

İnfanıl kolik patogenezinde kortizolün rolü

Hakkı Akman¹, Osman Tolga İnce², Adem Aydın^{3,*}, Dilek Çımrın⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Biyokimya Yardımcı Doçenti

*İletişim: adem.aydin@deu.edu.tr

SUMMARY: Akman H, İnce OT, Aydın A, Çımrın D. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Role of cortisol in the pathogenesis of infantile colic. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 111-119.

The maturation of digestion and absorption functions of small bowel and migration and proliferation of epithelial cells continue after birth. It was noticed via animal experiments that steroids had an important role in this process. This study had aimed to search the role of the circadian rhythm of cortisol which is known to have an important role of bowel development in infantile colic pathogenesis. Patients which applied for well child examination to our clinic and diagnosed as infantile colic according to Wessel criteria were enrolled in the trial. While it was determined that the saliva samples, which were collected in the morning at the time of diagnosis and at the sixth month of both groups, were higher than in evening samples. Statistically, there was no difference between the groups. It was determined that, although not statistically meaningful, rate of changes between morning and evening cortisol levels of the infantile colic group were less than the control group. We did not find the role of circadian rhythm of the cortisol as the etiopathogenesis of the infantile colic.

Key words: infantile colic, cortisol, circadian rhythm.

ÖZET: İnce bağırsağın sindirim ve emilim fonksiyonlarının olgunlaşması ile epitel çoğalması ve göçü doğum sonrasında da devam eder. Hayvan deneyleri steroidlerin bu süreçte önemli rolü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, bağırsak gelişiminde önemli yeri olduğu bilinen kortizolün sirkadiyen ritminin infanıl kolik patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız polikliniğimize başvuran ve Wessel kriterlerine göre infanıl kolik tanısı alan bebekler ile normal bebekler arasında yapılmıştır. Her iki grubun ilk ve altıncı ayda alınan sabah kortizol örnekleri akşam kortizol örneklerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilirken, gruplar arasında hiçbir örnekte kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İnanıl kolik grubunda sabah-akşam kortizollerindeki farkın, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. İnanıl kolik etiopatogenezinde kortizolün sirkadiyen ritminin rolü çalışmamızda ortaya çıkarılamamış olmakla birlikte çalışma grubunun az sayıda bebek içerdiği göz önüne alındığında; istatistiksel olarak anlamlı olabilecek farkların yakalanamamış olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: infanıl kolik, kortizol, sirkadiyen ritim.

Kolik kelimesi Yunanca “kolikos” (kolon) kelimesinden köken almıştır. Antik çağda Yunanlar sürekli ağlayan bebeklerin gastrointestinal nedenlere bağlı ağladıklarını düşündükleri için bu kelimeyi kullanmışlardır. 0-3 aylık, sağlıklı, beslenmesi ve gelişimi normal olan bebeklerde görülen, en az üç hafta süreli,

haftada üç günden, günde üç saatten fazla ve başka bir nedenle açıklanamayan biçimde periodik olarak huzursuzluk, ağlama, ağlama sırasında yüzde kızarma ve bebeğin bacaklarını karnına doğru çektiği durum, 1954 yılında Wessel ve arkadaşları¹ tarafından infanıl kolik olarak tanımlanmıştır. Değişik yayınlara göre,

tüm bebeklerin yaklaşık %8-40'ında görülen bu klinik durum genellikle yaşamın ilk iki haftasından sonra başlar. İnfantil kolikçe bağlı ağlama dönemleri altıncı haftada en yoğun dönemine ulaşır ve aynı dönemde süre günde üç saat ve üstüne çıkar.²⁻⁴ Ağlama nöbetleri karakteristik olarak özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde ani başlar ve yüksek sesli, sürekli ağlama gözlenir. Kolik ağlaması, normal ağlamadan farklıdır, bebek sakinleştirilemeden saatlerce ağlayabilir. Oldukça seyrek de olsa ağlama 24 saat boyunca sürebilir. Nöbet bebeğin dışkı veya gaz çıkarması ile sonlanabileceği gibi tamamen yorulması ile de bitebilir. Bu durum ailede büyük endişe ve panik gelişmesine yol açar.⁴

İnfantil kolik çok sık karşılaşılmamasına ve hakkında pek çok çalışma yapılmasına karşın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış ve tanı konulması zor olan bir klinik durumdur. Etiyopatogenezinde gastrointestinal, psikososyal ve immatür merkezi sinir sisteminden kaynaklanan nedenler sıklıkla suçlanmaktadır. Prematüre bebeklerde respiratuar distres sendromunun önlenmesi için prenatal dönemde kullanılan steroidlerin rastlantısal olarak nekrotizan enterokolit insidansında azalmaya neden olduğu gözlenmiş, bu gözlem steroidlerin insan bağırsak gelişimini hızlandırdığını düşündürmüştür.⁵ Daha sonra bu konuda yapılan çalışmalar steroidlerin sadece bağırsak epitel çoğalması ve göçü için önemli olmadığını aynı zamanda gastrointestinal sistem sindirim ve emilim fonksiyonlarının olgunlaşması için de önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.⁶⁻⁸

Steroidler diğer birçok hormon gibi sirkadiyen ritimle salınır. Vücuttaki en önemli steroid olan kortizolün sirkadiyen ritminin oluşmasının 8-12. haftada başladığı, altıncı aya kadar tamamlandığı düşünülmektedir. İnfantil kolik yakınmalarının görüldüğü dönem ile kortizolün sirkadiyen ritminin oluşması yaşamın aynı dönemine denk gelmektedir. Çalışmamızda, bağırsak gelişiminde önemli yeri olduğu bilinen kortizolün sirkadiyen ritminin infantal kolik patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sosyal Pediatri Polikliniğine başvuran,

Wessel ve arkadaşlarının¹ kriterlerine göre infantal kolik tanısı alan bebekler arasında yapıldı. Çalışma grubu ile benzer yaşta, infantal kolik tanısı olmayan ve sosyal pediatri polikliniğine başvuran bebeklerden kontrol grubu oluşturuldu. Gruplara otuzar bebek alındı ve tüm anne-babalardan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı. Çalışma ve kontrol grubuna katılan bebeklerin ailelerine çalışma başlangıcında bazı sosyodemografik özelliklerinin sorgulandığı bir anket formu dolduruldu. Çalışmaya katılan tüm bebeklerin ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı ve bebekler rutin çocuk sağlığı izlemine alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin çocuk sağlığı izlemleri bebekler iki, dört ve altı aylık iken yapıldı ve demografik bilgileri de dahil olmak üzere tüm verileri her vizitte kaydedildi. İnfantil kolik tanısı alan bebeklerin tamamına tanı anında ve kontrollerinde idrar incelemesi, dışkıda yağ ve redükten madde tahlilleri yapılarak benzer tabloya neden olabilecek idrar yolu enfeksiyonu ve gastrointestinal nedenler dışlanmaya çalışıldı. Benzer yakınması olan fakat bu yakınmaya ek olarak nörolojik, endokrinolojik, gastrointestinal sistem ve kortizol biyosentezini olumsuz etkileyen bir hastalığı olan bebekler ile ailesi tarafından bu çalışmaya katılması istemeyen bebekler çalışmamıza alınmadı.

Tükürüğün kolayca elde edilebilmesi, invaziv girişim gerektirmemesi ve bu yüzden kortizolün düzeyini etkileyebilecek stres faktörünün olmaması nedeni ile özellikle çocuklarda sirkadiyen ritmin belirlenmesinde tercih edilen bir yöntemdir.⁹⁻¹⁰ Ayrıca tükürük kortizol konsantrasyonu tükürük akım hızından bağımsızdır, serbest kortizolü yansıtır ve plazma kortizolü ile korelasyon gösterir.⁹

Her iki gruptaki bebeklerden çalışmaya katıldıkları tanı anında ve altı aylıkken olmak üzere iki farklı zamanda sabah 08.00 ve akşam 20.00 saatlerinde hekim tarafından tükürük örnekleri alındı. Örnekler pamuklu çubuk ile bebekler beslenmeden önce alınıp özel olarak tükürük toplamak için üretilen tüplere konuldu (Salivate Saliva Collection Tubes, Bühlman Laboratories, İsviçre). Pamuklu çubukların konulduğu tüpler oda ısısında, 3500 devirde, 10 dakika santrifüj edildikten sonra çalışma yapılacak döneme kadar (-70°C) de saklandı. İkinci örnekler hasta standardizasyonu, altıncı ayda çocuk sağlığı izlemi için rutin muayene

olmasından dolayı takip kolaylığı sağlaması ve çeşitli çalışmalarda sirkadiyen ritmin altıncı aya kadar geliştiğinin bildirilmiş olması nedeni ile bebekler altı aylık olduklarında alındı. Takiplerine gelmeyen ailelere telefonla ulaşılarak kontrole çağrıldı.

Tüm çalışma ve kontrol grubu tükürük örnekleri radyoimmün assay yöntemi ile çalışıldı. Çalışma sırasında Active Cortisol RIA DSL-2100 kit kullanıldı (Diagnosis System Laboratories Inc. Teksas). Tüplerde oluşan sinyal Cobas Gamma sayıcısı ile ölçüldü. Tükürük kortizolu serum düzeylerine göre daha düşük seviyede olduğu için tüm kalibratörler 10 kez dilüe edildi ve testin ölçebildiği en alt değer 25 µL tükürük örneği ile 0.05 µg/dl'ye indirildi. Testin spesifitesi kortikosteron ile % 9,3, deksametazon ile %0.38 çapraz reaksiyon vermesi şeklinde tanımlandı. Testin intraassay değişim katsayısı (coefficient variation -(CV)) %8.4, interassay değişim katsayısı (coefficient variation - (CV)) %9.1 olarak belirtildi.

Elde edilen verilerin girişi ve değerlendirilmesi

için SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar sürekli ölçümlü değişkenler için aritmetik ortanca, ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için gözlem sayısı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Elde edilen değerlerin normal dağılıma uygunluk durumlarına Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar incelenerek karar verildi. Ölçümle elde edilen veride iki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında, gruplarda olgu sayısının otuzun altında olması nedeni ile Non-Parametrik testler (Mann-Whitney U ve Wilcoxon istatistik testleri) kullanıldı. Sonuçların yorumlanmasında p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma ve kontrol gruplarına otuzar hasta alındı. Çalışma grubundan bir olgu, kontrol grubundan üç olgu taşındıkları ve yeni adresleri konusunda bilgi bulunamadığı için, çalışma grubundan bir olgu ise ailesi çalışmaya devam etmek istemediği için çalışmadan çıkartıldı.

Tablo I. Grupların bazı sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

		İnfanıl Kolik	Kontrol	p
Cinsiyet (Erkek/Kız)		10/14	18/13	0.23
İlk tükürük örneği alınan yaş (gün)		52.2±18.6	54.3±17.9	0.10
Anne yaşı (yıl)		29.4±4.0	27.9±5.8	0.22
Baba yaşı (yıl)		33.9±4.5	31.3±7.7	0.15
Gelir düzeyi (%)	Asgari ücret altı	2 (7.1)	1 (3.7)	0.36
	Asgari ücret	4 (14.2)	8 (29.6)	
	Asgari ücret üstü	22 (78.7)	18 (66.7)	
Anne eğitim düzeyi (%)	≤ 8 yıl	5 (17.9)	9 (33.3)	0.31
	> 8 yıl	23 (82.1)	18(66.7)	
Baba eğitim düzeyi (%)	≤ 8 yıl	1 (3.6)	3 (11.1)	0.57
	> 8 yıl	27 (96.4)	24 (88.9)	
Anne çalışma durumu (%)	Evet	19 (67.9)	10 (37.0)	0.04*
	Hayır	9 (32.1)	17 (63.0)	
Anne sigara kullanımı (%)	Evet	2 (7.1)	1 (3.7)	1.00
	Hayır	26 (92.9)	26 (96.3)	
Baba sigara kullanımı (%)	Evet	11 (39.2)	12 (44.4)	0.36
	Hayır	17 (60.8)	15 (55.6)	

*<0.05

Tablo II. Her iki grubun takiplerindeki antropometrik ölçümleri.

	İnfanfil Kolik	Kontrol	Z	p*
Doğum ağırlığı (gr)	3184 ± 495	3279±390	-0.64	0.522
Doğum boyu (cm)	49.6±1.7	50.1±1.9	-1.30	0.190
Doğum baş çevresi (cm)	35.7±0.9	35.4±0.6	-1.23	0.698
Tanı ağırlığı (gr)	4890±804.6	4840±625.3	-0.75	0.758
Tanı boyu (cm)	55.8±2.8	56.2±2.2	-1.32	0.250
Tanı baş çevresi (cm)	38.3±1.6	38.4±1.2	-0.96	0.665
6. ay ağırlığı (gr)	8236±1004	7924±912	-1.22	0.221
6. ay boyu (cm)	68.1±2.1	64.6±11.8	-2.10	0.036**
6. ay baş çevresi (cm)	43.5±1.2	43.0±1.1	-1.25	0.211

*Mann-Whitney U testi, **<0.05

Sonuç olarak infantil kolik grubundan 28, kontrol grubundan 27 olmak üzere toplam 55 bebek ile çalışma tamamlandı.

Çalışma grubunun ilk tükürük örnekleri bebekler ortalama 52.2±18.6 günlük iken, kontrol grubunun ilk örnekleri bebekler ortalama 54.3±17.9 günlükken alındı. Bebeklerin çalışmaya katılma yaşları gruplar arasında farklı değildi (p>0.05). Çalışma grubunda annelerin (s=28) yaşlarının 24-36 arasında değiştiği, ortalama yaşın 29.4 olduğu (ortanca yaş 29.0), kontrol grubunda ise annelerin (n: 27) yaşlarının 18-39 arasında değiştiği, ortalama yaşın 27.9 olduğu (ortanca yaş 27.0) bulundu. Her iki grubun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında cinsiyet, anne baba yaşı, anne baba eğitim düzeyi, ailelerin gelir düzeyleri ve anne-baba sigara kullanma oranları arasında fark saptanmadı (Tablo I). Annelerin %52.7'sinin çalıştığı ve çalışan annelerin çocuklarının %65.5'inde infantil kolik görülürken çalışmayan annelerin çocuklarının sadece %34.6'sında infantil kolik olduğu bulundu (p=0.04).

Grupların izlemlerinde tanı anında (ortalama ikinci ay) ve altıncı aylarda ağırlık, boy ve kilo ölçümleri yapıldı (Tablo II). Altıncı ayda infantil kolik grubu bebeklerin boy ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu (p<0.05). Grupların doğum öyküleri karşılaştırıldığında doğum şekilleri (sezaryen/normal doğum) veya doğumda kullanılan anestezi (genel anestezi/epidural anestezi) arasında fark bulunamamışken, infantil kolik grubu kontrol

grubuna göre daha erken doğmuştu (doğum haftaları sırasıyla 38.2±1.1 hafta, 39.1±1.2 hafta, Z=-2.32, p=0.02).

Grupların beslenme özellikleri değerlendirildiğinde çalışmaya katılan bebeklerin tanı anında yaklaşık %75'inin sadece anne sütü ile beslendiği, %4'ünün ise hiç anne sütü almadığı tespit edildi. İnanfil kolik grubu bebeklere ek besinlere kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken başlandığı saptandı (Tablo III). Her iki grubun altıncı aydaki kusma ve dışkılama özellikleri karşılaştırıldığında infantil kolik grubunun altıncı ayda daha fazla dışkıladığı bulundu (p<0.05).

Çalışma grubundaki bebeklerin yakınmalarının başlama yaşı 3.9±2.0 hafta iken tanı yaşı 7.5±2.7 hafta bulundu. Bebeklerin %85.7'sinde şikayetlerin ilk dört haftada başladığı tespit edildi. Tanı konulduktan hemen sonra ilk tükürük örnekleri alındı. Hastaların %85.7'sinde saat 19.00'dan, %50.0'sinde ise saat 22.00'den sonra ağlama ataklarının başladığı ve ağlama ataklarının ortalama 3.7±0.5 saat sürdüğü tespit edildi. Çalışma grubunda infantil kolik yakınmasının ortalama 3.9±0.6 aylık iken sona erdiği bulundu.

Grupların tükürük kortizol değerleri değerlendirildiğinde; her iki grubun tanı anında alınan tükürük örneklerinde sabah kortizol düzeylerinin akşam tükürük kortizol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo IV). Fakat her iki grupta da bu döneme ait artış oranları daha önceki çalışmalarda kabul edilen sınır değerlerin

Tablo III. Grupların beslenme, kusma ve dışkılama özelliklerinin karşılaştırılması.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p*
Anne sütünün ilk verildiği saat	3.3±5.9 (1.25; 1-24)	3.3±8.9 (1.25; 1-24)	0.38
Ek besinlere başlama zamanı (ay)	4.1±1.3 (5.0; 1-5)	4.8±0.4 (5.0; 4-5)	0.02**
6. ay toplam öğün sayısı	8.4±1.6 (8.0; 5-12)	8.3±1.2 (8.0; 6-11)	0.35
6. ay anne sütü verilen öğün sayısı	4.8±2.2 (4.5; 0-10)	5.1±1.6 (5.0; 0.0-8)	0.36
6. ay kusma sayısı	0.5±1.0 (0.0; 0-3)	0.7±1.3 (0.0; 0-4)	0.86
6. ay dışkılama sayısı	2.1±1.3 (2.0; 0.25-6)	1.4±0.8 (1.0; 0.25-4)	0.01**

ortalama±standart sapma (ortanca; dağılım)

*Mann-Whitney U testi, ** p < 0.05

altındaydı (infantil kolik grubu için %12.5±39.6, kontrol grubu için %14.7±41.4). Bununla birlikte infantil kolik grubundaki bebeklerin %53.6'sında (15/28), kontrol grubundaki bebeklerin %55.6'sında (15/27) sabah ve akşam kortizol düzeyleri arasında %16.5'den fazla düşüş olduğu saptandı.

İnfanıl kolik ve kontrol grubu bebeklerden ikinci örnekler bebekler altı aylıkken alındı. Bu dönem alınan tükürük örneklerinde de grupların kendi içlerinde sabah kortizol düzeyleri akşam tükürük kortizol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo IV). Grupların sabah ve akşam ortalama tükürük kortizol düzeylerindeki düşüş oranı değerlendirildiğinde her iki grubun sabah ve akşam kortizol değerleri arasında %16.5'ten fazla düşüş olduğu tespit edildi (infantil kolik grubu için %17.7±22.9, kontrol grubu için %17.4±36.0). Bununla birlikte infantil kolik grubundaki hastaların %35.7'sinde (10/28), kontrol grubundaki bebeklerin %40.7'sinde (11/27) akşam kortizol değerlerinin sabah değerlerine göre %16.5 'ten az düştüğü saptandı.

Çalışma grubunun ilk ve altıncı ayda alınan sabah tükürük kortizol değerleri arasında (p=0.374), akşam tükürük kortizol değerleri arasında (p=0.056) istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Benzer şekilde kontrol grubunun ilk ve altıncı aylarda alınan sabah tükürük kortizol değerleri arasında (p=0.146) ve akşam tükürük kortizol değerleri arasında (p=0.516) fark yoktu. İlk ve altıncı ayda alınan sabah ve akşam tükürük kortizol değerleri gruplar

arasında karşılaştırıldığında, her iki grup arasında hem ilk ölçümlerde hem de altıncı aydaki ölçümde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo IV). Yine her iki grubun gün içindeki kortizol değerlerindeki düşüş karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, kortizolün gün içindeki düşüşünün infantil kolik grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu saptandı (infantil kolik grubu için %12.5±39.6, kontrol grubu için %14.7±41.4).

Tartışma

İnfanıl kolik, değişik çalışmalarda %8-40 sıklığında görüldüğü bildirilen, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir durumdur.^{4,8} Sıklık oranlarındaki farklılığın infantil kolik için değişik çalışmalarda farklı şekilde tanımlanmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Wessel ve arkadaşlarının¹ ilk kez 1954 yılında tanımladığı üçler kuralı en sık kullanılan tanımlamadır. Biz de çalışmamızda infantil kolik tanısı için bu tanımlamayı kullandık. İnfantil kolik tanımında olduğu gibi tanısında da sıkıntılar vardır. İnfantil kolik tanısı koyulurken aileden alınan ayrıntılı öykü çok önemlidir. Ayrıca ses kayıtları, aile tarafından günlük tutulması, ağlama şekli anketleri ve spesifik olmayan anketler gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır.⁴ Çalışmamızda ailelerinin önerilen tanı yöntemlerini çok iyi uygulayamayacağı düşünüldüğünden ve çalışma standardizasyonu amacı ile tanı sırasında iyi anamnez alınmasına özen gösterildi. İnfantil kolik tanısı konulurken aynı zamanda

benzer tablolara neden olabilecek ve çeşitli yayınlarda sadece %5 oranında olduğu belirtilen enfeksiyonlar, gastrointestinal sorunlar, travma, beslenme sorunları, ilaç reaksiyonu, nörolojik nedenler ve kardiyovasküler nedenler gibi organik patolojiler dışlanmaya çalışıldı.¹¹⁻¹⁴

Çalışmamızda literatürdeki bilgiler ışığında infantil kolik grubu ile kontrol grubunun bazı sosyodemografik özellikleri kaydedildi ve farklılıklar araştırıldı. İleri anne yaşının infantil kolik için risk faktörü olduğu öne sürülmüş ve 35 yaş yaş üstü annelerin bebeklerinde infantil kolik daha sık olduğu çeşitli çalışmalarda bulunmuştur.^{15,16} Bizim çalışmamızda infantil kolik grubunun anne yaşı 29.4 ± 4.0 yıl iken, baba yaşı 33.9 ± 4.5 yıl idi. Kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.^{17,18}

Anne baba eğitim durumu ile infantil kolik arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar anne eğitim düzeyi arttıkça infantil kolik görülme sıklığında hafif bir artma olduğunu bildirmekte iken diğerleri tam tersini savunmaktadır.^{4,15-19} Yalçın ve arkadaşları¹⁷ yaptıkları çalışmalarında anne eğitim düzeyi sekiz yıl ve altında olan çocuklarda kolik sıklığını daha fazla bulmuşken, bizim çalışmamızda gerek anne gerekse baba eğitim düzeyi ile infantil kolik arasında bir ilişki bulunmadı. Ancak çalışmamızın sınırlı sayıda çocuk ve annesi ile yapılmış olmasından dolayı böyle bir sonuç bulabileceğimizi düşünmekteyiz. Annenin çalışma durumu ile infantil kolik arasında ilişki bulan yayınlar olduğu gibi bulmayan yayınlar da vardır.^{17,18,20} Çalışmamızda çalışan annelerde infantil kolik sıklığı çalışmayan annelere göre daha yüksek bulundu. Bu durumun çalışan anne ve bebek arasında oluşabilecek bağlanma sorunlarından kaynaklanabileceği düşünülse de çalışmamızın temel amacının infantil kolik risk faktörlerinin

belirlenmesi olmadığından ve bu nedenle olgu sayısının sınırlı olmasından dolayı bu sonucun daha kapsamlı çalışmalarla tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Gebelik sırasında sigara kullanımının infantil kolik gelişmesi açısından risk faktörü olduğu savunulmakla birlikte böyle bir ilişki olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır.^{4,15,16,18} Ülkemizde yapılan bir çalışmada hamilelikte içilen sigara ile kolik arasında ilişki tespit edilmişken doğum sonrası annenin sigara içmesiyle infantil kolik arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştı.¹⁷ Çalışmamızda infantil kolikli bebeklerin annelerinden sadece ikisi sigara içtiğini bildirdi. Kontrol grubu ile infantil kolik grubu arasında annelerin sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum olgu sayısındaki kısıtlılıktan kaynaklanabileceği gibi anket çalışmalarının bir kısıtlılığı olan katılımcının doğru yanıt vermemesi de etkili olabilir. Sosyoekonomik düzeyin infantil kolik üzerine etkisi ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır.^{4,19-21} Çalışmamızda infantil kolikli ailelerin %78.7'si asgari ücret üzerinde kazanca sahip olduğunu söylemişti ve gelir düzeyleri açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Gebelik yaşı azaldıkça infantil kolik görülme sıklığının arttığını söyleyen yayınlar olduğu gibi aralarında bir ilişki olmadığını söyleyen yayınlar da vardır.^{16,20-22} Çalışmamızda gruplar oluşturulurken prematüre doğan bebekler çalışma dışı bırakılmıştı. Ancak yine de çalışmamızdaki infantil kolikli bebeklerin gebelik yaşı, kontrol grubu bebeklerin gebelik yaşından ortalama 1 hafta küçük bulundu ($p < 0.05$). Bununla birlikte her iki grubun term bebeklerden oluşmuş olması nedeni ile gruplar arasındaki gebelik yaş farkının olguların tükürük kortizollerinde farka yol açmayacağı düşünülmüştür.

Tablo IV. Grupların tükürük kortizol sonuçları.

	İlk örnek kortizol düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)			6. ay örnek kortizol düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		
	Sabah	Akşam	p*	Sabah	Akşam	p*
İnfantil kolik	0.142 \pm 0.050	0.109 \pm 0.025	0.009	0.151 \pm 0.032	0.119 \pm 0.022	0.001
Kontrol	0.158 \pm 0.039	0.126 \pm 0.046	0.005	0.174 \pm 0.055	0.130 \pm 0.040	0.004
P**	0.123	0.262		0.150	0.528	

*Wilcoxon İlişkili İki Örneklem Testi, ** Mann-Whitney U testi

İnfanfil koliğin, 2500 gr'ın altında doğan bebeklerde, daha ağır doğan bebeklere göre iki kat sık görüldüğü ve genetik olarak daha ufak yapıları süt çocuklarında, beslenme bozukluğu nedeni ile normalden küçük kalmış süt çocuklarına göre daha sık olarak saptandığı belirtilmiştir.²³ Ancak çalışmamızda gruplar arasında doğum ağırlığı ve boyu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da doğum ağırlığı ile infanfil kolik arasında ilişki bulunmamıştır.^{17,20} Çalışmamızda gruplar arasında doğum şekli ve uygulanan anestezi yöntemi açısından bir fark yoktu. Bu sonuçların gruplardaki katılımcı sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anne sütünün infanfil kolik gelişimini önleyici etkisinin olmadığı, tamamlayıcı beslenmenin erken başlanmasının ise infanfil kolik gelişimini engellediği bazı çalışmalarda söylene de aksini bulan çalışmalar da vardır.^{18,20,21} Her ne kadar tamamlayıcı beslenmeye başlama yaşının çalışmamızda her iki grup için de ortalama dört aydan sonra olduğu bulunmuşsa da ve bu nedenle infanfil kolik patogenezi için tartışılmasına gerek olmasa da infanfil kolikli grubun (4.0 ± 1.3), kontrol grubuna (4.8 ± 0.4) oranla daha erken dönemde ek gıdaya başladığı görüldü ($p < 0.05$). Kolik atakları olan çocuklara anne sütünün kesilerek başka besinlerin başlanabileceği, bu nedenle durumun nedenden çok sonuç olabileceği düşünüldü. Ayrıca infanfil kolik ataklarının sona erme zamanı ortalama 3.9 ± 0.6 ay olarak tespit edildiğinden ek besinlerin diyetle erken girmemiş olduğu ve diyetdeki karbonhidratların kolik ataklarından sorumlu olamayacağı düşünüldü. Her iki grubun altıncı aydaki beslenme özellikleri değerlendirildiğinde grupların altıncı aydaki toplam öğün sayısı, anne sütü öğünü sayısı ve ek gıda içeren öğün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. İlginç bir şekilde çalışmamızda altıncı ayda infanfil kolikli bebeklerin kontrol grubuna göre anlamlı sayıda daha fazla dışkıladığı bulundu. Benzer bir sonuç Yalçın ve arkadaşları¹⁷ tarafından infanfil kolikli iki aylık bebeklerde de tespit edilmişti. Bu sonuçların infanfil koliğin etiopatogenezinde gastrointestinal patolojik bozuklukların önemli bir yer tuttuğunu gösterdiğini düşünmekteyiz. İnanfil kolige bağlı ağlama atakları sırasında daha fazla enerji harcadığı ve kilo alımının

daha az olabileceği belirtilmesine rağmen, bazı çalışmalarda infanfil koliği olan bebeklerin kilo alımlarının, normal bebeklere göre daha iyi olduğu, bazı çalışmalarda ise infanfil koliği olan bebeklerle olmayanların kilo alımları arasında fark olmadığı saptanmıştır.²⁴⁻²⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise infanfil kolikli bebeklerin 7-8. aydaki ağırlıkları farklı değilken, boyları kontrol grubuna göre anlamlı kısa bulunmuştu.¹⁷ Bizim çalışmamızda da her iki grubun altıncı aydaki kiloları ve baş çevreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak infanfil kolikli grubun altıncı aydaki boyu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$). Çalışma grubundaki bebeklerin boyunun daha uzun olmasının ek besinlere daha erken başlanmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte boy uzunluğunda ailevi ve genetik faktörlerin etkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

Vücudumuzdaki pek çok hormonda olduğu gibi kortizol de sirkadiyen ritimde salınmaktadır. Serum kortizolü ile korele olduğu bilinen tükürük kortizolü sabah saatlerinde en yüksek düzeyde iken akşama doğru giderek azalır.^{9,27} Kortizolün sirkadiyen ritminin zamanında ve bazı prematüre doğan bebeklerde postnatal 8-12. haftalar arasında geliştiği tespit edilmiştir.^{9,10} Ancak bazı çalışmalarda kortizolün sirkadiyen ritminin 3-6. aylar arasında ortaya çıktığı savunulmuştur.²⁸ Sonuç olarak kortizol sirkadiyen ritminin en erken sekizinci haftada, en geç de altıncı ayda geliştiği bilinmektedir. Santiago ve arkadaşları⁹ tükürük kortizolünde sirkadiyen ritmi, öğleden sonra veya akşam tükürük kortizol düzeylerinden herhangi birinin, sabah tükürük kortizol düzeyinden %16.5 veya daha fazla oranda düşük olması olarak tanımlamışlardır. Martinelli ve arkadaşları²⁷ ise akşam tükürük kortizolünün sabah değerinden %23.0 oranında düşük olmasını sirkadiyen ritim olarak kabul etmişlerdir.

Çalışmamızda ilk örneklerde, gruplar karşılaştırıldığında sabah ve akşam ortalama tükürük kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise her iki grubun da ilk alınan örneklerinde sabah ortalama kortizol değerleri, akşam ortalama kortizol değerlerinden anlamlı yüksek saptandı. Fakat her iki grupta da bu döneme ait artış oranları daha önceki

çalışmalarda kabul edilen sınır değerlerin altında idi. Ortalama tükürük kortizol değerleri göz önüne alındığında her iki grupta da sirkadiyen ritmin gelişmemiş olduğu söylenebilirse de, infantil kolik grubundaki bebeklerin %53.5'inde, kontrol grubundaki bebeklerin %55.5'inde sabah ve akşam kortizol düzeyleri arasında Santiago ve arkadaşlarının⁹ belirttiği %16.5'lik orandan fazla düşüş olduğu bulundu. Literatürde kortizol sirkadiyen ritminin en erken sekizinci haftada geliştiği bildirilmesine rağmen, ilk alınan örneklerde sirkadiyen ritmin gelişmiş olduğu düşünülen infantil kolik grubundaki 15 bebekten 12'sinin, kontrol grubundaki 15 bebekten 11'inin, ilginç bir şekilde sekiz haftadan küçük bebekler olduğu görüldü. İnfantil kolik ve kontrol grubu bebeklerden ikinci örnekler bebekler altı aylıkken alındı. Gruplar karşılaştırıldığında sabah ve akşam tükürük ortalama kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark yine bulunmadı. Grupların sabah ve akşam ortalama tükürük kortizol düzeyleri kendi içlerinde değerlendirildiğinde her iki grubun sabah ve akşam kortizol değerleri arasında %16.5'ten fazla düşüş olduğu tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alındığında her iki grupta sirkadiyen ritmin geliştiği söylenebilirse de, infantil kolik grubundaki hastaların %37.0'sinde, kontrol grubundaki bebeklerin %40.7'sinde akşam kortizol değerlerinin sabah değerlerine göre sınır değerlerden az düştüğü saptandı. Çalışmamızdaki sonuçlar sirkadiyen ritmin literatürde bildirilen dönemden daha erken veya daha geç gelişebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca daha önceki çalışmalarda sınır değer olarak alınan %16.5 ve %23.0'lük düşüş değerlerinin bir kısım bebeği kapsamadığı da görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sirkadiyen ritim için sınır değer %20'lik düşüş olarak alındığında, bebeklerin çok büyük bir kısmında kortizol sirkadiyen ritminin postnatal birinci ayda geliştiği bildirilmiştir.²⁹ Sirkadiyen ritmin tanımlamasındaki bu boşluğun daha kapsamlı ve büyük çalışmalar ile doldurulması gerektiği düşünülmüştür.

White ve arkadaşlarının² günlük kortizol salınımı ile infantil kolik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında infantil kolik grubu ile kontrol grubu günlük ortalama kortizol düzeyleri ve salınımları arasında fark tespit edilmemişti. Ancak infantil kolik grubunun gün içindeki kortizol değerlerindeki düşüşün

kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha az olduğunu saptamışlardı. Çalışma sonucunda infantil kolik grubunun hipotalamopituiter-adrenokortikal akstaki sirkadiyen ritmin gelişmesinde gecikme veya bozukluk ile ilgili olabileceği kanısına varılmışlardı.² Bizim çalışmamızda da her iki grubun ilk ve altıncı ayda alınan sabah ve akşam kortizol ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Her iki grubun gün içindeki kortizol değerlerindeki düşüş karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, White ve arkadaşlarının² çalışmasına benzer şekilde kortizolün gün içindeki düşüşünün infantil kolik grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğunu saptadık. Biz de bu sonuçla infantil kolik grubunun hipotalamopituiter-adrenokortikal akstaki sirkadiyen ritminin gelişmesindeki gecikme veya bozukluk ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak infantil kolik bugün için mültifaktöriyel (maternal, paternal, infantil ve çevresel faktörler) nedenlerle ortaya çıktığı düşünülen klinik bir durumdur. Kortizol sirkadiyen ritminin geç olgunlaşması, infantil kolik grubunun gelişmesi için zemin hazırlayabilir. Bununla birlikte çalışma ve kontrol grubu arasındaki klinik farklılığın, biyokimyasal olarak saptanamamasının gruplardaki olgu sayılarının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kortizolün sirkadiyen salınımının infantil kolik etiopatogenezindeki rolünü değerlendirebilmek amacıyla daha çok olgunun dâhil edileceği çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954; 14: 421-435.
2. White BP, Gunnar MR, Larson MC, Donzella B, Barr RG. Behavioral and physiological responsivity, sleep, and patterns of daily cortisol production in infants with and without colic. *Child Dev* 2000; 71: 862-877.
3. Brazelton TB. Crying in infancy. *Pediatrics* 1962; 29: 579-588.
4. 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.
5. Bauer CR, Momson JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-688.

6. Galand G. Brush border membrane sucrase-isomaltase, maltase-glucomylase and trehalase in mammals. Comparative development, effects of glucocorticoids, molecular mechanism and phylogenetic implications. *Comp Biochem Physiol* 1989; 949: 1-11.
7. Buddington RK, Diamond JM. Ontogenetic development of intestinal nutrient transporters. *Annu Rev Physiol* 1989; 51: 601-619.
8. Brand S, Furlano R, Sidler M, Schulz J, Holsboer-Trachsler E. 'Oh, baby, please don't cry!': in infants suffering from infantile colic hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity is related to poor sleep and increased crying intensity. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 15-23.
9. Santiago LB, Jorge SM, Moriera AC. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 157-161.
10. Antonini SR, Jorge SM, Moneira AC. The emergence of salivary cortisol circadian rhythm and its relationship to sleep activity in preterm infants. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 423-426.
11. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 668-686.
12. Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician* 2015; 92: 577-582.
13. Drug and Therapeutics Bulletin. Management of infantile colic. *BMJ* 2013; 347: f4102.
14. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician* 2004; 70: 735-740.
15. Sondergaard C, Henriksen TB, Obel C, Wisborg K. Smoking during pregnancy and infantile colic. *Pediatrics* 2001; 108: 342-346.
16. Castro-Rodriguez JA, Stern DA, Halonen M, et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics* 2001; 108: 878-882.
17. Yalçın SS, Orün E, Mutlu B, et al. Why are they having infant colic? A nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24: 584-596.
18. Çak HT, Karabekiroğlu K, Çengel Kültür E ve ark. Anne ve baba adaylarında psikiyatrik belirtiler ile doğum sonrası depresyon ve infanıl kolik arası ilişki: Çok merkezli bir takip çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015; 26: 87-98.
19. Crowcroft NS, Strachan DP. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76,747 infants. *BMJ* 1997; 314: 1325-1328.
20. Kaymaz N, Yıldırım Ş, Topaloğlu N, et al. Prenatal maternal risk factors for infantile colic. *Nurs Child Young People* 2015; 27: 32-38.
21. Clifford T J, Campbell K, Speechley KN, Gorodzmsky F. Infant Colic: Empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1123-1128.
22. Gupta KG. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 588-592.
23. Sondergaard C, Skajaa E, Henriksen TB. Fetal growth and infantile colic. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F44-47.
24. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 332-335.
25. Barr RG, Rotmans A, Yaremko J, Leduc D, Francoeur TE. The crying infants with colic: A controlled empirical description. *Pediatrics* 1992; 90: 14-21.
26. Barr RG, McMullan SJ, Spiess H, et al. Carrying as colic "therapy": a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1991; 87: 623-630.
27. Martinelli CE Jr, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 67-71.
28. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics* 2003; 112: 373-381.
29. Ivars K, Nelson N, Theodorsson A, Theodorsson E, Ström JO, Mörelus E. Development of Salivary Cortisol Circadian Rhythm and Reference Intervals in Full-Term Infants. *PLoS One* 2015; 10: e0129502.