

## بررسی مقایسه‌ای پروبیوتیک خوراکی و دایمیتیکون بر روی کولیک شیرخواری

فاطمه فاموری<sup>۱\*</sup>، طاهره ربیاحی<sup>۱</sup>، محمدعلی زمانی<sup>۱</sup>، الهام هاشمی<sup>۱</sup>، کرملی کشیری<sup>۱</sup>

گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ مرکز تحقیقات توسعه رشد اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۱۳

### چکیده:

زمینه و هدف: کولیک شیرخواری یکی از شایع ترین مشکلات شیرخواران در ۳ ماه اول زندگی است و حدود ۲۸٪-۳۰٪ شیرخواران را درگیر می‌کند. این بیماری باعث نگرانی زیادی برای والدین و مشکلات درمانی برای متخصصین کودکان نیز می‌شود. پاتوژن این بیماری هنوز ناشناخته است. هدف این مطالعه بررسی اثر پروبیوتیک لاکتوباسیلوس روتری (*Lactobacillus reuteri*) بر روی بهبود علائم و نشانه‌های کولیک شیرخواری در یک مطالعه آینده‌نگر بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی مورد شاهدهی است. تعداد ۷۰ شیرخوار با معیارهای کولیک شیرخواری وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی در دو گروه دریافت پروبیوتیک لاکتوباسیلوس روتری (۱۰<sup>۸</sup> باکتری زنده روزانه) یا دایمیتیکون (۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز) برای ۲۸ روز قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۷۰ شیرخوار ۳۴ بیمار در گروه پروبیوتیک و ۳۶ نفر در گروه دایمیتیکون مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی گروه‌های پروبیوتیک و دایمیتیکون به ترتیب ۴۱/۳۵ و ۴۳/۵ روز بوده است. میزان متوسط زمان گریه در دو گروه پروبیوتیک و دایمیتیکون از میزان اولیه ۲۰۶ دقیقه روزانه به ۷۸/۲±۴۷ و ۱۷۳/۸±۳۶/۵ دقیقه روزانه به ترتیب بعد از دو هفته رسید. در نهایت ۸۸٪ و ۹٪ شیرخواران در گروه پروبیوتیک و دایمیتیکون بهبود یافتند. عارضه جانبی برای هیچ کدام از دو دارو مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: داروی پروبیوتیک علائم و نشانه‌های کولیک را به صورت قابل توجه در شیرخواران شیر مادر خوار کاهش داد که می‌تواند بیانگر نقش مهم این دارو نه تنها در بهبود معیارهای کولیک بلکه در کاهش شدت دفع گاز شیرخواران که نشانه شدت نفخ شکم است، باشد.

واژه‌های کلیدی: میکروب‌های دستگاه گوارش، پروبیوتیک، دایمیتیکون، شیرخوار، کولیک.

### مقدمه:

حداقل ۴۰ سال تحقیق بر روی کولیک شیرخواری انجام شده است؛ اما اتیولوژی آن هنوز نامشخص است و این به علت مولتی فاکتوری بودن آن است. در هر صورت عوامل رفتاری، روحی- روانی، اجتماعی و عوامل بیولوژیک نقش مهمی در ایجاد آن دارند (۵). از بین عوامل بیولوژیک کاهش کلنی‌های میکروارگانیزم‌های مفید لاکتوباسیل‌ها مشاهده شده است (۱۰-۶). مطالعات متعددی در این رابطه انجام شده است. از جمله Savino و همکاران اثر پروبیوتیک‌ها را بر روی شیرخواران کولیکی بررسی کردند (۱۱، ۱۲). لازم به توضیح است

کولیک شیرخواری به صورت گریه بیش از حد و غیرقابل آرام شدن در شیرخوارانی است که از هر لحاظ سالم هستند، تعریف می‌شود. این بیماری عامل دردهای کولیکی شکم از سن سه هفتگی تا سه ماهگی می‌باشد. این وضعیت برای شیرخوار و مادر هر دو بسیار آزاردهنده است (۱). بروز کولیک شیرخواری دامنه وسیعی دارد و بین ۴۰٪-۱۰٪ متغیر است (۲). علت این اختلاف در بروز می‌تواند اختلاف نظر در تعریف کولیک شیرخواری، روش جمع‌آوری اطلاعات و اختلاف شیوع آن در جوامع مختلف است (۳، ۴).

## روش بررسی:

این یک مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سو کور شاهد موردی است که در استان چهارمحال و بختیاری در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد از فروردین ماه ۱۳۹۱ تا مرداد ماه ۱۳۹۲ انجام شد. شیرخواران ۲۱ تا ۹۰ روزه با دردهای کولیکی ارجاع داده شده به درمانگاه‌های دانشگاه علوم پزشکی که تشخیص کولیک شیرخواری توسط متخصص کودکان اکادمیک برای آن‌ها گذاشته شده بود، وارد مطالعه شدند. پرسشنامه تهیه شده توسط مادر تکمیل شد. در این پرسشنامه سؤالاتی مختلفی در مورد خصوصیات کولیک مطرح شده بود: از جمله طول مدت و شدت گریه قبل و بعد از مداخله. معیارهای ضروری برای ورود به مطالعه شامل: شیرخواران ترم ۹۰-۲۱ روزه با دردهای کولیکی که مشخصات کامل کولیک شیرخواری را داشتند. معیارهای Wessel و همکاران، تغذیه انحصاری با شیر مادر و وزن گیری مناسب بود (۱۸). بیماری و تشخیص افتراقی‌های دیگر توسط شرح حال و معاینه و در صورت نیاز آزمایشگاه جهت آن‌ها رد شد و فرم رضایت‌نامه جهت آن‌ها تکمیل شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: گریه مداوم شبانه‌روزی، بی‌حالی، تب، اسهال، استفراغ، علائم اتوپی، تغذیه با فرمولا، شیرخوار خوارانی که از قبل دارویی برای کولیک دریافت می‌کردند، شیرخوارانی که دچار واکنش دارویی شدند. پروتکل مطالعه توسط هیئت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد مورد بررسی قرار گرفت و با کد اخلاقی ۹۲-۶-۲۲ تأیید شد.

نمونه‌گیری از بیماران ارجاع داده شده به کلینیک اطفال دانشگاه علوم پزشکی انجام شد. بیماران به‌صورت راندم به دو گروه تقسیم شدند. بیماران با شماره فرد پروبیوتیک و بیماران با شماره زوج دایمتیکون دریافت کردند. یک گروه قطره پروبیوتیک (بیوگایا انگلیس حاوی لاکتوباسیلوس روتری) و یک گروه

که پروبیوتیک‌ها موجودات زنده و مفیدی هستند که وجود آن‌ها در دستگاه گوارش می‌تواند باعث سلامتی بیشتر دستگاه گوارش شود؛ زیرا این میکروب‌ها از رشد پاتوژن‌ها در روده جلوگیری می‌کنند. برای شیرخواران کولیک، متعادل نمودن میکروفلورای روده در کاهش علائم کولیک در گروه مورد مطالعه موثر است (۱۳). برخی از پروبیوتیک‌های خاص اثر پیشگیری‌کننده از انتروکولیت نکروزان دارند و برخی دیگر ممکن است تأثیر ارزشمندی در بهبود کولیت شیرخواری داشته باشند (۱۴).

در ایران چندین مطالعه بر روی بررسی کولیک شیرخواران انجام شده است. ابراهیمی و پورمحمدی نحوه برخورد دارویی والدین شیرخواران کولیکی (دارویی و دیگر روش‌ها) در شهر یاسوج را مورد بررسی قرار دادند (۱۵). آن‌ها اثربخشی ماساژ دادن و استفاده از برخی داروهای گیاهی را در کار تحقیقاتی خود بررسی کردند. گازرانی و همکاران نیز بررسی اثر ماساژ بر کاهش شدت گریه و افزایش مدت زمان خواب شیرخواران را انجام دادند (۱۶). عطارها و همکاران مقایسه تأثیر عصاره رازیانه و شربت گریپ واتر بر کولیک شیرخواران را انجام دادند (۱۷). اگرچه کولیک شیرخواری شایع‌ترین بیماری در شیرخواران زیر سه ماه است، هنوز درمان موثری برای آن کشف نشده است. به‌علاوه تعداد مطالعاتی که در ایران در مورد اثر پروبیوتیک‌ها بر این بیماری انجام شده اندک است. به دلیل اهمیت درمان این معضل شیرخواری و بهبود کیفیت زندگی شیرخوار و مادر، همچنین اختلاف نظر در مورد این درمان، این مطالعه با هدف ارزیابی پروبیوتیک‌ها و مقایسه آن با قطره دایمتیکون که مکرراً با عناوین مختلف تجویز می‌شود، در استان چهارمحال و بختیاری برنامه‌ریزی شد. برخلاف کارهای تحقیقاتی گذشته، تنها اثر پروبیوتیک بر روی شیرخوارانی صورت گرفته است که از شیر مادر تغذیه می‌کنند و شیرخوارانی که از شیر خشک تغذیه می‌کنند، وارد مطالعه نشده‌اند.

به دلیل تغییر استفاده از شیر مادر به شیر خشک؛ ج) ۲ بیمار نیز به دلیل امتناع از تکمیل فرم پرسشنامه. دو گروه باقیمانده به دو دسته ۳۴ و ۳۶ بیمار به ترتیب شامل گروه‌های پروبیوتیک (P) و دی متیکون (D) تقسیم شدند (جدول شماره ۱). در هر دو گروه P و D، به ترتیب ۳۶ (۵۱/۴٪) و ۳۴ (۴۸/۵٪) دختر و پسر تقسیم شدند، بدون آنکه اختلاف آماری از لحاظ جنسیت وجود داشته باشد. بر اساس جدول شماره ۱، اختلاف آماری بین گروه‌های P و D با توجه به سن آنها وجود ندارد (P=۰/۳۲).

قطره دایمتیکون (تولید دارو ایران) برای ۲۸ روز تجویز شد. دوز پروبیوتیک بر اساس توصیه شرکت دارویی تجویز شد. دوز دارو در مورد پروبیوتیک ۱۰<sup>۸</sup> میکروارگانیزم هر ۵ قطره یک بار در روز و دایمتیکون (۴۰ میلی‌گرم در میلی لیتر) ۰/۵ میلی لیتر سه بار در روز خوراکی بود. هر شیشه دارو با کد مخصوص پوشانده شد. به این منظور ۴۰ شیرخوار با شرایط فوق الذکر وارد مطالعه شدند و خصوصیات انتروپومتریک آنها از جمله قد و وزن (وزنه دیجیتال آلمان (beurer BY20)) و دور سر (متر پلاستیکی).

#### جدول شماره ۱: میانگین سن برای گروه‌های P و D

گروه	سن (روز)	P
D	۴۳/۵±۹/۶	۰/۳۲
P	۴۱/۳۵±۹/۸۷	

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

در ابتدای مطالعه، گریه روزانه هر دو گروه یکسان بود، به این معنی که متوسط گریه برای گروه‌های P و D به ترتیب ۲۰۶/۴ و ۲۰۷/۷ دقیقه در روز بود (P=۰/۸۵). طول مدت گریه کردن از ابتدا تا انتهای مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

#### یافته‌ها:

طول مدت گریه روزانه، تعداد حملات کولیک در هفته، شدت کولیک و شدت دفع گاز قبل و بعد از تداخل دارویی هر هفته تا چهار هفته ارزیابی شد. بیمارانی که به صورت متوسط کاهش ۵۰ درصدی زمان گریه روزانه را داشتند، پاسخگو به درمان نامیده می‌شدند. آنالیز داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS صورت گرفت (IBM, Armonk, NY).

از ۸۰ بیمار که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۰ بیمار به دلایل زیر از مطالعه کنار گذاشته شدند: الف) ۶ بیمار به دلیل امتناع از مصرف دارو؛ ب) ۲ بیمار

#### جدول شماره ۲: مدت گریه بعد از زمانه‌ای متغیر مداخله

روز	۱	۷	۱۴	۲۱	۲۸
گروه D	۲۰۶/۴±۲۶	۱۹۷/۷±۳۰/۱	۱۳۷/۸±۳۶/۵	۱۴۳/۱±۴۵/۳	۱۳۵/۸±۴۵/۵
گروه P	۲۰۷/۷±۲۹/۶	۱۷۰/۴±۳۶/۶	۸۷/۲±۴۷	۶۴/۸±۴۹	۶۴/۸±۴۹
P	۰/۸۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

مقایسه با گروه D (میانگین ۱۹۷ دقیقه در روز) وجود دارد. به ترتیب دو و یک بیمار از گروه‌های P و D بعد از یک هفته درمان شدند. بعد از گذشت دو هفته از

همان‌طور که از جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، بعد از یک هفته از درمان، کاهش طول مدت گریه در گروه P (میانگین ۱۷۰ دقیقه در روز) در

درمان، پاسخ در گروه P (میانگین ۸۷ دقیقه در روز) نسبت به گروه D (میانگین ۱۷۳ دقیقه در روز) بیشتر مشاهده می‌شود. در انتهای دو هفته، ۲۲ و ۴ شیرخوار کولیکی به ترتیب توسط پروبیوتیک و دی متیکون بهبود یافتند. بعد از ۲۱ و ۲۸ روز، زمان‌های گریه در دو گروه به میزان قابل ملاحظه‌ای متفاوت گردید ( $P < 0/001$ ) و پاسخ بیشتر در ارتباط با هفته‌های قبل از تجویز پروبیوتک داشت (جدول شماره ۲). به علاوه بعد از ۲۸ روز، ۳۰ و ۴ بیمار توسط پروبیوتیک و دی متیکون درمان شدند؛ بنابراین در انتهای مطالعه، کاهش گریه به میزان ۸۸٪ و ۱۱٪ در گروه‌های P و D مشاهده گردید.

جدول شماره ۳، تعداد روزها در هفته را نشان می‌دهد که در آن درد کولیکی اطفال در طول مدت مطالعه بررسی شده است. این جنبه قبل و بعد از اولین، هفتمین، بیست و یکمین و بالاخره بیست و هشتمین روز در هر دو گروه طی درمان مطالعه شد. همان‌طور که در جدول شماره ۳ ذکر شده است، اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه در ابتدای مطالعه وجود ندارد؛ ولی بعد از یک هفته کاهش قابل توجهی در روزهای کولیک مشاهده می‌شود، به طوری که پاسخ به درمان در سومین و چهارمین هفته افزایش می‌یابد. برای گروه D، اختلاف قابل ملاحظه‌ای اتفاق نیافتاده و اختلاف بین دو گروه قابل توجه می‌شود ( $P < 0/001$ ).

**جدول شماره ۳: تعداد روزها در هفته بیماری کولیک شیرخواران قبل و بعد از تداخل**

روز	۱	۷	۱۴	۲۱	۲۸
گروه D	۵/۱±۰/۹۲	۴/۹±۰/۹۸	۴/۲±۱/۲	۳/۳±۱/۳	۳/۳۱±۱/۳
گروه P	۵/۵±۱	۴/۱±۱	۲/۲±۱/۱۳	۱/۰۸±۱/۱	۱/۰۲±۰/۹۹
P	۰/۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

تشدید دوره‌های کولیک سومین پارامتری است که به وسیله اطلاعات پرسشنامه به وسیله مقیاس‌های کیفی در سه بخش حالت شدید، متوسط و کم به ترتیب به وسیله اعداد ۱، ۲ و ۳ در جدول شماره ۴ نشان داده شده‌اند. همان‌طور که در جدول شماره ۴ نشان داده شده

است، شدت درد به طور قابل توجهی با دریافت پروبیوتیک بعد از ۷ روز کاهش می‌یابد. حداکثر اثر آن در سومین هفته بعد از شروع دارو مشاهده می‌شود. در گروه D کاهش قابل ملاحظه‌ای در شدت درد مشاهده نمی‌شود.

**جدول شماره ۴: شدت بیماری کولیک قبل و بعد از تداخل**

روز	۱	۷	۱۴	۲۱	۲۸
گروه D	۳	۲/۹۷±۱۶	۲/۷±۰/۵	۲/۴±۰/۷۳	۲/۴±۰/۷۳
گروه P	۳	۱/۶۱±۰/۸۵	۱/۲۶±۰/۸۲	۱/۲۶±۰/۸۲	۱/۷۳±۰/۴۴

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

جهت ارزیابی تأثیر داروها در شیرخواران کولیک، خروجی ابتدائی به صورت میانگین زمان گریه روزانه از مقدار اولیه (بیشتر از ۳ ساعت در روز) به کمتر از ۳ ساعت در روز کاهش می‌یابد. طول مدت گریه به کمتر از ۵۰٪ میزان پایه کاهش می‌یابد که به معنای پاسخ کلینیکی است.

شدت دفع گاز به صورت کیفی توسط والدین ارزیابی می‌شود، به این معنا که افزایش، بدون تغییر و کاهش به ترتیب به وسیله اعداد ۳، ۲ و ۱ نشان داده شده‌اند (جدول شماره ۵). مطابق جدول شماره ۵، با *L. reuteri* به طول قابل ملاحظه شدت دفع گاز کاهش می‌یابد؛ ولی این پاسخ در دی متیکون مشاهده نمی‌شود.

**جدول شماره ۵: شدت تخلیه گاز، قبل از مداخله و بعد از مداخله**

روز	۱	۷	۱۴	۲۱	۲۸
گروه D	۳	۲/۴±۰/۷۳	۱/۹۱±۰/۲۸	۱/۹۱±۰/۲۸	۱/۵۷±۰/۵
گروه P	۳	۱/۷۳±۰/۴۴	۱/۳۲±۰/۴۷	۱/۱۷±۰/۴۷	۱/۰۸±۰/۲۸
P	۰/۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

## بحث:

مشخصات خاصی که بتواند شدت دفع گاز را دقیقاً مشخص کند و قابل اندازه‌گیری باشد، وجود نداشت. والدین فقط به صورت کیفی می‌توانستند تغییر را متوجه شوند و بیان کنند که اطلاعات آماری قابل اعتمادی حاصل نمی‌شود.

Savino و همکاران به ترتیب پاسخ به درمان را نسبت به پروبیوتیک و دی متیکون ۹۵٪ و ۷٪ گزارش کردند. آن‌ها همچنین گزارش کردند که در هفته اول درمان، اثر قابل ملاحظه است. برخلاف تحقیق Savino و همکاران، نتایج کار حاضر نشان می‌دهد که حداقل دو هفته درمان با پروبیوتیک‌ها برای موثر بودن درمان نیاز است (۱۱). دوز *L. reuteri* ( $10^8$  باکتری زنده در روز) در هر دو تحقیق تجویز شده است. همچنین Savino و همکاران در مطالعه دیگری در مورد اثر پروبیوتیک برای شیرخواران کولیک تأکید کردند که استفاده از

در کار حاضر بعد از یک هفته درمان شیرخواران، اختلاف قابل توجهی بین دو گروه درمان در میانگین طول مدت گریه مشاهده میکروبی شناسی به پروبیوتیک بهتر از دایمتیکون بود، گرچه در این مدت تنها دو بیمار (۵/۵٪) پاسخ به پروبیوتیک می‌دهند. با ادامه درمان در هفته‌های بعد تعداد پاسخ‌دهندگان به پروبیوتیک به ترتیب ۲۲، ۳۰ و ۳۰ در مدت ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روز می‌باشد؛ بنابراین اثر درمان اصلی بعد از دو هفته درمان مشاهده می‌شود. پس از گذشت ۲۸ روز از درمان، ۳۰ (۸۸٪) و ۴ (۱۱٪) بیمار به ترتیب در گروه‌های P و D، به درمان پاسخ داده می‌شود. اختلاف بین دو گروه قابل ملاحظه است ( $P < 0/001$ ). بعد از یک هفته درمان، کاهش قابل توجهی در تعداد روزهایی که بیماران مورد حمله کولیک قرار می‌گیرند، شدت و تغییرات در دفع گاز مشاهده می‌شود. به‌هرحال

پروبیوتیک ها در درمان شیرخواران کولیک موثرتر از تجویز داروهای گیاهی، روش های مداخله ای و درمان های رفتاری و طب سوزنی می باشد (۱۹).

Sung و همکاران نشان دادند که *L. reuteri* علائم کولیک شیرخواران را کاهش می دهد. کار حاضر همچنین نشان داد که پروبیوتیک ها به طور موثری علائم کولیک را کاهش می دهند. برخلاف کار Sung و همکاران، کار حاضر تنها بر روی شیرخوارانی انجام گرفت که کاملاً از شیر مادر تغذیه می کردند؛ زیرا پروبیوتیک های موجود در شیر خشک می تواند تداخل در نتایج کار داشته باشد (۲۰). Indrio و همکاران نتیجه گرفتند که استفاده خوراکی *L. reuteri* در طی ۹۰ روز اول تولد می تواند مقدار گریه روزانه، رگورژیتاسیون و یبوست در شیرخوار را کاهش دهد (۲۱). در کار حاضر پروبیوتیک نه تنها طول مدت و شدت گریه به خاطر درد کولیک کاهش می دهد، بلکه شدت دفع گاز و تعداد روزهای درد کولیک در هفته را کاهش می دهد (جداول شماره ۴، ۳، ۵).

در مطالعاتی که جهت ارزیابی میکروفلورای روده در شیرخواران کولیک انجام گرفته است، مقایسه های اختلافات در میکروفلورای روده شیرخواران کولیک با شیرخواران سالم صورت گرفته است (۱۱، ۱۲، ۲۲، ۲۳). میکروفلورای شیرخواران کولیک کمتر از کلنی های گونه های *Lactobacillus* بوده و بیشتر از نوع باکتری گرم- منفی بی هوازی، در مقایسه با شیرخواران غیر کولیکی می باشد (۱۱)؛ بنابراین تلاش های سودمند محصولات پروبیوتیک ها می تواند در ارتباط با نقش آن ها در موازنه *lactobacilli* روده در شیرخواران با کولیک باشد.

مطالعات اخیر نشان دادند که موازنه میکروفلورای روده با پروبیوتیک *L. reuteri* شامل موازنه فلورای روده ممکن است از اثرات مضر فلورای روده جلوگیری کند که خطر عفونت روده و بیماری های آلرژیک را با تغییر محیط روده میزبان را کاهش می دهد (۲۴). به طور خاص،

باکتری پروبیوتیک در ابتدای زندگی میزان میکروبی در شرایط مناسبی را فراهم خواهد کرد که سیستم ایمنی را تنظیم می کند (۲۵، ۲۶)؛ بنابراین پروبیوتیک موجب تکامل روده می شود (۲۷، ۲۸). در نتیجه *L. reuteri* اثرات مثبت کولونایزاسیون *lactobacilli* روده را تقویت می کند (۲۹، ۳۰). رابطه پیچیده ای بین سیستم ایمنی و فلورای روده وجود دارد. در هر حال فلورای اندوژن روده یک فرایند کلیدی است که پاسخ میزبان را از طریق فعال سازی گیرنده های خاص و گیرنده های نوکلئوتیدی بر روی سلول های اپی تلیال روده شروع می کند (۳۳-۳۱).

در مدل های حیوانی، سیتوکین های روده می توانند شروع کننده واکنش بیش از حد سیستم نوروماسکولار (عصبی- عضلانی) به وسیله واکنش های عصبی- ایمنی و عضلانی- ایمنی باشد (۳۴). به علاوه برهمکنش های غیرطبیعی بین میکروفلورای روده و گیرنده های خاص می توانند بر روی فعالیت حرکتی اثر بگذارد و موجب اختلال حرکتی روده و رفتار کولیک شود. *L. reuteri* و دیگر باکتری غذایی می توانند بر روی سلول های دندریتی، سلول های T کمکی نوع ۱ و ۲ به همراه موازنه تولید سیتوکین در سلول های اپی تلیال روده تأثیر بگذارد (۳۷-۳۵).

مطالعه جالبی نشان داد که *L. reuteri* اثرمهاری بر روی دردهای احشایی توسط موازنه پاسخ بیش از حد اعصاب احشایی مخصوص درد و کاهش التهاب، از طریق عملکرد مستقیم روی اعصاب روده ایجاد می کند (۳۸). ممکن است که *L. reuteri* بتواند تداخل با حرکات روده شیرخوار به وسیله موازنه پاسخ ایمنی از طریق خواص ضدالتهاب داشته باشد؛ اما کولیک شیرخواری طبیعت خودبه خود محدود شوندگی دارد که در اینجا نقش باکتری های روده، تغییر فلور میکروبی روده در طی زمان و نقش پروبیوتیک ها به طور دقیق مشخص نیست؛ بنابراین تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.

## نتیجه گیری:

*L. reuteri*، همچنین تأثیر آن در فواصل درمانی مختلف در مطالعه مداخله‌ای ارائه می‌دهد که نه تنها می‌تواند موجب بهبود کولیک شیرخوار شده، بلکه به طور قابل ملاحظه‌ای بر روی شدت دفع گاز نیز اثر می‌گذارد.

## تشکر و قدردانی:

این طرح به شماره ۹۹۵ در اسفند ماه ۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به تصویب رسید. بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد برای حمایت از این کار تحقیقاتی قدردانی می‌شود.

کولیک شیرخواری یکی از مشکلات متداول در ۳ ماه اول حیات بوده و ۳۰-۱۰٪ شیرخواران را درگیر می‌کند و موجب استرس برای هر دوی والدین و شیرخواران می‌شود، ولی پاتوژن آن برای محققان در طول ۴۰ سال ناشناخته باقی مانده است. به علاوه تعداد کمی مطالعات در مورد اثر پروبیوتیک روی شیرخواران در ایران انجام شده است. نظر به اهمیت درمان علائم کولیک جهت بهبود زندگی شیرخواران و والدین و اختلاف نظر در مورد اثر پروبیوتیک بر روی آن، کار تحقیقاتی حاضر روش جدید و دقیقی را برای ارزیابی فرضیه محصولات خوراکی

## منابع:

1. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician*. 2004; 70(4): 735-40.
2. 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(5): 398-403.
3. Talachian E, Bidari A, Rezaie MH. Incidence and risk factors for infantile colic in Iranian infants. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(29): 4662-6.
4. Ali AS, Elhady MAA. Prevalence and risk factors for infantile colic in Egyptian infants. *J Am Sci*. 2013; 9: 340-3.
5. Koo K, Martin AN. Reimagining the behavioral and social sciences in medical education. *Acad Med*. 2012; 87(9): 1151-2.
6. Mi GL, Zhao L, Qiao DD, Kang WQ, Tang MQ, Xu JK. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: A prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015; 107(6): 1547-53.
7. Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D, Hernell O, Kolacek S, Laignelet H, et al. Should partial hydrolysates be used as starter infant formula? A working group consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(1): 22-35.
8. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(1): 39-48.
9. Artym J, Zimecki M. [The role of lactoferrin in the proper development of newborns]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2005; 59: 421-32.
10. Zimecki M, Artym J. [Therapeutic properties of proteins and peptides from colostrum and milk]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2005; 59: 309-23.
11. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr*. 2004; 93(6): 825-9.

12. 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(1): e124-30.
13. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37(2): 105-18.
14. Haller D, Jobin C. Interaction between resident luminal bacteria and the host: Can a healthy relationship turn sour? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(2): 123-36.
15. Ebrahimi S, Pourmohamadi A. Determination of the prevalence of infantile colic methods of dealing with parents in Yasouj 2001. *Armaghan Danesh*. 2002; 26(7): 32-40.
16. Gazerani N, Nahidi F, Yousefi P, Abadi A. The effect of infant massage in comparison with rocking on the duration and frequency of crying time in patients with infantile colic. *Arak Med Univ J*. 2012; 15(60): 95-103.
17. Attarha M, Rosbahani N, Youssefi P. Comparison of the effect of fennel essence and gripe water syrup in infantile colic. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci*. 2008; 13(1): 28-35.
18. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Jr., Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954; 14(5): 421-35.
19. Savino F, Ceratto S, De Marco A, Cordero di Montezemolo L. Looking for new treatments of Infantile Colic. *Ital J Pediatr*. 2014; 40: 53.
20. Sung V, Hiscock H, Tang M, Mensah FK, Heine RG, Stock A, et al. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: Protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2012; 12: 135.
21. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(3): 228-33.
22. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(1): 19-25.
23. Savino F, Bailo E, Oggero R, Tullio V, Roana J, Carlone N, et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(1): 72-5.
24. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: A window of opportunity. *Curr Opin Chem Biol*. 2014; 26: 141-7.
25. Van Niel CW. Probiotics: not just for treatment anymore. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 174-7.
26. Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. USA: John Wiley and Sons; 2013.
27. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *T Am J Pathol*. 2012; 180(2): 626-35.
28. Maldonado Galdeano C, Novotny Nunez I, Carmuega E, de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G. Role of probiotics and functional foods in health: Gut immune stimulation by two probiotic strains and a potential probiotic yoghurt. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015; 15(1): 37-45.
29. Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2): 167-99.
30. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, et al. The efficacy and safety of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*. 2004; 5(4): 183-91.



31. R Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118(2): 229-41.
32. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(3): 141-53.
33. Walsh D, McCarthy J, O'Driscoll C, Melgar S. Pattern recognition receptors: Molecular orchestrators of inflammation in inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013; 24(2): 91-104.
34. Milla PJ. Inflammatory cells and the regulation of gut motility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: S750.
35. Christensen HR, Frokiar H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol*. 2002; 168(1): 171-8.
36. Frei R, Lauener R, Cramer R, O'mahony L. Microbiota and dietary interactions: An update to the hygiene hypothesis? *Allergy*. 2012; 67(4): 451-61.
37. Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet*. 2013; 381(9869): 861-73.
38. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006; 55(2): 191-6.

## Comparative study of oral probiotic and dimethicone on infantile colic

Famoori F<sup>1,2\*</sup>, Riahee T<sup>1</sup>, Zamani MA<sup>1</sup>, Hashemi E<sup>1</sup>, Kasiri KA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrics Dept., Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, I.R. Iran; <sup>2</sup>Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 21/Mar/2016 Accepted: 3/Sep/2016

**Background and aims:** Infantile colic is one of the most common problems within the first 3 months of life, which affects as many as 3% to 28% of newborn children. It causes appreciable distress for parents and pediatricians even though its pathogenesis remains unclear. The goal was to test the hypothesis that oral administration of probiotic (*Lactobacillus reuteri*) in a prospective randomized study was improved symptoms of infantile colic.

**Methods:** This is a case control clinical trial study. Seventy breastfed colicky infants were assigned randomly to receive either the probiotic *L. reuteri* ( $10^8$  live bacteria per day) or dimethicone (20 mg/day) three times/day for 28 days.

**Results:** Seventy infants contain 34 and 36 in the probiotic *L. reuteri* and dimethicone groups, respectively. Average ages of *L. reuteri* and dimethicone groups were 41/35 and 43/5 days, respectively. Daily median crying times in the probiotic *L. reuteri* and dimethicone groups were reduced from initial value about 206 minutes/day on the seventh day to 65 and 141 minutes/day on the 28th day, respectively. Finally, 88% and 9% patients were improved in the probiotic *L. reuteri* and dimethicone groups, respectively. Furthermore, no adverse effects were reported.

**Conclusion:** The probiotic *L. reuteri* has improved colicky symptoms in breastfed infants within 2 weeks of treatment, which suggests that probiotics may have an important role in improving not only criteria of infantile colic but also severity of gas passing of them.

**Key words:** Gastrointestinal microbiome, Probiotics, Dimethicone, Infant, Colic.

**Cite this article as:** Famoori F, Riahi T, Zamani MA, Hashemi E, Kasiri KA. Comparative study of oral probiotic and dimethicone on infantile colic. J Shahrekord Univ Med Sci. 2017; 19(3): 42-51.

---

**\*Corresponding author:**

Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00983116685490, E-mail: fat.famoori@gmail.com