Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.40; No.3; 2016

Survey in efficacy of probiotics in infantile colic

Mandana Rafeey[1], Maryam Shoaran[1], Farnaz Gholshaian[2], Manizheh Mostafa Gharehbaghi[3]*

1. Liver & Gastrointestinal Research Center, Tabriz University of Medical Sciences. Tabriz, Iran
2. Tabriz University of Medical Sciences. Tabriz, Iran
3. Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences. Tabriz, Iran

(Received:2016/04/19 Accept:2016/09/19)

Abstract

Background: *Infantile colic is a very common condition in apparently healthy infants with considerable burden on parents and health system. The characteristic of the condition is an excessive, inconsolable crying, which is defined as paroxysms of crying lasting more than 3 hours a day, occurring more than 3 days in any week for 3 weeks in a healthy infant aged 2 weeks to 3 months. Recently, it has been suggested that probiotics may alleviate symptoms of infantile colic, but available data are still conflicting. This study aims to evaluate the effect of a combination of probiotics on infantile colic in comparison with a conventional treatment.*

Methods: *In a clinical trial study a total of 60 infants with colic were randomized in two equal groups. The first group received a sachet of probiotics per day containing 1 billion CFU of Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus and fructooligosacharide along with a conventional treatment for two consecutive weeks. The second group received the conventional treatment only. Infant crying frequency, sleep duration, weight gain, number of defecation, change in appetite, and vomiting frequency, carminative use, number of medical advice seeking, and the number of parents' off-day due to the infant's condition were statistically compared between the two groups every 2 weeks for 4 weeks using t-test.*

Results: *Intragroup analyses showed significant favorable changes in all study variables except for seeking emergency intervention, frequency of defecation and change in appetite after treatments. Intergroup analyses, however, showed similar changes in the outcome variables after two weeks of intervention ($p>0.05$), except for the number of carminative use, which was significantly lower in the group that received probiotics (11.18 ± 3.73 times vs. 7.03 ± 4.73 times, $p<0.001$) and no significant side-effects were documented.*

Conclusion: *Treatment with probiotics is at least as effective as using a conventional therapeutic method for infantile colitis. This probiotic is even superior to the conventional method in terms of decreasing the need for carminative use.*

Keywords: *Probiotic, Infantile colic, Efficacy.*

** Corresponding author: Manizheh Mostafa Gharehbaghi**
E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۰، شماره ۳، ۱۳۹۵، صفحات ۱۳۵ تا ۱۴۲

بررسی اثربخشی پروبیوتیک‌ها در کولیک شیرخوارگی

ماندانا رفیعی[۱]، مریم شعاران[۱]، فرناز گلشائیان[۲]، منیژه مصطفی قره‌باغی[۳*]

۱- گروه اطفال،مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲- دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳- گروه اطفال ، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۵/۶/۲۹

چکیده:

مقدمه: کولیک شیرخوارگی وضعیتی بسیار شایع در شیرخواران به ظاهر سالم بوده و باری عظیم بر دوش والدین و سیستم سلامت محسوب می‌شود. مشخصه این وضعیت، گریه بیش از حد و غیرقابل تسکین است که به صورت حملات گریه بیش از سه ساعت در روز، بیش از سه روز در هر هفته و به مدت سه هفته در یک شیرخوار سالم در سنین دو هفته تا سه ماه تعریف می‌شود. اخیرا به تازگی پیشنهاد شده که پروبیوتیک‌ها ممکن است علایم کولیک شیرخوارگی را تسکین دهند، ولی اطلاعات موجود هنوز متناقض هستند. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر ترکیبی از پروبیوتیک‌ها بر کولیک شیرخوارگی در مقایسه با یک درمان مرسوم است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی انجام شد. در مجموع ۶۰ شیرخوار دچار کولیک به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول یک ساشه پروبیوتیک در روز حاوی یک میلیارد کلونی لاکتوباسیلوس کازئی کازیی، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، استرپتوکک ترموفیلوس، بیفیدوباکتریوم برو، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بی اینفانتیس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس و فروکتوالیگوساکارید همراه با یک درمان استاندارد به مدت دو هفته پیاپی دریافت کردند. گروه دوم فقط درمان استاندارد دریافت کردند. دفعات گریه، مدت خواب، افزایش وزن، دفعات اجابت مزاج، تغییر در اشتها و دفعات استفراغ شیرخوار، استفاده از ضدنفخ، دفعات نیاز به مشاوره پزشکی و تعداد مرخصی‌های والدین به دلیل وضعیت شیرخوار بین دو گروه هر دو هفته به مدت چهار هفته با آزمون‌های T تست مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

نتایج: آنالیز درون گروهی تغییرهای معنادار و مطلوب در تمامی متغیرهای مطالعه به جز نیاز به مداخله اورژانس، دفعات اجابت مزاج و تغییر در اشتها پس از درمان نشان داد. با این وجود، در آنالیز بین گروهی به جز موارد مصرف داروی ضدنفخ مورد نیاز که در گروه دریافت کننده پروبیوتیک به طور معناداری کمتر بود (۱۱/۱۸±۳/۷۳ بار در برابر ۷/۰۳±۴/۷۳ بار، $p<0/001$)، تغییرهای مشابه در متغیرهای مطالعه طی دو هفته مداخله مشاهده شد ($p>0/05$) و عوارض عمده ای ثبت نشد.

نتیجه‌گیری: درمان با پروبیوتیک حداقل به اندازه روش مرسوم درمانی کولیک شیرخوارگی موثر است. این پروبیوتیک حتی از نظر کاهش نیاز به استفاده از ضدنفخ نسبت به درمان مرسوم برتری دارد.

واژگان کلیدی: پروبیوتیک، کولیک شیرخوارگی، کارایی

مقدمه:

کولیک شیرخوارگی که با گریه شدید بدون دلیل مشخص می‌شود، رخداد شایعی است که باعث اضطراب والدین می‌شود. کولیک به صورت گریه بیشتر از سه ساعت در روز، برای بیش از سه روز هفته، به مدت حداقل یک هفته، تعریف می شود (۱). کولیک شیرخوارگی در ۲۰ درصد شیرخواران زیر سه ماه و با بیشترین شیوع در ۸ هفتگی دیده می‌شود و در حوالی ۱۲ هفتگی، بهبود می‌یابد (۲, ۳). مشکلات مربوط به خواب و گریه کودک از شایع‌ترین علل مراجعه والدین به پزشک در سه ماهه اول زندگی است (۴). کولیک شیرخواری آثار منفی بر سلامت

نویسنده مسئول: منیژه مصطفی قره باغی*
پست الکترونیک: gharehbaghimm@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

روانی مادر و کیفیت زندگی خانواده داشته (۵, ۶) و می‌تواند مقدمه شروع کودک آزاری باشد (۷).

شیرخوارانی که بعد از سه ماهگی همچنان گریه پایدار دارند، دارای ریسک بالایی از مشکلات روانی از جمله اضطراب، پرخاشگری و اختلال‌های خواب هستند. (۸, ۹). با وجود تحقیق‌های چندین ساله روی کولیک شیرخوارگی، اتیولوژی دقیق آن، مشخص نیست. تعیین استراتژی موثّر بر کولیک شیرخواری، باعث بهبود کیفیت زندگی خانواده‌ها می‌شود. به تازگی مطالعه‌ها، تفاوت عوامل میکروبی روده در بین شیرخوارانی که کولیک داشتند و شیرخوارانی که کولیک نداشتند را، مطرح کردند (۱۰) که این می‌تواند مسئول تغییرهایی از جمله التهاب، افزایش گاز روده، نفخ در شیرخواران با کولیک شیرخوارگی شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که درمان‌هایی از جمله فرمولای هایپوآلرژیک یا هیدرولیزه و داروهایی مثل داروهای آنتی رفلاکس، دایمتیکون، آنتی کولینرژیک‌ها وهمچنین آغوش گرفتن کودک، نقش کمی درکنترل کولیک شیرخوارگی دارند (۱۱, ۱۲). پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در روده کلونیزه شده و باعث مهار باکتری‌های مضر روده شده و التهاب روده را کاهش می‌دهند. و همچنین باعث تعدیل فلورمیکروبی روده می‌شوند (۱۳, ۱۴).

مطالعه روی حیوانات نشان داده است که پروبیوتیک‌ها باعث کاهش حسّ درد در روده و تعدیل و کاهش حرکات روده می‌شوند (۱۵, ۱۶).

سوش‌های پروبیوتیک متعددی در درمان و پیشگیری کولیک شیرخوارگی، ارزیابی شده‌اند. این مطالعه کارآزمایی بالینی جهت برای بررسی اثر بخشی تجویز خوراکی پروبیوتیک‌ها (غذاهای فراسودمند) در طی سه ماهه اول زندگی به شیرخواران مبتلا به کولیک شیرخوارگی طراحی شده است.

مواد و روش کار:

در این مطالعه کارآزمایی بالینی شیرخواران مبتلا به کولیک شیرخوارگی در دو گروه تحت درمان با پروبیوتیک (ساخت کارخانه نیکوتک-کشور انگلستان) یا یک درمان مرسوم در این زمینه قرار گرفته و پیامدهای مطالعه در دو گروه مقایسه شد. مکان انجام پژوهش، درمانگاه‌های فوق تخصصی گوارش و نوزادان بیمارستان کودکان تبریز و مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه بود (۹۳-۹۴). از والدین تمامی کودکان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ شده است. این مطالعه تحت شماره IRCT201409015330N8 در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT.ir) ثبت شده و به تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

نحوه نمونه گیری در این مطالعه به صورت مراجعه مستمر بوده است. برای تعیین حجم نمونه با توجه به مطالعه پیشین (۱۷) از روش زیر استفاده شد.

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \times (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = 20$$

که در آن:

96/1=2/α-Z1 و 28/1=β-Z1، 1/52=S2، 4/37=S1، 147=2μ، 3/100=1μ بود.

انحراف معیار و میانگین اول مربوط به متغیر «مدت زمان گریه کردن» در گروه پروبیوتیک و انحراف معیار و میانگین دوم مربوط به متغیر «مدت زمان گریه کردن» در گروه شاهد است .. براین اساس حجم نمونه برای هر گروه حداقل ۲۰ نفر تخمین زده شد که با توجه به حجم جامعه مورد مطالعه و بیماران مراجعه به بیمارستان، حجم نمونه برای هر گروه ۳۰ نفر در نظر گرفته شد. در نهایت پیگیری در یک بیمار در گروه پروبیوتیک مقدور نشد و این گروه با ۲۹ بیمار بررسی شد.

معیارهای ورود شامل سن حاملگی بیشتر از ۳۶ هفته، سن کمتر از سه ماه در زمان مطالعه، وزن موقع تولد بالای ۲۵۰۰ گرم و گریه بیشتر از سه ساعت در طول روز برای سه تا بیشتر از سه روز در طول هفته؛ و معیارهای خروج از مطالعه شامل افزایش وزن کمتر از ۱۰۰گرم در هفته، بیماری طبّی ماژور مثل نقص ایمنی ، اختلال تکاملی یا نقص ژنتیکی، مصرف آنتی بیوتیک و آلرژی به پروتئین شیر گاو بودند.

بیماران به صورت راندوم و اتفاقی توسط با اعداد تصادفی که با کمک کامپیوتر ایجاد شده بودند، در دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول به بیماران مکمل غذایی پروتکسین (billion CFU/per(sachet 1ساخت شرکت نیکوتک به صورت یک ساشه به شکل مخلوط در آب یا شیر، روزانه به مدت دوهفته داده شد و بیماران به مدت چهار هفته تحت بررسی و ویزیت هر دو هفته قرار گرفتند. گروه دیگر به عنوان شاهد درنظر گرفته شده و درمان‌های مرسوم کولیک شیرخوارگی که شامل قطره دایمتیکون یا قطره Colic EZ بوده را دریافت کردند. این گروه نیز به مدت چهار هفته تحت نظر قرار گرفت. یک فرم جمع آوری اطلاعات در اختیار والدین شیرخوار قرار داده شد. از والدین خواسته شد تا تعداد اپیزودهای گریه شیرخوار در ۲۴ساعت، مدت گریه (به دقیقه) در هر حمله کولیک، مدت زمان خواب شیرخوار در ۲۴ ساعت، تغییرهای اشتهای کودک، تعداد موارد مراجعه به اورژانس کودکان، تعداد موارد مراجعه به پزشک کودکان، تعداد موارد استفاده از داروها و تعداد روزهایی که به همین دلیل مرخصی گرفته‌اند را ثبت کنند.

الف) نتایج اولیه (primary outcome) مطالعه اثربخشی متغیرهای زیر را تحت بررسی قرار داد: ۱- کاهش مدت زمان گریه، ۲-کاهش تعداد موارد گریه ۳-افزایش مدت زمان خواب شیرخوار.

ب) نتایج ثانویه (secondary outcome) مطالعه اثربخشی متغیرهای زیر را تحت بررسی قرار داد:

۱-کاهش تعداد موارد ویزیت پزشک کودکان، ۲-کاهش استفاده از داروهای متعدد، ۳-کاهش روزهای مرخصی والدین .

آنالیز آماری:

اطلاعات به دست آمده به صورت انحراف معیار ± میانگین و فراوانی (درصد) بیان شده است. برنامه آماری به کار رفته SPSS™ نسخه ۱۶ است. توزیع نرمال داده‌های کمی با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. آزمون T برای گروه‌های مستقل برای مقایسه متغیرهای کمی استفاده شد. داده‌های کیفی بین دو گروه با استفاده از آزمون کای دو یا دقیق فیشر مقایسه شدند. آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر برای بررسی تغییرات پیامدها به صورت درون گروهی و بین گروهی استفاده شد. p< ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار درنظر گرفته شد.

یافته‌ها:

۶۰ نفر در این مطالعه بررسی شدند که یک نفر در گروه مداخله به دلیل همکاری نکردن مادر از مطالعه حذف شد. مشخصات دموگرافیک بیماران و اطلاعات پایه در دو گروه در جدول ۱ خلاصه و مقایسه شده است. بر این اساس دو گروه از نظر جنسیت بیماران، وزن زمان تولد، تحصیلات پدر و مادر، شغل پدر و مادر، نوع زایمان و نوع تغذیه نوزاد مشابه بودند.

بر اساس نتیجه آزمون اندازه گیری‌های مکرر تغییرات وزن بیماران تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۱۵)، ولی افزایش وزن در هر دو گروه معنادار شد(p<۰/۰۰۱).

متوسط دفعات مراجعه به متخصص کودکان به دلیل حمله کولیک شیرخوارگی طی مدت مطالعه در گروه شاهد ۰/۲۸±۰/۳۱ بار (۰ تا ۰/۸۳) و در گروه مداخله ۰/۲۴±۰/۳۹ بار (۰ تا ۰/۸۳) بود. بر اساس نتیجه آزمون Tبرای گروه های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۲۲). بر اساس نتیجه آزمون اندازه گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۲۱)، ولی کاهش دفعات مراجعه به پزشک در هر دو گروه معنادار شد(p<۰/۰۰۱).

متوسط دفعات مراجعه به اورژانس به دلیل حمله کولیک شیرخوارگی طی مدت مطالعه در گروه شاهد ۰/۱۴±۰/۱۴ بار (۰ تا ۰/۵۷) و در گروه مداخله ۰/۱۱±۰/۱۳ بار (۰ تا ۰/۴۳) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۳۵). بر اساس نتیجه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران و اطلاعات پایه در دو گروه بررسی شده

متغیر		گروه شاهد (۳۰ بیمار)	گروه مداخله (۲۹ بیمار)	p-value
جنسیت	مذکر	۱۵ (۵۰)	۱۶ (۵۵/۲)	۰/۶۹
	مونث	۱۵ (۵۰)	۱۳ (۴۴/۸)	
وزن زمان تولد (Kg)		۲/۹۱±۰/۵۸ (۳/۸۵ – ۱/۲)	۲/۸۹±۰/۵۶ (۳/۸۰ – ۰/۸۳)	۰/۹۳
تحصیلات پدر	زیر دیپلم	۴ (۱۳/۳درصد)	۴ (۱۳/۸درصد)	۰/۴۱
	دیپلم	۱۲ (۴۰درصد)	۷ (۲۴/۱درصد)	
	دانشگاهی	۱۴ (۴۶/۷درصد)	۱۸ (۶۲/۱درصد)	
تحصیلات مادر	زیر دیپلم	۵ (۱۶/۷درصد)	۶ (۲۰/۷درصد)	۰/۷۹
	دیپلم	۱۴ (۴۶/۷درصد)	۱۱ (۳۷/۹درصد)	
	دانشگاهی	۱۱ (۳۶/۷درصد)	۱۲ (۴۱/۴درصد)	
شغل پدر	آزاد	۱۱ (۳۶/۷درصد)	۱۰ (۳۴/۵درصد)	۰/۹۰
	کارمند	۱۶ (۵۳/۳درصد)	۱۵ (۷/درصد)	
	کارگر	۳ (۱۰درصد)	۴ (۱۳/۸درصد)	
شغل مادر	خانه دار	۲۳ (۷۶/۷درصد)	۲۱ (۷۲/۴درصد)	۰/۷۱
	کارمند	۷ (۲۳/۳درصد)	۸ (۲۷/۶درصد)	
نوع زایمان	سزارین	۱۷ (۵۶/۷)	۱۷ (۵۸/۶)	۰/۸۸
	واژینال	۱۳ (۴۳/۳)	۱۲ (۴۱/۴)	
نوع تغذیه نوزاد	شیرمادر	۱۸ (۶۰)	۱۷ (۵۸/۶)	۰/۹۹
	شیرخشک	۴ (۱۳/۳)	۴ (۱۳/۸)	
	مخلوط	۸ (۲۶/۷)	۸ (۲۷/۶)	

اطلاعات به صورت فراوانی (درصد) یا انحراف معیار ± متوسط (حداقل–حداکثر) نشان داده شده‌اند.

p<۰/۰۵ معنادار درنظر گرفته شده است.

آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۳۶). تغییراهای درون گروهی نیز غیرمعنادار بود (p=۰/۱۵).

متوسط تعداد روزهای مرخصی والدین به دلیل حمله کولیک شیرخوارگی طی مدت مطالعه در گروه شاهد ۰/۲۲±۰/۱۹ روز (۰ تا ۰/۵۸) و در گروه مداخله ۰/۱۹±۰/۱۹ روز (۰ تا ۰/۷۱) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۵۶). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۵۴)، ولی کاهش مدت مرخصی در هر دو گروه معنادار شد(p=۰/۰۰۱).

متوسط دفعات مصرف قطره ضدنفخ به دلیل حمله کولیک شیرخوارگی طی مدت مطالعه در گروه شاهد ۱۱/۱۸±۳/۷۳ بار (۴ تا ۱۹/۳۲) و در گروه مداخله ۷/۰۳±۴/۷۳ بار (۰ تا ۲۱/۰۱) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل متوسط دفعات مصرف قطره ضدنفخ طی مدت مطالعه در گروه مداخله به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود (p<۰/۰۰۱). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر، دفعات مصرف قطره ضدنفخ در گروه مداخله طی مقاطع بررسی به طور معناداری در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد کاهش بیشتری نشان می داد (p<۰/۰۰۱). درون هر گروه نیز کاهش میزان نیاز به ضدنفخ معنادار بود (p<۰/۰۰۱).

متوسط دفعات گریه نوزاد طی حمله کولیک شیرخوارگی در مدت مطالعه در گروه شاهد ۲۲/۷۵±۸/۴۲ بار (۱/۱۱ تا ۴۷/۹۴) و در گروه مداخله ۲۰/۶۱±۹/۲۹ بار (۱/۶۹ تا ۴۳/۹۹) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۳۶). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۳۶)، ولی کاهش دفعات گریه در هر دو گروه معنادار شد(p<۰/۰۰۱).

متوسط مدت خواب نوزاد طی حمله کولیک شیرخوارگی در مدت مطالعه در گروه شاهد ۴۸/۵۵±۸/۶۶ ساعت (۳۱/۷۹ تا ۶۶/۷۰) و در گروه مداخله ۵۲/۴۶±۷/۶۱ ساعت (۳۸/۵۶ تا ۷۷/۰۷) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۰۷). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۰۷)، ولی افزایش مدت خواب در هر دو گروه معنادار شد (p<۰/۰۰۱).

متوسط دفعات استفراغ نوزاد طی حمله کولیک شیرخوارگی در مدت مطالعه در گروه شاهد ۶/۰۹±۵/۳۸ بار (۰/۲۹ تا ۱۸/۷۰) و در گروه مداخله ۷/۱۶±۵/۲۰ بار (۰/۸۶ تا ۱۸/۷۰) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۴۴). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۴۴)، ولی کاهش استفراغ در هر دو گروه معنادار شد (p<۰/۰۰۱).

متوسط دفعات اجابت مزاج نوزاد طی حمله کولیک شیرخوارگی در مدت مطالعه در گروه شاهد ۱۴/۹۰±۵/۲۴ بار (۴/۹۶ تا ۲۵/۲۱) و در گروه مداخله ۱۴/۲۴±۵/۴۸ بار (۱/۷۳ تا ۲۲/۷۴) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۷۳). بر اساس نتیجه آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۷۳). تغییراهای درون گروهی نیز از این نظر غیرمعنادار بود (p=۰/۰۸).

متوسط میزان تغییر اشتهای نوزاد طی حمله کولیک شیرخوارگی در مدت مطالعه در گروه شاهد ۰/۲۳±۰/۶۱– (۱/۱۳– تا ۰/۹۷) و در گروه مداخله۰/۲۵±۰/۴۶– بار (۱/۱۵– تا ۱/۰۰) بود. بر اساس نتیجه آزمون T برای گروه‌های مستقل تفاوت معنادار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۸۸). بر اساس نتیجه آزمون اندازه گیری‌های مکرر از این نظر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۸۹). تغییرهای درون گروهی نیز از این نظر غیر معنادار بود (p=۰/۱۱).

بحث:

تحقیق نشان داد تفاوت آماری معناداری بین دو گروه از نظر تاثیر در دفعات گریه، مدت خواب، دفعات اجابت مزاج و تغییر اشتهای نوزاد و دفعات مراجعه به متخصص کودکان و یا اورژانس و تعداد روزهای مرخصی والدین مشاهده نگردید نشد، ولی میزان مصرف ضدنفخ در گروه مداخله به طور معناداری کمتر بود.

تاکنون چندین مطالعه در زمینه استفاده از پروبیوتیک‌ها در نوزادان مبتلا به کولیک شیرخوارگی انجام شده و در برخی موارد نتایج متناقضی یافت شده است: در مطالعه Saavedra و همکاران (۲۰۰۴)، همراستا با یافته‌های مطالعه فعلی، نشان داده شد که شیرخشک حاوی دو گونه پروبیوتیک شامل B. lactis و S. thermophiles در شیرخواران دچار کولیک ایمن بوده و در کاهش شدت کولیک موثر است (۱۸).

در مطالعه Savino و همکاران (۲۰۱۰) ۴۶ شیرخوار دچار کولیک تحت درمان با پروبیوتیک L. reuteri DSM ۱۷۹۳۸ یا دارونما تحت درمان قرار گرفتند. بر اساس یافته‌های این مطالعه، میزان کاهش گریه در گروه مداخله در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ به طور معناداری بیشتر از گروه دارونما بود (۱۹).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

در مطالعه ما نیز نتیجه مشابهی مشاهده شد، هرچند گروه شاهد در بررسی فعلی از یک درمان معمول و نه دارونما استفاده کرده بود.
Anabrees و همکاران (۲۰۱۳) نیز در یک بررسی مروری نتیجه‌گیری کردند که L. reuteri ممکن است در کاهش علایم کولیک شیرخوارگی در نوزادانی که صرفا فقط از شیر مادر تغذیه می‌کنند، موثر باشد. با این وجود انجام مطالعات مطالعه‌های بعدی با حجم نمونه بالاتر را توصیه کردند (۲۰).
نتایج این مطالعه نیز از نظر تاثیر مثبت پروبیوتیک در این دسته از بیماران با یافته‌های مطالعه ما همخوانی داشته است.
در مطالعه Szajewska و همکاران (۲۰۱۳) نیز تاثیر درمانی پروبیوتیک L. reuteri DSM ۱۷۹۳۸ در شیرخواران مبتلا به کولیک با دارونما مقایسه شد. در این مطالعه نیز پروبیوتیک به کار رفته به طور معناداری موثرتر از دارونما گزارش شد(۲۱).
همان‌گونه که اشاره شد، ما در این مطالعه به جای دارونما از یک درمان مرسوم در گروه شاهد استفاده کردیم و همین امر می‌تواند توجیه کننده عدم مشاهده تفاوت معنادار آمایر بین دو گروه مداخله و شاهد باشد.
در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، Chau و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی تاثیر L. reuteri DSM ۱۷۹۳۸ بر کولیک شیرخوارگی پرداختند. ۲۴ بیمار تحت درمان با این پروبیوتیک به مدت ۲۱ روز تحت درمان قرار گرفتند و در ۲۸ بیمار دارونما تجویز شد. بر اساس یافته‌های این مطالعه متوسط دفعات و مدت گریه در گروه مداخله به طور معناداری کوتاه تر بود (۲۲).
در مطالعه ما نیز تجویز پروبیوتیک منجر به کاهش معنادار دفعات گریه نوزاد منجر شد، هرچند تفاوتی در این زمینه با گروه تحت درمان با روش مرسوم مشاهده نشد.
در مطالعه Mi و همکاران (۲۰۱۵) تاثیر پروبیوتیک L. reuteri (DSM 17938) بر کولیک شیرخوارگی بررسی شد. ۲۱ بیمار در گروه مداخله و ۲۱ بیمار در گروه دارونما به مدت ۴ چهار هفته بررسی شده و در نهایت نشان داده شد که این پروبیوتیک باعث کاهش دفعات گریه شده و در عین حال عوارضی به همراه ندارد (۲۳).
این یافته در مطالعه ما نیز وجود داشت. در عین حال، ما نیز عارضه عمده ای در ارتباط با مصرف پروبیوتیک مشاهده نکردیم.
همان‌گونه که ملاحظه می‌شود همانند مطالعه فعلی، تمامی بررسی‌های فوق تجویز پروبیوتیک در نوزادان مبتلا به کولیک شیرخوارگی را در بهبود علایم موثر دانسته اند. با این حال، برخی مطالعه‌ها به نتایج متفاوتی در این زمینه دست یافته‌اند:
در مطالعه صورت گرفته توسط انجام شده از سوی Ben و همکاران (۲۰۰۸) تاثیر شیرخشک حاوی galactooligosaccharide بر روی میکروفلور روده و مشخصات فرمانتاسیون در شیرخواران ترم (۳۷۱ مورد) بررسی شد. درنهایت نشان داده شد که هرچند این پروبیوتیک می‌تواند دفعات مدفوع را بهبود بخشیده و میکروفلور روده‌ای را متعادل سازد، ولی تاثیر چندانی بر دفعات گریه، رگورژیتاسیون و استفراغ ندارد (۲۴).
در مطالعه ما، برخلاف نتایج بررسی فوق، کاهش معنی معنادار در دفعات گریه و استفراغ نوزادان دریافت کننده پروبیوتیک ملاحظه شد، در حالی که این تغییر در زمینه دفعات اجابت مزاج معنادار نبود.
در مطالعه مروری Mugambi و همکاران (۲۰۱۲)، نتایج سه بررسی صورت گرفته شده روی تاثیر شیرخشک‌های حاوی سینبیوتیک بر کولیک شیرخوارگی در ۴۵۷ بیمار جمع بندی و بدین به این صورت نتیجه‌گیری شد که سینبیوتیک‌های به کار رفته تاثیری بر میزان بروز و دفعات کولیک شیرخوارگی، میزان گریه و شدت بیقراری نداشته‌اند (۲۵).
در اینجا نیز نتایج مطالعه ما از نظر تاثیر مثبت پروبیوتیک بر میزان گریه بیماران با بررسی فوق در تناقض قرار داشته است.
Roos و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود در توجیه این تناقض‌ها نشان دادند که استفاده از پروبیوتیک در کودکانی موثر است که در بررسی باکتری‌های مدفوع تغییر در میکروبیوتا وجود داشته است (۲۶).
این متغیر در بررسی فعلی مدنظر قرار نگرفته است و بنابراین، لازم است در مطالعه‌های آینده بررسی شود (رجوع به پیشنهادها).
در یک بررسی سیستماتیک، Sung و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تاثیر پروبیوتیک L reuteri بر کولیک شیرخوارگی پرداختند. در این متاآنالیز، نتایج ۱۲ مطالعه (۱۸۲۵ شیرخوار) جمع آوری شد. براین اساس در ۶ شش مورد پروبیوتیک باعث کاهش گریه شده بود. در ۵ پنج مورد این درمان در رفع علایم کولیک شیرخوارگی موثر دانسته شده بود. در نهایت نتیجه گیری شد که هرچند در برخی مطالعه‌ها پروبیوتیک در رفع علایم کولیک شیرخوارگی موثر گزارش شده است، هنوز دلایل کافی در این زمینه وجود نداشته و نیازمند مطالعه‌های بیشتری هستیم (۲۷).
نتایج مطالعه ما در این زمینه همراستا با مطالعه‌هایی است که تاثیر مثبت پروبیوتیک را در این دسته از بیماران پشتیبانی کرده اند.
در یک مطالعه دیگر توسط از سوی Sung و همکاران (۲۰۱۴) تاثیر پروبیوتیک L. reuteri DSM ۱۷۹۳۸ بر علایم کولیک شیرخوارگی بررسی شد. ۱۶۷ شیرخوار مبتلا زیر سه ماه در دو گروه پروبیوتیک (۸۵ نفر) یا دارونما (۸۲ نفر) دریافت کردند. درنهایت مشاهده شد که کاهش دفعات گریه در هر دو گروه طی زمان مشابه بود. براین اساس نتیجه‌گیری شد که این پروبیوتیک در درمان کولیک شیرخوارگی موثر نیست (۲۸).
این یافته برخلاف نتیجه حاصل از مطالعه ما می باشدست، هرچند انجام پیگیری های طولانی مدت در این زمینه توصیه می شود.
علل دلایل مختلفی ممکن است در توجیه این نتایج متفاوت ارائه شوند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تاثیر پروبیوتیک ها وابسته به نوع گونه های به کار رفته، تعداد گونه های به کار رفته، دوز، مدت تجویز، جمعیت مورد مطالعه شده و پس زمینه محیطی است (۲۹, ۳۰).
تا جایی که بررسی کردیم تاکنون تنها در یک مطالعه به بررسی تاثیر پروتکسین بر کولیک شیرخوارگی پرداخته شده است. در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با استفاده از دارونما، کیانی فر و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که استفاده از پروتکسین می‌تواند متوسط مدت گریه کودک مبتلا به کولیک شیرخوارگی را در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش دهد. در این مطالعه ۵۰ شیرخوار مبتلا که از شیرمادر تغذیه می‌کردند، به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با پروتکسین یا دارونما به مدت ۳۰ روز قرار گرفته بودند. (۳۱).
همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، یافته‌های مطالعه ما نیز همراستا با نتایج این مطالعه تاییدکننده تاثیر مثبت پروتکسین در این دسته از بیماران بوده است.
هرچند مکانیسم زمینه‌ای اصلی کولیک شیرخوارگی هنوز مشخص نیست، ولی یک مورد پیشنهادی توجیه کننده گریه در این بیماران، انقباض‌های روده‌ای دردناک ثانویه به گاز اضافی یا هوای بلعیده شده است. این تئوری به واسطه افزایش سطح H2 در بازدم شیرخواران دچار کولیک تقویت شده است. با این وجود، مکمل‌های لاکتاز در این زمینه چندان موثر واقع نشده‌اند (۳۲).
براین اساس برخی محققان پیشنهاد کرده‌اند که این وضعیت ممکن است ناشی از دیسبیوزیس (dysbiosis) ثانویه به اختلال یا عدم بلوغ عملکرد سیستم ایمنی یا سد مخاطی باشد که منجر به التهاب کولون و اختلال حرکتی می‌گردد منجر می‌شود (۱۶, ۳۳-۳۷).
برخی بررسی‌ها نشان دهنده افزایش غیرطبیعی سطوح کالپروتکتین (calprotectin) مدفوع بوده‌اند که نشانه‌ای از التهاب و به هم ریختگی میکروبیوتا (microbiota) روده‌ای با کلونیزاسیون بیش از اندازه کلستریدیوم دیفیسیل، کلی فرم‌ها، کلبسیلا و لاکتوباسیلوس برویس در بیماران دچار کولیک شیرخوارگی است (۳۸).
براین اساس می‌توان دستکاری میکروبیوتای روده‌ای را به عنوان روشی درمانی در بیماران دچار کولیک شیرخوارگی پیشنهاد کرد که استفاده از پروبیوتیک‌ها از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

جمله این دستکاری‌هاست (۱۸, ۳۹, ۴۰).
پیشنهاد شده که استفاده از ترکیبی پروبیوتیک‌ها ممکن است نسبت به یک نوع خاص تاثیرگذارتر باشد، هرچند بایستی باید مدنظر داشت که در برخی موارد، تاثیرات بازدارنده برخی گونه‌ها ممکن است کارایی کلی ترکیب را به شدت کاهش دهد (۴۱).
Moro و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود نشان دادند که استفاده از شیرخشک حاوی galacto و fructooligosacharide می‌تواند به طور موثری مدت گریه را در کودکان دچار کولیک شیرخوارگی کاهش دهد. بر این اساس، این محققان نتیجه‌گیری کردند که پروبیوتیک‌ها بر سیستم ایمنی نه تنها از طریق میکروبیوتای روده‌ای بلکه از طریق تعامل مستقیم با سلول‌های ایمنی تاثیرگذارند (۴۲).
Partty و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود نشان دادند که تجویز زودهنگام پروبیوتیک‌ها (۲ ماه اول زندگی) می‌تواند شدت و میزان گریه را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد. براین اساس نتیجه‌گیری شد که کلونیزاسیون تاخیری توسط B. infantis همراه با افزایش خطر تحریک پذیری در نوزادان پره ترم است (۴۳).
از آنجایی که B. infantis یکی از هفت پروبیوتیک به کار رفته در ترکیب مورد استفاده ما بوده است، این پیشنهاد توسط یافته‌های ما مورد حمایت قرار می‌گیرد.
حساسیت بیش از حد نسبت به غذا یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی دیگر در زمینه کولیک شیرخوارگی است. به عنوان مثال نشان داده شده که شیوع کولیک شیرخوارگی در خانواده‌های با سابقه آتوپی بیشتر است (۱۹).
از آنجایی که روده نقش مرکزی در تکامل تحمل سیستم ایمنی ایفاء می‌کند، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهابی توسط سینبیوتیک‌ها می‌تواند در کاهش علایم کولیک شیرخوارگی موثر باشد (۴۴, ۴۵).

یکی از پارامترهایی که در مطالعه ما بررسی شد، تغییرات وزن شیرخوار است. ما در هر دو گروه از بیماران افزایش وزن را در انتهای مداخله مشاهده کردیم. با این حال، در برخی مطالعه‌های دیگر نشان داده‌شده که سینبیوتیک‌ها در کودکان دچار کولیک شیرخوارگی تاثیر معناداری بر افزایش وزن بیمار ندارد (۳۱, ۳۲).
یک یافته منحصربفرد در مطالعه ما تاثیر بهتر پروتکسین در کاهش نیاز به قطره ضدنفخ بوده است. هرچند ما در این مطالعه مقرون به صرفه بودن درمان با پروتکسین را در مقایسه با درمان استاندارد به طور مستقیم بررسی نکردیم، ولی این کاهش نیاز به داروی ضدنفخ به همراه کاهش دفعات مراجعه به پزشک متخصص و اورژانس می تواند به طور غیرمستقیم بر این امر دلالت کند. در همین راستا در بررسی Indrio و همکاران (۲۰۱۴) تاثیر درمان با Lactobacillus reuteri DSM ۱۷۹۳۸ به مدت سه ماه بر علایم کولیک شیرخوارگی بررسی شد. براین اساس ۵۸۹ شیرخوار به مدت ۹۰ روز این پروبیوتیک یا دارونما دریافت کردند. درنهایت نتیجه‌گیری شد که این پروبیوتیک شدت و دفعات علایم کولیک را به طور معناداری کاهش داده است. به علاوه در ارزیابی این هزینه‌ها استفاده از این پروبیوتیک مقرون به صرفه گزارش شد (۴۶).
درنهایت بایستی باید متذکر شد که هرچند مطالعه فعلی از نظر بررسی تاثیر پروتکسین بر کولیک شیرخوارگی یکی از معدود مطالعه‌های موجود است و در ضمن، مقایسه مستقیم با یک درمان رایج به جای دارونما دید بالینی بهتری را فراهم کرده است، هنوز جهت برای رسیدن به نتایج قطعی تر نیازمند انجام مطالعه‌های بزرگتر بیشتر و با مدت پیگیری طولانی‌تری هستیم. عدم بررسی میکروب‌های مدفوع قبل و پس از درمان نیز یکی از محدودیت‌های مطالعه فعلی است که باید در مطالعه‌های آتی مدنظر قرار گیرد.

منابع:

۱. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Jr., Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. Pediatrics. 1954;14(5):421-35.
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. Archives of disease in childhood. 2001;84(5):398-403.
3. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, Gallagher S, Oberklaid F. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. Pediatrics. 2006;117(3):836-42.
4. Morris S, James-Roberts IS, Sleep J, Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing crying and sleeping problems. Archives of disease in childhood. 2001;84(1):15-9.
5. McMahon C, Barnett B, Kowalenko N, Tennant C, Don N. Postnatal depression, anxiety and unsettled infant behaviour. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2001;35(5):581-8.
6. Smart J, Hiscock H. Early infant crying and sleeping problems: a pilot study of impact on parental well-being and parent-endorsed strategies for management. Journal of paediatrics and child health. 2007;43(4):284-90.
7. Lee C, Barr RG, Catherine N, Wicks A. Age-related incidence of publicly reported shaken baby syndrome cases: is crying a trigger for shaking? Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP. 2007;28(4):288-93.
8. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. Acta Paediatr Suppl. 2005;94(449):129-32.
9. Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. Pediatrics. 2002;109(6):1054-60.
10. Partty A, Kalliomaki M, Endo A, Salminen S, Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. PloS one. 2012;7(3):e32495.
11. Cohen-Silver J, Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. Clinical pediatrics.2009, 48(1), 7-14
12. Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of treatments for infant colic. Pediatrics. 2001;108(4):1047-8.
13. Penna FJ, Peret LA, Vieira LQ, Nicoli JR. Probiotics and mucosal barrier in children. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2008;11(5):640-4.
14. Mentula S, Tuure T, Koskenala R, Korpela R, Könönen E. Microbial composition and fecal fermentation end products from colicky infants – a probiotic supplementation pilot. Microbial Ecology in Health and Disease. 2008;20(1):37-47.
15. 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.
16. Ma X, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Bienenstock J, Kunze W. Lactobacillus reuteri ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2009;296(4): 868-75.
17. 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): 124-30.
18. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(2):261-7.
19. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2010;126(3):e526-33.
20. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. BMC pediatrics. 2013;13:186.
21. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of pediatrics. 2013;162(2):257-62.
22. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. The Journal of pediatrics. 2015;166(1):74-8.
23. 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.
24. Ben XM, Li J, Feng ZT, Shi SY, Lu YD, Chen R, et al. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal Bifidobacteria and Lactobacilli. World journal of gastroenterology. 2008;14(42):6564-8.
25. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. Nutrition journal. 2012;11:81.
26. Roos S, Dicksved J, Tarasco V, Locatelli E, Ricceri F, Grandin U, et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri DSM 17938. PloS one. 2013;8(2):e56710.
27. Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. JAMA pediatrics. 2013;167(12):1150-7.
28. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. Bmj. 2014;348:g2107.
29. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? BMC pediatrics. 2012;12:147.
30. Heydarian F, Kianifar HR, Ahanchian H, Khakshure A, Seyedi J, Moshirian D. A comparison between traditional yogurt and probiotic yogurt in non-inflammatory acute gastroenteritis. Saudi medical journal. 2010;31(3):280-3.
31. Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, Jafari S, Noorbakhsh Z, Khakshour A, et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. Journal of paediatrics and child health. 2014;50(10):801-5.
32. Savino F. Focus on infantile colic. Acta paediatrica. 2007;96(9):1259-64.
33. Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, De Greef E, Peeters S, Casteels A, Mahler T, et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. Jornal de pediatria. 2011;87(4):292-300.
34. Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. Acta biochimica Polonica. 2005;52(3):665-71.
35. Kunze WA, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Ma X, Forsythe P, et al. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. Journal of cellular and molecular medicine. 2009;13(8B):2261-70.
36. Wang B, Mao YK, Diorio C, Wang L, Huizinga JD, Bienenstock J, et al. Lactobacillus reuteri ingestion and IK(Ca) channel blockade have similar effects on rat colon motility and myenteric neurones. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2010;22(1):98-107, e33.
37. Eberl G, Lochner M. The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota. Mucosal immunology. 2009;2(6):478-85.
38. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, Liu Y, Lucke JF, Tyson JE, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. The Journal of pediatrics. 2009;155(6):823-8
39. Savino F, Bailo E, Oggero R, Tullio V, Roana J, Carlone N, et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2005, 72(1): 72 - 75.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

40. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. Acta paediatrica. 2004;93(6):825-9.
41. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. In vitro evaluation of single- and multi-strain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens. Anaerobe. 2012;18(4):405-13.
42. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Archives of disease in childhood. 2006;91(10):814-9.
43. Partty A, Luoto R, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of pediatrics. 2013;163(5):1272-7.
44. Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. The Journal of allergy and clinical immunology. 2013;131(6):1453-63; quiz 64.
45. Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. Iranian journal of pediatrics. 2011;21(2):225-30.
46. 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 pediatrics. 2014;168(3):228-33.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]