimer, anksiyete bozuklukları, depresyon, hiperaktivite, anjina, aritmi, astım, böbrek taşları, fibromiyalji, hipertansiyon, insomnia, ateroskleroz, konstipasyon, kronik yorgunluk sendromu, migren, tip 2 diyabet (insülin direnci), metabolik sendrom, tiroid bozuklukları ve gebelik komplikasyonları (düşük, prematür doğum, eklemsi) gibi bazı hastalıklar Mg^{2+} eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (15). Magnezyum sinir sisteminin ve kasların gevşemesini sağladığı için “anti-stres minerali” olarak da bilinir ve nöroprotektif etkilerinin olduğu düşünülmektedir (60).

Tablo 2. Hipomagnezemi Bulguları

❖ Kilo kaybı	❖ Kramp
❖ Anoreksi	❖ Hiperrefleksi
❖ Bulantı-kusma	❖ Vertigo
❖ Letarji	❖ Nöbet geçirme
❖ Mizaç değişiklikleri	❖ Nistagmus
❖ Chvostek veya Trousseau belirtisi	❖ Karın ağrısı
❖ Spontan karpopedal spazm	❖ Supraventriküler taşikardi
❖ Tremor	❖ Torsades de pointes
❖ Kas fasikülasyonları	

Birçok enzim sistemini aktive eden Mg^{2+} aynı zamanda AANAT enzimine bağlanarak serotonininden melatonine dönüşümde koenzim olarak rol almaktadır. İnfantil kolikli bebeklerde klinik tablodan sorumlu olduğu düşünülen melatonin yetersizliğinin ve serotoninin artmış etkisinin nedeni Mg^{2+} düzeylerindeki düşüklük olabilir. Magnezyum eksikliğinde melatonin düzeylerinin azaldığını, yerine koyulduğunda ise melatonin düzeylerinin yükseldiğini bildiren hayvan çalışmaları vardır (11-14). Literatürde infantil

kolik ve magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bununla birlikte biyolojik saatin fonksiyonlarının magnezyum düzeyleri ile ilişkili olduğu, pineal bezin fonksiyonlarını etkin olarak yerine getirebilmesi için Mg^{2+} düzeylerinin dengede olması gerektiği bildirilmektedir (61-63). Ayrıca hipomagnezeminin hipokalsemiyi kolaylaştırarak ve doğrudan kas ekstabilesinde artışa neden olduğu da bilinmektedir (64, 65). Bu nedenle infantil kolikli bebeklerin magnezyum düzeylerinin kolığı olmayan bebeklerden daha düşük olabileceği ve bu durumun melatonin sentezini azaltarak veya doğrudan kolik bulgularına yol açabileceği düşünülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Plazma magnezyum düzeyleri ile infantil kolik arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile planlanan çalışma, Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Etik Kurulunun 21.03.2014 tarih 2014/204 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.1 Hastalar

Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğine Haziran 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve Wessel’in üçler kuralına göre infantil kolik tanısı alan yaşları 4 hafta-3 ay arasında değişen 50 bebek çalışma grubuna dahil edilmiştir. Çalışma grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 22 bebek ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Konjenital anomalisi veya kronik hastalığı olan, ağlamaya neden olacak organik bir nedeni tespit edilen, düşük doğum ağırlığı olan, 36. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebekler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen anne ve bebek çiftleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan ailelere bilgi verilerek ve yazılı onamları alınarak yüz yüze görüşme yöntemi ile bazı sosyodemografik özellikleri ve tıbbi bilgilerini sorgulayan bir anket uygulanmıştır (Anket formu Ek-1’de görülmektedir). Bebeklerin antropometrik ölçümleri ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Anket formunda bebeğin cinsiyeti, doğum tarihi, doğum sırası, anne yaşı, baba yaşı, kardeş sayısı, düşük ya da ölü doğum varlığı, annenin öğrenim ve çalışma durumu, annede kronik hastalık varlığı, annede gebelik öncesi ve gebelikte ilaç kullanım öyküsü,

gebelikte kas krampları ya da kasılma varlığı, tedavi alıp almadığı, gebelikte eklampsi-preeklampsi veya gestasyonel diyabet öyküsü, gebelikte ve doğum sonrası sigara kullanımı, gebelik süresince kilo alımı, gebelik sırasında diyetten çıkarılan besinler, gebelik izlemleri, doğum şekli, doğumun gerçekleştiği gestasyonel hafta, bebeğin doğum ağırlığı, beslenme şekli, bebeğin geçirdiği hastalık, hastaneye yatış veya operasyon öyküsü olup olmadığı, bebekte gaz sancısı için kullanılan ilaçlar, alternatif yöntemler ve bebeğin gaz sancısının en çok hangi müdahaleden fayda gördüğü ve bebeğin ağlama atağı sırasında nasıl sakinleştirildiği sorgulanmıştır.

3.2 Serotonin ve Plazma Magnezyum Düzeylerinin Tayini

Çalışmaya dahil edilen bebeklerden ve annelerinden plazma magnezyum düzeyleri ve bebeklerden trombosit içi serotonin ölçümü için EDTA'lı tüpe 3 ml venöz kan örneği alındı. Örnekler 3000 devirde 5 dk santrifüje edildikten sonra analiz gününe kadar uygun şartlarda saklandı (-80°C). Çalışmanın laboratuvar aşaması Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü'nde gerçekleştirildi. Plazma Mg düzeyleri flame fotometride Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Thermo ICE 3000) ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

Serotonin ölçümü için yarışmalı ELISA kiti (Biosource) kullanıldı. Aşağıdaki ölçüm prensibi doğrultusunda kit manuelinde önerilen basamaklar uygulandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

3.2.1 Serotonin Ölçüm Prensibi

Antijen plate solid fazına bağlanır. Açillenen standart, kontrol ve numuneler belirli sayıda antiserum bağlanma bölgeleri için solid faza bağlanmış olan analitle yarışır. Sistemde denge oluştuktan sonra serbest antijen ve serbest antijen-antiserum kompleksleri yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. Solid faza bağlanan antikör miktarı, substrat olarak TMB (3, 3', 5, 5' – Tetramethylbenzidine)' nin kullanıldığı işaretli antikör ile tespit edilir. Reaksiyon 450 nm'de gözlenir.

Serotonin konsantrasyonları bilinen standartlarla hazırlanmış referans standart eğrisi kullanılarak örneklerdeki serotonin miktarı tayin edildi.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için $\text{mean} \pm \text{SD}$ değerleri, normal dağılım göstermeyen veriler için median (min-max) değerleri kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırılırken normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) analizi kullanılmıştır. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Önemlilik $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Haziran 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran 1-3 aylık bebeklerden çalışma grubuna 50, kontrol grubuna 22 bebek dahil edildi. Çalışma grubuna dahil edilen bebeklerin %52'si, kontrol grubuna dahil edilen bebeklerin %63.6'sı erkekti ve cinsiyet açısından her iki grup benzer bulundu ($p=0.36$). Çalışma grubuna dahil edilen bebeklerin yaş ortalaması 51.6 ± 18.0 gün, kontrol grubunun yaş ortalaması 63.5 ± 19.8 gün olarak hesaplandı ve çalışma grubundakilerin kontrole göre daha küçük olduğu saptandı ($p=0.02$). Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bebeklerin bazı temel özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Bebeklerin doğum şekline bakıldığında; çalışma grubundaki bebeklerin %60'ı, kontrol grubundaki bebeklerin ise %50'si sezaryen ile doğmuştu ve gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.43$). Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları çalışma grubu için 3033.7 ± 438.9 gr, kontrol grubu için 3117.7 ± 502.1 gr bulundu ve her iki grup birbirine benzerdi ($p=0.65$). Bebeklerin çalışmaya dahil edildikleri dönemde ölçülen vücut ağırlıkları da her iki grupta benzer olarak bulundu ($p=0.06$) (tablo 3).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre anne ve baba yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.84$, $p=0.87$). Çalışma grubundaki bebeklerin gestasyonel haftası 38 ± 1.4 hafta, kontrol grubundakilerin 38.5 ± 1.4 hafta olarak bulundu ($p=0.10$).

Çalışma grubundaki bebeklerin 34'ü (%68) sadece anne sütü, 16'sı (%32) anne sütü ve mama ile besleniyordu. Kontrol grubundaki bebeklerin ise 14'ü (%64) sadece anne sütü, 8'si (%36) anne sütü ve mama ile besleniyordu (p=0.71).

Çalışma grubundaki bebeklerin %52'si (n=26) ilk doğan bebekken, kontrol grubundaki bebeklerin %41'i ilk doğan bebektir ve doğum sırası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.25).

Tablo 3. Gruplara Göre Bebeklerin Bazı Temel Özellikleri

		Çalışma Grubu (n=50) n (%)	Kontrol Grubu (n=22) n (%)	p
Cinsiyet	Kız	24 (48)	8 (36.4)	0.36
	Erkek	26 (52)	14 (63.6)	
Doğum Şekli	NSVY	20 (40)	11 (50)	0.43
	C/S	30 (60)	11 (50)	
Doğum Sırası	1	26 (52)	9 (41)	0.25
	2	11 (22)	9 (41)	
	3≥	13 (26)	4 (18)	
Beslenme Şekli	AS	34 (68)	14 (64)	0.71
	AS+FM	16 (32)	8 (36)	
Yaş (gün), Ortalama ± SD (min-max)		51.6 ± 18.09 (30-89)	63.5 ± 19.8 (30-90)	0.02
Anne Yaşı (yıl), Ortalama ± SD (min-max)		27.64 ± 5.36 (18-40)	27.4 ± 6.3 (17-39)	0.84
Baba Yaşı (yıl), Ortalama (yıl)±SD (min-max)		31.5 ± 5.8 (24-55)	30.7 ± 5.5 (18-42)	0.87
Doğum Ağırlığı (gr), Ortalama ± SD (min-max)		3033.7±438.9 (2500-3980)	3117.7±502.1 (2500-4500)	0.65
Şimdiki Ağırlığı (gr), Ortalama ± SD (min-max)		4842.6±871.1 (3260-7000)	5149.1±852.7 (3200-6260)	0.06
Gestasyonel Hafta, Ortalama ± SD (min-max)		38 ±1.4 (36-41)	38.5 ±1.4 (36-41)	0.10

*n: sayı NSVY: normal spontan vajinal yol, C/S: sezaryen, AS: anne sütü, FM: formula mama SD: standart sapma, min: minimum, max: maximum

Annelerin eğitim durumu açısından her iki grup birbirine benzerdi ($p=0.53$). Çalışma grubundaki annelerin %16'sı ($n=8$), kontrol grubundaki annelerin ise %18.2'si ($n=4$) çalışıyordu ve gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.82$).

Çalışmamızda infantil koliği olan grupta annelerin 14'ünün (%28) kronik hastalıkları nedeniyle izlendiği ve kronik hastalıkların epilepsi ($n=3$), hipotiroidi ($n=3$), astım ($n=1$), bipolar bozukluk ($n=1$), derin ven trombozu ($n=3$), migren ($n=1$), hipertansiyon ($n=2$), osteoporoz ($n=1$), ülseratif kolit ($n=1$) ve hepatit B taşıyıcılığı ($n=1$) olduğu öğrenildi (Üç anne iki kronik hastalık bildirdi). İnfantil kolik saptanmayan grupta ise annelerin 5'inde (%23) kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Bu hastalıklar epilepsi ($n=1$), migren ($n=1$), tromboz ($n=1$), tip 2 diyabetes mellitus ($n=1$), astım ve hipotiroidi ($n=1$) olarak belirtildi. Gruplara göre annelerin eğitim ve çalışma durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplara Göre Annelerin Eğitim Durumu, Çalışma Durumu, Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Öyküsü

		Çalışma		Kontrol		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Eğitim Durumu	Eğitimsiz*	1	2	1	5	0.53
	İlkokul	10	20	2	9	
	Ortaokul	16	32	10	46	
	Lise	12	24	3	14	
	Üniversite	11	22	6	27	
Çalışma Durumu	Var	8	16	4	18	0.82
	Yok	42	84	18	82	
Kronik Hastalık	Var	16	32	6	23	0.64
	Yok	34	68	16	77	
İlaç Kullanımı**	Var	11	22	3	14	0.41
	Yok	39	78	19	86	
Toplam		50	100	22	100	

*Çalışma ve kontrol grubunda birer annenin okuma yazma bilmediği saptandı. Bu sayılar istatistiksel analizde ilkökul mezunu grubuna dahil edildi.

**Vitamin, mineral ve demir kullananlar dahil edilmemiştir.

Gebelik döneminde çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin annelerinin kullandıkları vitaminler ve ilaçlar olarak Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplara Göre Annelerin Gebelikte Kullandıkları Vitamin ve İlaçların Dağılımı

İlaçlar	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)*	Yüzde (%)	Sayı (n)*	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)***
Multivitamin	33	66	11	50	44	61
Demir	25	50	13	59	38	53
Folik asit	7	14	-	-	7	10
Magnezyum	13	26	2	9	15	21
Kalsiyum	11	22	1	5	12	17
Diğer **	20	40	4	18	24	33

* Çalışma grubundaki annelerin 31’i, kontrol grubundaki annelerin 8’i birden fazla ilaç kullandığını belirtmiştir.

**Düşük molekül ağırlıklı heparin, insülin, levotiron, omega 3, depo progesteron, antihipertansif, antiepileptik, bulantı/kusma önleyiciler.

*** Yüzdelere toplam sayı üzerinden verilmiştir (infantil koliki olan grup n=50, infantil koliki olmayan grup n=22, toplam n=72)

Çalışmaya katılan annelere gebelik döneminde ekstremitelerde, özellikle bacaklarda, kramp/kasılma olup olmadığı ve gebelik süresince kalsiyum ve/veya magnezyum kullanımı sorgulandı. Kontrol grubunda gebelik döneminde kalsiyum kullanan 1 (%4.5), magnezyum kullanan 2 (%9.1) anne bulunurken; infantil koliki olan grupta 11 (%22) anne kalsiyum ve 13 (%26) anne magnezyum kullanmaktaydı. Çalışma grubundaki annelerin gebelikte kalsiyum ve magnezyum kullanım sıklıkları kontrol grubundan fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.06$, $p=0.09$). Gruplara göre annelerin gebelikte ekstremitelerinde kramp tarifleme durumu Tablo 6’da verilmiştir. Laktasyon döneminde kalsiyum veya magnezyum kullanan yoktu.

Tablo 6. Gruplara Göre Annelerin Gebelikte Ekstremitelerinde Kramp Tarifleme Durumu

		Çalışma		Kontrol		Toplam	p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	
Kasılma/Kramp	Var	32	64	11	50.0	43	0.26
	Yok	18	36	11	50.0	29	
Toplam		50	100	22	100	72	

Annelerin gebelik boyunca diyetlerinden çıkardıkları gıdalar olup olmadığı araştırıldı. Çalışma grubundaki annelerin 45'inin (% 90), kontrol grubundaki annelerin ise tamamının diyetlerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı saptandı. Çalışma grubunda sadece bir anne gestasyonel diyabet için özel diyet yaptığını belirtirken, diğer diyet değişiklikleri bireysel olarak yapılan non-spesifik değişiklikler olarak kabul edildi.

Annelerin gestasyonel diyabet ve/veya preeklampsi/eklampsi öyküsü, gebelikte tartı alımı ve gebelikte sigara içme durumu Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara Göre Annelerin Preeklampsi-Eklampsi, Gestasyonel Diyabet Durumu, Gebelikte Sigara İçme Öyküsü ve Gebelikte Tartı Alımı

		Çalışma		Kontrol		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Preeklampsi-Eklampsi	Var	3	6	2	9	0.64
	Yok	47	94	20	91	
Gestasyonel Diyabet	Var	5	10	2	9	1.00
	Yok	45	90	20	91	
Gebelikte Sigara İçme	Var	9	18	1	5	0.13
	Yok	41	82	21	96	
Gebelikte Tartı Alımı						
Ortalama (kg)±SD		11.35 ± 4.6		13.36 ± 4.9		0.19
(min-max)		(4 - 22)		(5 - 25)		

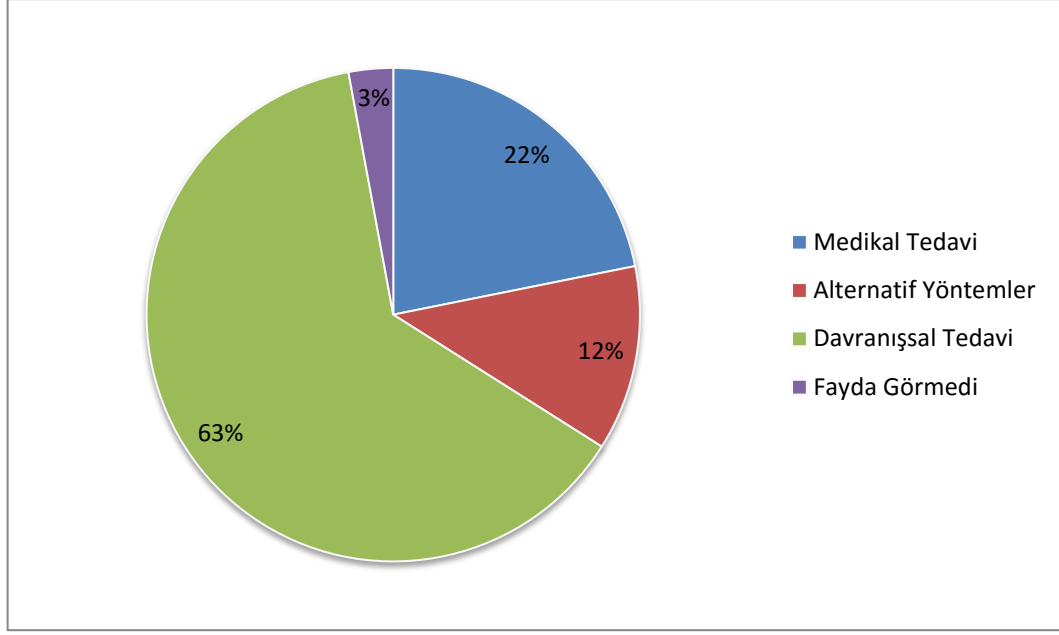
Doğum sonrası, laktasyon döneminde, sigara içen anne sayısı çalışma grubunda 8 (%16), kontrol grubunda 1 (%4.5) olarak saptandı (p=0.12).

Çalışma grubundaki annelere infantil kolik için ilaç kullanımı soruldu ve kolikli bebeklerin ailelerinin 36'sının (%72) en az bir ilaç, 9'unun (%18) iki veya daha fazla ilaç kullandığı, 14'nün (%28) herhangi bir ilaç kullanmadığı belirlendi. En sık tercih edilen ilaçlar çinko natürel (%34), simetikon damla (%28), Lactobacillus reuteri (%16), gaz giderici bitkisel şurup (%12) ve diğer bir bitkisel şurup (%6) olarak belirtildi.

İnfanıl kolik için kullanılan alternatif yöntemler sorulduğunda kolikli grupta 16 bebeğe masaj uygulandığı, 7 bebekte rezene çayı, 2 bebekte masaj ve rezene çayı, 2 bebekte rezene ile birlikte anason ve kimyon çayı, 1 bebekte rezene ve papatya çayı, 3 bebekte rezene ve kimyon çayı, 5 bebekte kimyon çayı, 1 bebekte anason ve kimyon çayı kullanım öyküsü olduğu öğrenildi. On üç bebekte (%26) ise herhangi bir alternatif yöntem uygulanmamıştı. Kolik olmayan grupta sadece 1 bebekte (%4.5) rezene çayı kullanıldığı belirlendi.

Ağlama atağı anında bebeğini nasıl sakinleştirirsiniz sorusuna kolik olan grupta annelerin 20'si (%40) kucağa almak, 12'si (%24) emzirmek, 16'sı (%24) masaj, 7'si (%14) arabada gezdirmek, 1'i (%2) emzik kullanmak, 1'i (%2) gürültülü sesler dinletmek (saç kurutma makinesi) olarak cevaplamıştır (Beş anne iki, bir anne üç yöntemi birlikte belirtmiştir).

Çalışma grubundaki annelere infantil kolik tedavisinde en çok hangi uygulamadan fayda gördüğü sorulduğunda annelerin %63'ü davranışsal yöntemlerden yarar gördüğünü, %3'ü hiçbir müdahaleden fayda görmediğini belirtmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. İnfantil Kolikli Bebeklerin Gaz Sancısı İçin En Çok Fayda Gördüğü Müdahaleler

Çalışmamızda infantil koliği olan ve olmayan gruptaki bebeklerin ve annelerinin plazma magnezyum düzeyleri ve bebeklerin serotonin düzeyleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Gruplara Göre Bebeklerin ve Annelerinin Plazma Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri

	Çalışma	Kontrol	p
	Ortalama $\pm$ SD (min-max)	Ortalama $\pm$ SD (min-max)	
Bebek Magnezyum (mg/dl)	2.51 $\pm$ 0.29 (1.69 - 3.03) n=49	2.36 $\pm$ 0.25 (1.81 - 3.09) n=21	0.04
Anne Magnezyum (mg/dl)	2.3 $\pm$ 0.28 (1.71 - 2.88) n=49	2.25 $\pm$ 0.28 (1.75 - 3.01) n=21	0.51
Bebek Serotonin (ng/ml)	24.2 $\pm$ 9.1 (9.71 - 51.8) n=48	24.2 $\pm$ 9.2 (13.13 - 48.93) n=20	0.70

İnfanıl kolığı bulunan bebeklerin plazma magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Çalışmamızda infanıl kolığı olan gruptaki bebeklerin 22'sinde, kolığı olmayan gruptaki bebeklerin ise 1'inde magnezyum içeren bitkisel çay kullanımı öyküsü mevcuttu. Bu nedenle magnezyum içeren bitkisel çay kullanılan bebekler çıkarılarak bebek magnezyum düzeyleri ve serotonin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara Göre Bitkisel Çay Kullanmayanlarda Bebek Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri

	Çalışma (n=27)	Kontrol (n=20)	p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Bebek Magnezyum (mg/dl)	2.46 $\pm$ 0.27 (1.73-2.94)	2.37 $\pm$ 0.25 (1.81-3.09)	0.24
Bebek Serotonin (ng/ml)	23.9 $\pm$ 9.6 (9.71-51.84)	24.2 $\pm$ 9.3 (13.13-48.93)	0.91

İçeriğinde magnezyum olan bitki çayları verilmeyen bebekler karşılaştırıldığında plazma magnezyum düzeyleri ve serotonin düzeyleri her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla p=0.24, p=0.91).

Çalışma grubunda içeriğinde magnezyum bulunan bitkisel çay kullananlar ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında, bitkisel çay kullananların plazma magnezyum düzeyleri (n=22, 2.58 $\pm$ 0.30 mg/dl) kullanmayanlardan (n=27, 2.46 $\pm$ 0.27 mg/dl) daha yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.11).

Beslenme şekline göre sadece anne sütü alan ve hem anne sütü hem formula mama ile beslenen bebeklerde çalışma ve kontrol gruplarına göre magnezyum ve serotonin düzeyleri Tablo 10'da verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 10. Beslenme Şekline Göre Gruplarda Bebek Magnezyum ve Serotonin Düzeyleri

		Çalışma (Ortalama±SD)	Kontrol (Ortalama±SD)	p
Bebek Magnezyum (mg/dl)	Sadece Anne Sütü	2.49 ± 0.32 (1.69-3.03)	2.44 ± 0.25 (2.08-3.09)	0.62
	Anne Sütü ve Mama	2.55 ± 0.21 (2.23-2.94)	2.24 ± 0.20 (1.81-2.51)	0.12
Bebek Serotonin (ng/ml)	Sadece Anne Sütü	24.3 ± 8.5 (9.71-40.39)	25.3 ± 9.5 (14.83-48.93)	0.81
	Anne Sütü ve Mama	24.2 ± 10.6 (9.79-51.84)	22 ± 9.15 (13.13-35.75)	0.44

Bebeklerde plazma magnezyum düzeyleri ile serotonin düzeyleri arasında tüm grup (çalışma + kontrol) için negatif bir korelasyon olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= -0.08; p=0.53). Çalışma grubu için ayrıca bakıldığında bebeklerde plazma magnezyum düzeyleri ile serotonin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı= -0.12; p=0.43). Çalışma grubunda anne plazma magnezyum düzeyleri ile bebek serotonin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı=0.14; p=0.33). Çalışma grubunda anne plazma magnezyum düzeyleri ile bebek plazma magnezyum düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman korelasyon katsayısı=0.01; p=0.97).

5. TARTIŞMA

İnfanıl kolik, iyi gelişen sağlıklı bebeklerde, daha çok akşam saatlerinde görülen, ataklar halinde ortaya çıkan, etiyoijisi tam olarak aydınlatılamamış, aşırı ağlama ile karakterize bir sendromdur (1). Wessel ve ark. kolik için tanımlama kriterleri belirlemişlerdir. Buna göre ilk haftalarda başlayan en az 3 hafta süren, günde en az 3 saat ve haftada en az 3 gün, ataklar halinde belirli bir sebep olmaksızın, öğleden sonra veya akşam saatlerinde görülen aşırı ağlama olarak tarif edilmiştir. Genellikle 3.aydan sonra kendiliğinden kaybolur ve bu nedenle fizyolojik bir süreç olarak da kabul görmektedir (2-4).

Bununla birlikte herhangi bir hastalık olmaksızın bebeğın sürekli ağlaması, bu ağlamanın kolaylıkla durdurulamaması ebeveynlerde hem yetersizlik duygusu oluşturmakta, hem de anksiyeteyi arttırarak aile içi iletişimi bozabilmektedir. Durdurulamayan bir ağlama, bebeğın niçin ağladığını anlayamayan ve nasıl davranacağını bilemeyen ebeveynde kaygıya yol açar. Bu kaygı ve endişe sonucu aileler bazen bebekleri için olumsuz etkileri olabilen çeşitli alternatif tedaviler veya sakinleştirme yöntemleri uygulayabilirler. Hatta bazen kaygı öfkeyi arttırır, öfke kontrol kaybına, kontrol kaybı da fiziksel istismara neden olabilir (66). Bu nedenle ailelerin ağlayan bebeklerin sakinleştirilmesi konusunda desteklenmeleri ve bilgilendirilmeleri oldukça önemlidir (67). Diğer taraftan da yıllardır kolığın nedenini anlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (20, 67).

İnfanıl kolikli bebeklerde melatonin düzeylerinin yetersiz olduğu ve serotoninin spazmodik etkisinin baskılanamaması nedeniyle bu bebeklerde bağırsaklarda kasılmaların arttığı ve melatonin sirkadiyen ritmi oluştuğunda bu durumun düzeldiğı

düşünülmektedir. Bu nedenle her ne kadar fizyolojik bir süreç olabileceği üzerinde durulsa da her bebekte görülmemesi veya kolikli bebeklerde kolığın şiddetinin farklı olması melatonin sentezini etkileyebilen bazı faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bu nedenle serotonininden melatonin dönüşümünü sağlayan koenzimler dikkat çekmektedir. Bu dönüşümde rol alan koenzimlerden biri magnezyumdur. Magnezyum eksikliğinde melatonin düzeylerinin azaldığını, yerine koyulduğunda ise melatonin düzeylerinin yükseldiğini bildiren hayvan çalışmaları vardır (11-14). Bununla birlikte biyolojik saatin fonksiyonlarının magnezyum düzeyleri ile ilişkili olduğu, pineal bezin fonksiyonlarını etkin olarak yerine getirebilmesi için Mg^{2+} düzeylerinin dengede olması gerektiği bildirilmektedir (61-63). Ayrıca hipomagnezeminin hipokalsemiyi kolaylaştırarak ve doğrudan kas ekstabilesinde artışa neden olduğu da bilinmektedir (68, 69). Magnezyum sinir sisteminin ve kasların gevşemesini sağladığı için “anti-stres minerali” olarak da bilinir ve nöroprotektif etkilerinin olduğu düşünülmektedir (60).

Bir çalışmada yenidoğan bebeklerde serum magnezyum düzeyleri arttıkça sessiz uykunun arttığı, aktif uykunun azaldığı gösterilmiştir (70). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda magnezyum eksikliğinin biyoritmi etkilediği ve azalmış melatonin düzeylerinin uyku bozuklukları ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca erişkinlerde yapılan çalışmalarda insomnia, huzursuz bacak, fibromiyalji gibi hastalıklarda Mg^{+2} eksikliğinin gösterilmesi veya Mg^{+2} kullanıldığında semptomlarda düzelme tespit edilmesi magnezyum eksikliğinin bu hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (71-74). Ayrıca huzursuz bacak, fibromiyaljisi olan veya uyku sorunu olan kişilerde melatoninin kullanılmasının uyku süresini ve kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (75, 76). Tüm bu çalışmalar magnezyumun melatonin sentezi için önemli olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca yenidoğan döneminde özellikle diyabetik anne bebeklerinde, maternal hipomagnezemi varlığında, intrauterin büyüme geriliği ve kan değişimi durumunda geçici hipomagnezemi görülebilir (8). Gebelik ve laktasyon dönemi de hipomagnezemi için riskli bir dönemdir (61).

Tüm bu bilgiler ışığında infantil kolikli bebeklerin magnezyum düzeylerinin kolığı olmayan bebeklerden daha düşük olabileceği ve bu durumun melatonin sentezini azaltarak veya doğrudan kolik bulgularına yol açabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda infantil kolikli bebeklerin Mg^{+2} düzeylerinin kolığı olmayanlarla

karşılaştırılması planlanmıştır. Magnezyum düzeyleri ile birlikte kolikli bebeklerde serotonin düzeylerinin arttığını ve melatonin düzeylerinin düşük olduğunu göstermek destekleyici olacaktır. Ancak melatoninin günlük salınımının ritmik olması, pik döneminde alınması gerekmesi, yarı ömrünün kısa olması ve depolanmaması, ışıktan etkilenmesi gibi nedenlerden dolayı bebeklerin melatonin düzeyleri ölçümü planlanamamış, serotonin ve plazma magnezyum düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda infantil kolikli bebeklerde plazma magnezyum düzeyleri kolikli olmayan bebeklerden yüksek bulundu. İçeriğinde magnezyum bulunan rezene çayı ve kimyon çayı verilen kolikli bebeklerde plazma magnezyum düzeylerinin daha yüksek olabileceği düşünüldü. Rezene tohumu 2 gramında 8 mg, kimyon tohumu ise 2.1 gramında 8 mg Mg^{2+} içermektedir (77). Rezene ve kimyon çayı verilen bebekler de kullanım süresi, miktarı ve sıklığı bilinmediği için bu bebeklerin aldığı Mg^{+2} miktarının belirlenmesi mümkün olamamıştır. Bununla birlikte infantil kolik grubunda rezene ve kimyon çayı verilen 21 olgu çıkarılarak analiz tekrarlandığında, çalışma ve kontrol gruplarının plazma magnezyum düzeylerinin benzer olduğu tespit edildi (Tablo 9). Aynı şekilde çalışma ve kontrol grubuna alınan annelerin de plazma magnezyum düzeyleri benzer bulundu. Ayrıca hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda hipomagnezemi olan bebek ve anne yoktu. Sonuç olarak infantil kolikli bebeklerde ve annelerinde plazma Mg^{+2} düzeyleri kolikli olmayan bebekler ve anneleri ile benzer bulundu. Literatürde infantil kolikli bebeklerde magnezyum düzeylerini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında serotonin düzeyleri açısından da fark saptanmamıştır. Bununla birlikte Kurtoğlu ve ark. (9) çalışmalarında infantil kolikli bebeklerin idrarında serotonin metaboliti olan 5- hidroksi- 3- indol asetik asit (5-OH IAA) seviyelerinin kolikli olmayan bebeklere göre yüksek olduğunu göstermiş ve bu durumun serotonininden melatonine dönüşümün yeterli olmadığı teorisini desteklediğini bildirmişlerdir.

Bebeklerin beslenme şekline göre (sadece anne sütü alanlar ile anne sütü ve mama alanlar) bakıldığında da gruplar arasında bebeklerde serotonin ve plazma magnezyum düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda infantil kolik olan gruptaki bebeklerin %48'i kız, %52'si erkekti. Infantil kolikli olmayan grupla karşılaştırıldığında diğer çalışmalarda olduğu gibi cinsiyet farkı

saptanmadı ($p=0.36$). Bebeklerde aşırı ağlamanın erkek cinsiyette daha yaygın olduğunu bildiren bir çalışma olsa da (78) genel olarak infantil kolikte cinsiyet farkı olmadığı kabul edilir (6, 10, 21, 79).

Barr ve ark. (66) yaptıkları bir çalışmada ağlamanın yaşamın 6. haftasında pik seviyeye ulaştığını tespit etmişlerdir. Bebeklerde ki bu nörogelişimsel süreç infantil kolik bulgularının da pik yaptığı dönemi kapsamaktadır (5, 66, 80). Bu nedenle infantil kolik fizyolojik sürecin bir parçası olarak da düşünülmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda kolik bulguları ile getirilen bebeklerin yaş ortalaması çalışma grubu için $51,6 \pm 18,09$ gün olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna dahil edilen bebeklerin çalışma grubundakilerden daha büyük olduğu saptanmıştır ancak bu durumun kontrol grubundaki bebeklerde kolik bulguları gelişmediğini görmek açısından daha güvenli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak doğum kiloları ile infantil kolik arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.65$) (6, 10, 21, 81). Ancak Sondergaard ve ark. (82) yaptıkları bir çalışmada düşük doğum kilosunun infantil kolik gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtirken; Crowcroft ve ark. (79) 76 binin üzerindeki bebeğin katılımıyla yaptıkları çok merkezli bir çalışmada infantil kolik olan bebeklerin doğum kilolarının daha fazla olduğunu ve daha fazla kilo aldıklarını tespit etmişlerdir.

Doğum şekli ve doğum sırası ile infantil kolik gelişimi arasında her iki gruptaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla (10,69) benzerdi ancak Rautava ve ark. (83) çalışmalarında sezaryen ile doğumun infantil kolik için risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Cuesta ve ark. (84) ise 2008’de yaptıkları bir hayvan çalışmasında serotonin sirkadiyen ritmiyle genetik faktörler arasındaki ilişkiyi incelemiş ve kolikli kardeş öyküsünün bebekte kolik gelişimi için risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir.

Bebeklerin beslenme şekli sorgulandığında, sadece anne sütü ve hem anne sütü hem mama ile beslenme ile infantil kolik arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bir çalışmada sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde mama ile beslenen bebeklere göre kolik atakları sıklığının daha az olduğu gösterilmiş ve bu annelerin sütünde bulunan melatoninin bebeklerin sirkadiyen ritmine katkı sağladığı düşünülmüştür. Ancak formula mama ile beslenenlerde bu şekilde bir melatonin desteğinden söz edilememiştir.

Bu çalışma anne sütünün bebekler için melatonin kaynağı olduğunu desteklemektedir ve bu bebeklerde mama ile beslenenlere göre kolik atakları sıklığının anlamlı bir şekilde az olması da melatonin teorisini güçlendirmektedir (17). Anne sütünün önemli bir melatonin kaynağı olduğu düşünülmesine rağmen infantil kolik sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde de görülmektedir. Hatta sıklık çalışmalarında çoğunlukla bizim çalışmamızda da olduğu gibi mama ile beslenenlerle anne sütü ile beslenenler arasında fark bulunmamıştır (3, 10, 20, 34, 83, 84). Bazı çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerde anneye düşük alerjen içeren diyet uygulamasının, formula mama ile beslenen bebeklerde ise hidrolize veya soya bazlı formulaya geçilmesinin kolik semptomlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (38, 85, 86). Bununla birlikte bu konuda kanıtlar yetersizdir ve günümüzde infantil kolikli bebeklerde bebeğe ya da anneye diyet uygulaması önerilmemektedir.

Çalışmamızda infantil koliki olan bebeklerde anne yaşı ağırlıklı olarak 25-30 yaş arasında bulundu ve ebeveyn yaşı ile infantil kolik arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.84$). Anne yaşının infantil kolik görülme sıklığı ile ilişkisi olmadığı yönünde yayınlar (10, 81) olmakla beraber; 25-30 ve 30-34 yaş gruplarında daha fazla infantil kolik görüldüğünü belirten yayınlar da vardır (79, 82). Annelerin eğitim düzeyi ve çalışma durumuna bakıldığında, infantil kolik olan gruptaki annelerin çoğunluğunun ortaokul mezunu olduğu ve çoğunluğunun çalışmadığı tespit edildi. Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak literatürde annenin eğitim düzeyi arttıkça kolik gelişme sıklığının azaldığını belirten yayınlar mevcuttur (79).

Çalışmamızda preeklampsi-eklampsi, gestasyonel diyabet ve annede kronik hastalık öyküsü açısından bakıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde annenin geçirdiği hastalıkların infantil kolik oluşumunda etkili olmadığını bildiren ve çalışmamızdaki bulguları destekleyen yayınlar mevcuttur (10, 18, 81). Bunun yanında gebelikte geçirilen sıkıntıların, stresin ve hastalıkların postnatal dönemde infantil kolik riskini arttırdığını belirten yayınlar da vardır (32, 83). Annenin gebelikteki anksiyöz duygu durumu doğum sonrasında da devam ediyor ve bebekle ilişkisini etkiliyor olabilir. Ayrıca postpartum depresyon skorları yüksek olan annelerin bebeklerinde infantil kolik sıklığının artmış olduğunu bildiren yayınlar vardır (87). Çalışmamızda infantil kolik grubunda postpartum depresyonu olan bir anne tespit edilmiştir.

Çalışmamızda annelere gebelik döneminde ekstremitelerinde kas krampları ve/veya kasılmaları olup olmadığını soruldu. Annelerin infantil kolik olan grupta %64'ü (n=32), kolik olmayan kontrol grubunda ise %50'si (n=11) kasılmalarının olduğunu bildirdi (p=0.26). Çalışma grubunda kasılması olanların 13'ü (%26) kasılmaları için gebelikte magnezyum tedavisi alırken, kontrol grubunda sadece 2 (%9.1) anne magnezyum desteği aldığını belirtmişti. Annelerin gebelikte kalsiyum veya magnezyum düzeyleri bilinmemekle birlikte, çalışma grubunda yer alan bebeklerin annelerine klinikte daha fazla magnezyum desteği verildiği görülmektedir; bununla birlikte istatistiksel analiz için sayılar yetersizdir. Laktasyon döneminde ise magnezyum kullanan anne yoktu.

Literatürde çok tartışılan bir konu da bebeğin sigaraya maruziyetinin infantil kolik olma olasılığını arttırıp arttırmadığıdır. Nikotin ve metabolitleri sigara kullanan anne bebeğinin ve direkt sigara dumanına maruz kalan bebeğin tükürük, idrar ve serumunda anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir (37, 42). Nikotinin motilin düzeylerini arttırdığı; artmış motilin düzeylerinin de bağırsaklarda fazik kontraksiyonların artışına yol açarak koliğe neden olduğu ileri sürülmüştür (88). Bizim çalışmamızda annelerin gebelikte ve laktasyon döneminde sigara kullanım oranı infantil kolik olan ve olmayan grupta benzerdi.

Annelere infantil kolik için uyguladıkları alternatif yöntemler sorgulandığında 21 bebeğe çeşitli bitkisel çaylar/sıvılar verildiği öğrenilmiştir. Bu tür uygulamalarla ilgili özellikle bebekler için güvenli doz ve kullanım süresi bilinmemektedir. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklere bu tür sıvıların verilmesi bebeğin anne sütünden yeterince yararlanamamasına yol açabilir. Bu tür bitkisel çayların kullanımının çeşitli toksik etkileri olabileceği de unutulmamalı ve aileler bu konuda bilgilendirilmelidirler. Bununla birlikte en çok hangi müdahaleden fayda gördükleri sorulduğunda ise anneler en çok davranışsal yöntemleri bildirilmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda infantil kolikli bebeklerle kolik olmayan bebeklerin plazma magnezyum düzeyleri ve serotonin düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte klinikte gerçek magnezyum düzeylerini belirlemenin zor olduğu ve magnezyum eksikliği olan hastalarda, total magnezyum seviyeleri azalmasına rağmen plazma magnezyum seviyelerinin normal olabileceği unutulmamalıdır. Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin melatonin düzeylerine bakılamamış olunması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Literatürdeki birçok çalışmaya rağmen infantil kolik tanısı ve

tedavisi henüz aydınlatılamamıştır. İnfantil kolik ve serotonin-melatonin teorisini ve magnezyum ilişkisini inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Karabayır N, Oğuz F. İnfantil kolik. Çocuk Dergisi 2009; 9: 16-21.
2. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler BA. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". Pediatrics 1954; 14: 421-33.
3. Savino F. Focus on infantile colic. Acta Paediatr 2007; 96: 1259-64.
4. Savino F, Benetti S, Ceratto S. Infantile colic: from symptoms to diagnosis - A practical approach. J Symptoms and Signs 2013; 2: 248-52.
5. Savino F, Ceratto S, De Marco A, Cordero di Montezemolo L. Looking for new treatments of Infantile Colic. Ital J Pediatr 2014; 40: 53.
6. Talachian E, Bidari A, Rezaie MH. Incidence and risk factors for infantile colic in Iranian infants. World J Gastroenterol 2008; 14: 4662-6.
7. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. Matern Child Health J 2012; 16: 1319-31.
8. Weissbluth L, Weissbluth M. Infant colic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle. Med Hypotheses 1992; 39: 164-7.
9. Kurtoglu S, Uzüm K, Hallac IK, Coskum A. 5-Hydroxy-3-indole acetic acid levels in infantile colic: is serotonergic tonus responsible for this problem? Acta Paediatr. 1997; 86: 764-5.
10. Cengiz N, Ozenç S, Balamtekin N, et al. The Relationship of Serum Melatonin Levels With Infantile Colic. Turkish Journal of Family Medicine & Primary Care 2015; 9: 10-5.
11. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. Food Nutr Res 2012; 56: 12-4.

12. Morton DJ. Possible mechanisms of inhibition and activation of rat N-acetyltransferase (EC 2.3.1.5.) by cations. *J Neural Transm* 1989; 75: 51-64.
13. Morton DJ, James MF. Effect of magnesium ions on rat pineal N-acetyltransferase (EC 2.3.1.5) activity. *J Pineal Res* 1985; 2: 387-91.
14. Billyard AJ, Eggett DL, Franz KB. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006; 19: 157-61.
15. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7: 8199-226.
16. Roberts DM, Ostapchuk M, O'brienJG. Infantile colic. *Am Fam Physician* 2004; 70: 735-40.
17. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 729-32.
18. Yalçın SS, Orün E, Mutlu B, et al. Why are they having infant colic? A nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24: 584-96.
19. Yılmaz G, Gürakan B, Varan B. İnfantil kolik: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1999; 8: 169-75.
20. Savino F, Castagno E, Bretto R et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Ped* 2005; 94: 129-32.
21. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001; 84: 398-403.
22. Liebman WM. Infantile colic. Association with lactose and milk intolerance. *JAMA* 1981; 245: 732-3.
23. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 588-92.

24. Savino F, Grassino EC, Guidi C, et al. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 738-41.
25. Lothe L, Ivarsson A, Lindberg T. Motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in infantile colic. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 316–20.
26. Butler D. Infantile colic and aspirin. *Med J Aust* 1987; 146: 179.
27. Heine RG, Jordan B, Lubitz L, et al. Clinical predictors of pathological gastroesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 136-42.
28. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 220–5.
29. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14: 359-63.
30. Abbasoğlu A, Atay G, İpekçi A M, et al. Annenin bebeğe bağlanmasıyla infantil kolik arasındaki ilişki. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015; 58: 57-61.
31. Orün E, Yalçın SS, Mutlu B. Relations of maternal psychopathologies, social-obstetrical factors and mother-infant bonding at 2-month postpartum: a sample of Turkish mothers. *World J Pediatr* 2013; 9: 350-5.
32. Canivet CA, Ostergren PO, Rosén AS, Jakobsson IL, Hagander BM. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health* 2005; 33: 26-34.
33. St James-Roberts I. Persistent crying in infancy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 653-5.
34. Yalaz M. Evaluation of the Treatment Modalities in Infantile Colic. *T Klin J Pediatr* 2003, 12: 206-10.

35. Savino F, Tarasco V. New treatments for infant colic. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 791-7.
36. Akçam M. İnfantil kolik. *Sted* 2004; 13: 66-7.
37. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998; 316: 1563-9.
38. Arikan D, Alp H, Gozum S, Orbak Z, Cifci EK. Effectiveness of massage, sucrose solution, herbal tea or hydrolysed formula in the treatment of infantile colic. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1754-61.
39. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14: 359-63.
40. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res* 2005; 19: 335-40.
41. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 720-33.
42. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119: 124-30.
43. Lorenz L, Moyse K, Surguy H. The benefits of baby massage. *Paediatr Nurs* 2005; 17: 15- 8.
44. Engler AC, Hadash A, Shehadeh N et al. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 729-32.
45. Gultekin H. Serotonin. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 45-54.

46. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 313-6.
47. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 33–51.
48. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res* 2012; 65: 437-44.
49. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
50. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res* 1997; 29: 363-72.
51. Sener G. Karanlığın Hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010; 14: 112-20.
52. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245-7.
53. Hoogerwerf WA. Role of biological rhythms in gastrointestinal health and disease. *Rev Endocr Metab Dis* 2009; 10: 293-300.
54. Lerner A B, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc* 1958; 80: 2587.
55. Touitou Y, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Daily profiles of salivary and urinary melatonin and steroids in healthy prepubertal boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 1009-15.
56. Wagner CA. Disorders of renal magnesium handling explain renal magnesium transport. *J Nephrol* 2007; 20: 507-10.
57. Drueke TB, Lacour B. Magnesium homeostasis and disorders of magnesium metabolism. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology* 2007: 136-8.

58. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96: 63-76.
59. Gormus I S, Ergene N. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg* 2003; 12: 69-75.
60. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate irreversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996; 85: 117-24.
61. Durlach J. New data on the importance of gestational Mg deficiency. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 694S-700.
62. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A. Biorhythms and possible central regulation of magnesium status, phototherapy, darkness therapy and chronopathological forms of magnesium depletion. *Magnes Res* 2002; 15: 49-66.
63. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A, Agrapart C. Chronopathological forms of magnesium depletion with hypofunction or with hyperfunction of the biological clock. *Magnes Res* 2002; 15: 263-8.
64. Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2415-20.
65. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33: 1965-70.
66. Barr RG. Changing our understanding of infant colic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 1172–4.
67. Abdelmoneim E M Kheir. Infantile colic, facts and fiction. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 34.
68. Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2415-20.

69. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33: 1965-70.
70. Dralle D, Bödeker RH. Serum magnesium level and sleep behavior of newborn infants. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 239-43.
71. Held K, Antonijevic IA, Künzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, Steiger A, Murck H. Oral Mg (2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 135-43.
72. Chollet D, Franken P, Raffin Y, Henrotte JG, Widmer J, Malafosse A, Tafti M. Magnesium involvement in sleep: genetic and nutritional models. *Behav Genet* 2001; 31: 413-25.
73. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 757-60.
74. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 375-89.
75. Russel R. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273-85.
76. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *J Therm Biol* 2004; 29: 31-4.
77. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 27 December 30, 2014.
78. Wal MF van der, Boom DC van den, Pauw-Plomp H, Jonge GA de. Mothers' reports of infant crying and soothing in the multi-cultural city of Amsterdam, the Netherlands. Submitted. *Arch Dis Child* 1998; 79: 312-7.
79. Crowcroft NS, Strachan DP. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76747 infants. *BMJ* 1997; 314: 1325-8.
80. St James-Roberts I, Alvarez M, Csipke E, Abramsky T, Goodwin J, Sorgenfrei E. Infant crying and sleeping in London, Copenhagen and when parents adopt a "proximal" form of care. *Pediatrics* 2006; 117: e1146-55.

81. Illingworth RS. 'Three months colic'. Arch Dis Child 1954; 29: 165-74.
82. Sondergaard C, Skajaa E, Henriksen TB. Fetal growth and infantile colic. Arch Dis Child, Fetal and Neonatal Edition 2000; 83: 44-7.
83. Rautava P, Helenius H, Lehtonen L. Psychosocial predisposing factors for infantile colic. BMJ 1993; 307: 600-4.
84. Hill, D. J. et al. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: Results of a community-based study. J Allerg Clin Immunol 1995; 96: 886-92.
85. Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005; 116: 709-15.
86. Savino F. et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1304-10.
87. Akman I, Kuşcu K, Özdemir N, Yurdakul Z, Solakoglu M, Orhan L, Karabekiroglu A, Ozek E. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. Arch Dis Child 2006; 91: 417-9.
88. Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. Pediatrics. 2004; 114: e497-505.

EKLER

Ek- 1: Anket Formu

İNFANTİL KOLİKLİ BEBEKLERİN VE AİLELERİNİN BAZI SOSYODEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE TIBBİ BİLGİLERİ

- 1) Anket no: Tarih:
- 2) Telefon no:
- 3) Adres:
- 4) Bebeğin adı-soyadı: Cinsiyeti:
- 5) Doğum tarihi:
- 6) Doğum sırası: Varsa düşük-ölü doğum:
- 7) Anne yaşı: Baba yaşı: Kardeş sayısı:
- 8) Annenin öğrenim durumu:
- 9) Annenin çalışma durumu: a) Ev hanımı b) çalışıyor(mesleği.....)
- 10) Annede bilinen kronik bir hastalık: a) varsa hastalık b) yok
- 11) Annede ilaç kullanımı (vitaminler dahil):
- 12) Gebelik sırasında ilaç kullanımı: a) varsa ilaçlar, vitaminler
b) kalsiyum kullanımı
c) magnezyum kullanımı
- 13) Gebelikte kas krampları, kasılmalar oldu mu? Yatarak veya ayaktan tedavi aldınız mı?
- 14) Gebelikte preeklampsi-eklampsi öyküsü: a) var b) yok
- 15) Gestasyonel diyabet öyküsü: a) var b) yok
- 16) Gebelikte sigara kullanımı: a) var b) yok

- 17) Doğum sonrası sigara kullanımı: a) var b) yok
- 18) Gebelik süresince kilo alımı:kg
- 19) Gebelik döneminde beslenme alışkanlıklarınızda herhangi bir değişiklik oldu mu? Olduysa diyetinizden çıkardığınız besinler nelerdir?
- 20) Gebelik izlemleri: a) Bebekte sorun yok
b) varsa belirtiniz.....
- 21) Doğum şekli: Gestasyonel hafta:
- 22) Bebeğin doğum ağırlığı:
- 23) Bebeğin şimdiki ağırlığı: Boy uzunluğu: Baş çevresi:
- 24) Beslenme şekli: a) sadece anne sütü
b) sadece mama
c)ay anne sütü sonra mama
d) diğer
- 25) Bebekte hastaneye yatış / operasyon / hastalık öyküsü:
- 26) Bebeğinizde gaz sancısı için kullandığınız ilaçlar:
- 27) Bebeğinizin kullandığı vitamin ve diğer ilaçlar (ismini belirtiniz).
- 28) Bebeğinizin gaz sancısı için uyguladığınız alternatif ilaçlar / yöntemler:
- 29) Bebeğinizi ağlama atağı sırasında nasıl sakinleştirirsiniz?
- 30) Bebeğinizin gaz sancısı sizce en çok hangi müdahaleden veya ilaçtan fayda gördü:

T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Fulya Büyükgedikli'ye ait “Plazma Magnezyum Düzeyleri ile İnfantil Kolik Arasındaki İlişki” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 16.3.2016

İmza

Başkan

Prof. Dr. Selim Kırkgöçer

Üye

Doç. Dr. Meda Kordobat

Üye

Mustafa Ali AKIN