

Infantile colic: from basics to treatment

Haleh Masoodi¹, Siavash Rahimi², Golvash Tavakolian³, Sara Ahmadi Badi⁴, Shahrbanoo Keshavarz Azizi raftar⁵, Seyed Davar Siadat^{6,7}

¹ Assistant Professor in Pediatrics, Department of Pediatrics, Imam Sajjad Hospital, Ramsar Pardis, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

² General Practitioner, Department of Pediatrics, Imam Sajjad Hospital, Ramsar Pardis, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD of Microbiology, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁵ PhD candidate of Medical Bacteriology, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁶ Professor of Medical Microbiology, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁷ Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Infantile colic is a common condition among infants in which inability of caregivers to console their infants can lead to shaken baby syndrome, child abuse, depression and etc. Therefore it can lay a great economic burden in healthcare and social welfare systems. Even though it is highly prevalent, little agreement has been reached on the definition, pathogenesis or the optimal management strategy for infantile colic. In the past decade major leaps in understanding infantile colic has been taken by researchers. Although our understanding is greater than before, but novel treatments has yet to be introduced. The current review aims to delineate the Rome IV criteria definition, which is the latest published diagnostic criteria. Moreover, gastrointestinal, neurogenic, microbial and psychosocial factors that might contribute to the pathophysiology of infant colic are explored. Also, clinical assessment of infant with suspected colic is reviewed. Important aspect of the management of infant colic is further highlighted by this review. Management strategies, including dietary, behavioral, pharmacological and alternative interventions are also discussed.

Keywords: *Infantile colic, Microbiota, Diagnosis, Treatment.*

Cited as: Masoodi H, Rahimi S, Tavakolian G, Ahmadi Badi S, Keshavarz Azizi raftar S, Siadat SD. Infantile colic: from basics to treatment. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(1): 1-15.

Correspondence to: Haleh Masoodi

Tel: +98 9123485877

E-mail: halemamas1359@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0520-1253

Received: 7 Jul 2019; **Accepted:** 13 Jan 2020

کولیک شیرخوارگی: از پایه تا درمان

هاله مسعودی^۱، سیاوش رحیمی^۲، گلوش توکلیان^۳، سارا احمدی بادی^۴، شهربانو کشاورز عزیزی رفتار^۵،سید داور سیادت^{۶، ۷}

^۱ استادیار، متخصص بیماری‌های کودکان، دپارتمان کودکان بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

^۲ پزشک عمومی، دپارتمان کودکان بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

^۴ دکتری میکروپ شناسی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۵ دانشجوی دکتری باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۶ استاد میکروپ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۷ مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

کولیک شیرخوارگی وضعیت شایعی در شیرخواران است که عدم توانایی والدین در آرام کردن شیرخواران می‌تواند منجر به سندرم شیرخوار تکانه شده، سوء رفتار، افسردگی و عوارض دیگر شود. بنابراین این وضعیت دارای اهمیت اقتصادی سلامت و رفاه اجتماعی دارد. اگرچه این وضعیت بسیار شایع است، اتفاق نظر کمی درباره تعریف، پاتوژنز و یا مدیریت این وضعیت وجود دارد. در ده سال گذشته گام‌های بزرگی توسط پژوهشگران در فهم کولیک شیرخوارگی برداشته شده است. با وجود اینکه فهم ما از کولیک از گذشته بیشتر شده، اما هنوز درمان‌های تازه‌ای معرفی نشده‌اند. مطالعه مروری پیش رو با هدف توصیف جدیدترین معیار تشخیصی کولیک شیرخوارگی (ROME IV) و بررسی شواهد گوارشی، عصبی، میکروبی و روانی-اجتماعی در ایجاد این وضعیت می‌پردازد. همچنین ارزیابی بالینی شیرخوار مشکوک به کولیک شیرخوارگی و روش‌های درمانی آن نظیر مداخلات تغذیه‌ای، رفتاری، دارویی و طب جایگزین مورد بحث قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: کولیک شیرخوارگی، میکروبیوتا، پروبیوتیک.

مقدمه

سالم با تغذیه خوب، ماهیتی مقاوم، تسکین ناپذیر و بیش از حد معمول پیدا می‌کند، حالات شیرخوار را منتسب به کولیک یا قولنج روده می‌دانند (۲). اکثر تعاریف ارائه شده برای کولیک بر مدت زمان گریه و تاثیر آن بر مراقبین شیرخوار تاکید دارند که از معروف‌ترین آنها می‌توان به معیار وسل (Wessel's criteria) یا قانون ۳ اشاره کرد. طبق این تعریف، در صورتی که یک شیرخوار کاملاً سالم با سن بین ۲ هفته تا ۴ ماه، به مدت بیش از ۳ هفته، هر هفته حداقل سه بار دچار حملات بی‌قراری، غرغر، یا گریه به مدت بیشتر یا مساوی ۳

کلمه کولیک برگرفته از کلمه یونانی "kolikos" به معنای درد کرامپی روده است که ریشه در کلمه "کولون" دارد (۱). به طور کلی در تشخیص بالینی، وقتی گریه یک شیرخوار کاملاً

آدرس نویسنده مسئول: مازندران، شهرستان رامسر، ساختمان مرکزی پردیس رامسر دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دکتر هاله مسعودی (email: : halemas1359@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-0520-1253

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۴/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۰/۲۳

هستند (۱۰). همچنین اختلالات خواب و حملات قشقرق در سنین پس از شیرخوارگی بیش از سایر کودکان گزارش شده است (۱۱). بیش فعالی و کاهش ضریب هوشی در سنین پیش دبستانی نیز مواردی است که برخی مطالعات گزارش کرده‌اند (۱۲). کولیک شیرخوارگی همچنین با آسم یا بیماری‌های اتوپیک دوران کودکی نیز در برخی مطالعات مرتبط بوده است (۱۳).

اگر چه بیش از نیم قرن، محققین تلاش کردند تا ارتباط این پدیده با اختلالات روده در دوران شیرخوارگی را مشخص کنند، هیچگونه ارتباط معنی‌داری در این زمینه یافت نشد و تنها طی ۱۰ سال گذشته بود که محققین طی مطالعاتی موفق شدند تا بین میکروبیوم روده، التهاب، و محور مغزی-روده‌ای و پدیده کولیک ارتباطات معنی‌داری کشف کنند (۴). همین طور بر اساس سبب شناسی‌های مشخص شده، راهکارهای درمانی جدیدی برای تسکین گریه و بهبود حالات شیرخواران مورد بررسی قرار گرفتند که با توجه به اهمیت تشخیص و درمان این پدیده، در این مقاله مروری یک به یک مورد بحث قرار خواهند گرفت.

مکانیسم‌های مطرح شده در ایجاد علایم

در جدول ۲ مکانیسم‌های مطرح شده در ایجاد کولیک شیرخوارگی ذکر شده‌اند.

میکروبیوم

صرف نظر از اتیولوژی نامشخص و چندعاملی کولیک نوزادان، بسیاری از مطالعات ارتباط بین تغییر فلور روده را با کولیک نوزادان نشان داده‌اند. این تاثیر از طریق مسیر سیگنالینگ اختصاصی روده - مغز و اثر متقابل بر فعالیت‌های دستگاه گوارش، هم در زمان بیماری و هم بهبود، اتفاق می‌افتد (۱۴). میکروبیوم روده جنین در دوران رحمی کاملاً متأثر از

ساعت در روز شود، شیرخوار مزبور مبتلا به کولیک شناخته می‌شود (۳). با توجه به طولانی بودن مدت ۳ هفته برای تشخیص، متکی بودن این معیار به حافظه والدین، و اشاره صرف به مدت زمان گریه بدون توجه به ماهیت آن، معیار وسل به خصوص برای مقاصد تحقیقاتی بارها و بارها مورد بحث و تجدید نظر قرار گرفت (۴). آخرین معیار ارایه شده برای تعریف و تشخیص کولیک، معیار ROME IV است که معیارهای تشخیصی کولیک را برای مقاصد بالینی و تحقیقاتی به طور جداگانه به این شکل ارایه می‌کند (جدول ۱) (۵).

طبق یک بررسی سیستماتیک که در سال ۲۰۱۵ انجام گرفت، شیوع کولیک نوزادان بین ۳ تا ۷۳ درصد متغیر بود و به طور کلی حدود ۲۰ درصد گزارش شد (۶). در ایران نیز شیوع کولیک بر اساس معیار وسل ۲۰ درصد گزارش شده است (۷). با اینکه ماهیت کولیک خوش خیم و خودمحدود است و شیرخواران مبتلا از هر لحاظ کاملاً سلامت بوده و تغذیه مناسبی دارند، این وضعیت عامل ایجاد اضطراب و خستگی شدید خانواده‌ها در ماه‌های اول تولد است. لذا تشخیص و درمان آن همواره حایز اهمیت است (۴). برخی از مقالات نشان داده‌اند که کولیک شیرخوارگی عامل ایجاد افسردگی مادران تا میزان دو برابر حد طبیعی است و در عوض مادران مبتلا به افسردگی نیز ریسک بیشتری برای داشتن بچه‌های مبتلا به کولیک دارند (۸).

مطالعات نشان داده اند که گریه کردن نوزادان مبتلا به کولیک همچنین می‌تواند باعث خاتمه زودرس شیردهی، تغذیه بیش از حد نوزاد، روابط ضعیف والدین و فرزند و حتی کودک آزاری شود (۹).

از جمله تاثیرات دیررس کولیک شیرخوارگی می‌توان به آثار رفتاری آن اشاره کرد. به طور مثال محققین نشان داده‌اند که کودکان ۴ ساله‌ای که تا ۳ ماهگی دچار کولیک بوده‌اند، نسبت به سایر کودکان هم سن خود به لحاظ عاطفی آسیب پذیرتر

جدول ۱. تشخیص کولیک شیرخوارگی بر اساس معیار ROME IV (۵)

تشخیص کولیک برای مقاصد بالینی باید شامل تمام معیارهای زیر باشد

سن کمتر از ۵ ماه در شروع و پایان علایم

دوره های طولانی و مکرر گریه، غرغر، یا تحریک پذیری بدون دلیل مشخص که قابل پیشگیری یا تسکین توسط والدین نیست

عدم وجود هرگونه شواهد تب، بیماری، یا FTT*

تشخیص کولیک برای مقاصد تحقیقاتی باید شامل تمام معیارهای زیر باشد

تمامی موارد فوق

گزارش بیشتر یا مساوی ۳ ساعت گریه یا غرغر طی روز به مدت بیشتر یا مساوی ۳ روز طی یک هفته توسط والدین بصورت شفاهی

گزارش بیشتر یا مساوی ۳ ساعت گریه یا غرغر طی روز بر اساس یادداشت کتبی ۲۴ ساعته استانداردسازی شده

* Failure to thrive

کولیک داشته‌اند (۲۱). بین پروتئوباکترها شیوع اشریشیا کولی و کلبسیلا در مدفوع شیرخواران مبتلا به کولیک بیش از سایر شیرخواران است که با توجه به پاتوژنیسیته این باکتری‌ها، افزایش حضور آنها در روده کولیکی‌ها می‌تواند عامل دردهای روده و گریه بیش از اندازه شیرخواران باشد (۲۲). دلایل مختلفی برای توجیه این ارتباط معکوس گفته شده که از جمله آنها تاثیر مثبت لاکتوباسیل‌ها بر لومن روده، عملکرد اپی تلیال، و حرکات لوله گوارش است. همین‌طور به نظر می‌رسد که بیفیدوباکتری‌ها و لاکتوباسیل‌ها باعث تقویت عملکرد سیستم ایمنی روده شیرخواران می‌شوند. علاوه بر اینکه احتمالا تاثیرات آنتاگونیستی بر باکتری‌های تولید کننده گاز در روده مانند اشریشیا کولی، کلبسیلا و انتروباکتر دارند (۲۳).

علاوه بر الگوی کلونیزاسیون باکتریال روده، دومین عاملی که به نظر می‌رسد می‌تواند به صورت غیرمستقیم در ایجاد کولیک شیرخوارگی نقش داشته باشد، تولید و تنظیم ترشح اسیدهای صفراوی طی ماه‌های اول تولد است. هرچند که اسیدهای صفراوی الگوی میکروبیال روده را تحت تاثیر قرار می‌دهند، اما توسط برخی از باکتری‌های روده نیز متابولیزه شده و روی عملکرد سد اپیتلیال روده تاثیر می‌گذارند (۲۴). کاهش میزان اینترالمینال اسیدهای صفراوی، با ایجاد سوء جذب چربی و سایر مواد مغذی موجب اختلال در ترکیب میکروبیوم روده و در نتیجه بروز علائم کولیک می‌شود. به نظر می‌رسد عدم تمایز برخی از قسمت‌های چرخه انتروپاتیک (نقص عملکرد ترانسپورترهای اسیدهای صفراوی و آنزیمها) (۲۵) و همچنین نارسی روده باریک به خصوص در قسمت ایلئوم به ترتیب باعث کاهش تولید و تجمع اسیدهای صفراوی در محل روده باریک شده که به تدریج طی ماه‌های اول تولد با تمایز و تکامل این قسمت‌ها، علائم کولیک نیز برطرف می‌شوند (۲۶). عامل سومی که فرض می‌شود به طور غیر مستقیم بر ایجاد علائم کولیک شیرخوارگی موثر باشد، عدم تمایز و تکامل سیستم عصبی روده است که موجب اختلال در حس و حرکت روده و همین‌طور اختلال در ترشح موکوس می‌شود (۲۵). هر دوی این موارد می‌توانند ترکیب میکروبیوم روده را تحت تاثیر قرار دهند و موجب بروز علائم کولیک شوند. همچنین نشان داده شده که اختلال تکامل سیستم عصبی گوارشی نوزادان نارس با ایجاد تاخیر در تخلیه معده، احتمالا یکی از علل ایجاد گریه و بی‌قراری ماه‌های اول تولد است (۲۷) (شکل ۱).

میکروبیوم روده مادر است که آن هم ناشی از باکتری‌های منتقل شده از دهان مادر به روده اوست. پس از تولد، با توجه به روش زایمان، میکروبیوم روده متفاوت خواهد بود، به طوری که در صورت زایمان طبیعی انتروکوک و در صورت زایمان سزارین استافیلوکوک فلور غالب خواهد بود (۱۵). مهم‌ترین مرحله تشکیل میکروبیوم روده شیرخواران پس از تولد، با شروع شیر مادر و کلونیزه شدن بیفیدوباکتری‌ها در روده اتفاق می‌افتد و طی هفته اول پس از تولد، استافیلوکوک، انتروکوک، استرپتوکوک، لاکتو باسیل، بیفیدوباکتریوم و اعضای خانواده انتروباکتریاسه نیز به جمعیت میکروبی روده اضافه می‌شوند (۱۶، ۱۷). تولید بیش از حد لاکتات و هیدروژن در اثر مصرف لاکتات می‌تواند دلیل ایجاد علائمی نظیر نفخ یا کرامپ‌های شکمی این دوران از زندگی شیرخواران باشد (۱۸، ۱۹).

جدول ۲. سبب شناسی کولیک شیرخوارگی

برهم خوردن تعادل میکروبیوم روده
اضطراب و نگرانی خانواده
حساسیت به شیر گاو
التهاب روده
تغذیه با شیر خشک
ریفلاکس گاسترواسوفازیال
افزایش موتیلین و سرتونین
اختلال در فرایند درک درد
عدم تحمل لاکتوز
افزایش گاز روده

تجمع باکتری‌های احیا کننده سولفور مثل *Desulfovibrio Piger* با مصرف هیدروژن تولید شده توسط باکتری‌های فوق و ایجاد سولفور باعث ایجاد دردهای کولونیک و احساس ناراحتی شکم در این دوران می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که در جمعیت شیرخواران مبتلا به کولیک، باکتری‌های تولید کننده سولفور بیشتر از سایر شیرخواران است و شاید همین مساله، توجیه خوبی برای علت نفخ و دردهای کولیکی این دوران از زندگی شیرخواران باشد (۲۰). محققین نشان داده‌اند که وجود میکروارگانسیم‌های خاصی از جمله پروتئوباکتری‌ها در روده شیرخواران موجب افزایش گریه طی ۳-۴ ماه اول زندگی می‌شود. از طرف دیگر، کاهش برخی میکروارگانسیم‌ها مثل باکترئوید، اکتینوباکتریا و فرمیکوت‌ها رابطه عکس با علائم

روش تغذیه

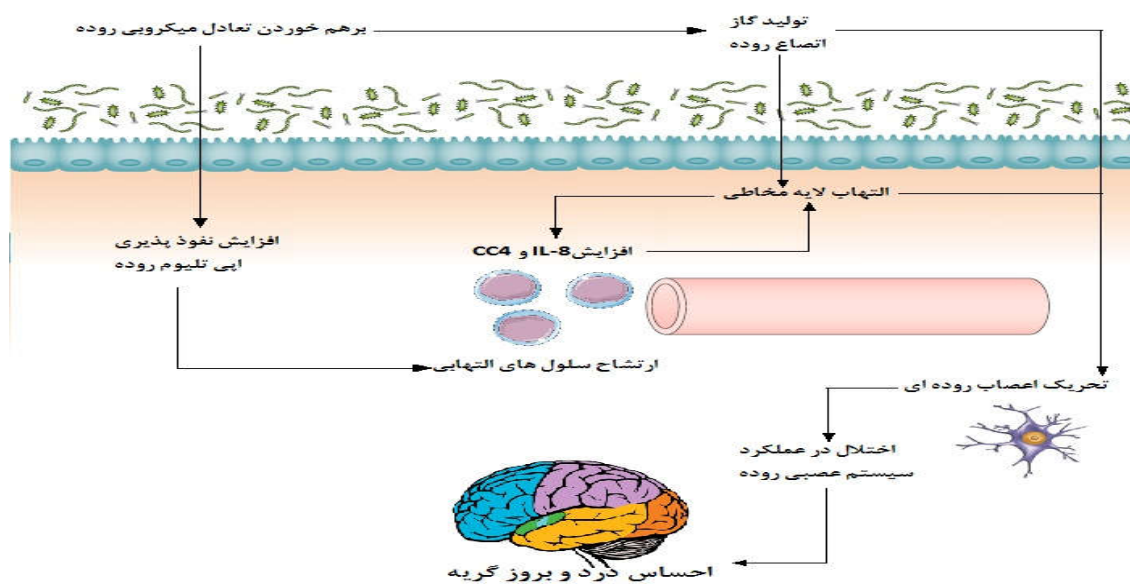
التهاب

در رابطه با نوع تغذیه شیرخوار، از طریق شیر مادر یا شیر خشک، مطالعات نتایج کاملاً متفاوتی داشته‌اند. برخی از مطالعات نوع تغذیه را کاملاً بی‌تأثیر دانسته‌اند (۲۸)، در حالی که برخی دیگر شیوع کولیک در شیرخواران شیرمادرخوار را به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از شیر خشک خوارها گزارش کرده‌اند (۲۹). دلایل مختلفی برای توجیه علت چنین ارتباطی مطرح شده است که از جمله آنها می‌توان به وجود برخی از ایگوساکاریدهای موجود در شیر مادر (Human milk oligosaccharide, HMO)، مانند گالاکتو ایگوساکارید اشاره کرد که به عنوان پره‌بیوتیک باعث رشد و افزایش تعداد بیفیدوباکتری‌ها می‌شوند که احتمال نقش موثر آنها در کاهش میزان علائم کولیک پیش‌تر توضیح داده شد (۳۰، ۳۱). همچنین شیر مادر حاوی IgA ترشچی، و ترکیبات ضد میکروبی مثل لاکتوفرین، و لیزوزیم است که وجود هر کدام از آنها بر انتخاب نوع باکتری‌های کلونیزه در کولون تأثیرگذارند (۳۲). به طور مثال طبق گزارش برخی از مطالعات، جمعیت بیفیدوباکتری‌ها به خصوص گونه اینفانتیس ارتباط معنی‌داری با میزان IgA ترشچی داشته و از طرف دیگر خود این باکتری هم خاصیت ضد التهابی دارد (۳۳). به طور کلی نمونه‌های مدفوع شیرخواران شیر مادرخوار نسبت به شیر خشک خوار پیچیدگی کمتری دارند، حاوی ارگانیزم‌های بی‌هوازی بیشتری هستند و طی سال اول زندگی دستخوش تغییرات بیشتری می‌شوند (۳۴).

از دیگر مکانیسم‌های مطرح در ایجاد کولیک می‌توان به التهاب روده اشاره کرد. افزایش سطح کالپروتکتین مدفوع که بیومارکر و نشانگر التهاب روده است، با تنوع میکروبیوتای روده رابطه عکس دارد. باکتری‌های گرم منفی مثل اشیشیا کولی و باکتریوید به علت داشتن لیپو پلی ساکارید درغشای خارجی خود، از طریق فعال کردن مسیر Toll Like Receptor (TLRs) ها با عت القاء سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی، ایجاد التهاب روده و در نهایت ایجاد علائم کولیک می‌شوند (۱۴، ۳۵). به هر حال اینکه التهاب، نتیجه اختلال میکروبیوم روده است یا برعکس، تغییر الگوی میکروبیوم روده نتیجه التهاب، مبحثی است که امروزه همچنان مورد ظن و گمان است (۲۲).

عوامل روانی-اجتماعی

این احتمال که آیا اضطراب خانواده و انتقال اضطراب و نگرانی از مادر به شیرخوار می‌تواند عامل ایجاد کولیک در شیرخوار باشد، توسط محققین مورد بحث و بررسی است (۳۶). نظریات متناقضی بین اضطراب مادر و کولیک شیرخوارگی وجود دارد، به طوری که در برخی مطالعات احتمال بروز کولیک در شیرخوار یک مادر مضطرب نزدیک به دو برابر سایر مادران گزارش شده است. حال آنکه برخی دیگر از مطالعات هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین وضعیت روانی خانواده و کولیک شیرخوارگی مطرح نکرده‌اند (۳۷، ۳۸). اما آنچه تا امروز از



شکل ۱. مکانیسم ایجاد کولیک توسط میکروبیوتای روده شیرخوار

یکی از مطالعات اکثر مبتلایان به کولیک در آن مطالعه مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفازیال بودند (۴۳) و این در حالی است که در مطالعات دیگری ارتباط معنی‌داری بین ریفلاکس و کولیک دیده نشده است. نتایج این مطالعات حاکی از آن است که درمان با داروی آنتی ریفلاکس تأثیری بیشتر از پلاسبو بر میزان گریه شیرخواران مبتلا به کولیک ندارد (۴۴). به طور کلی به نظر می‌رسد که برقراری ارتباط علت و معلول بین این دو پدیده هنوز از قدرت چندانی برخوردار نیست (۴۵).

هورمون‌های روده

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که شیرخواران مبتلا به کولیک نسبت به سایر شیرخواران سطوح بالاتری از موتیلین و هورمون‌های تنظیم کننده اشتها دارند. این دو هورمون بر تخلیه معده و پرستالتیسم روده موثر هستند و باعث افزایش پرستالتیسم و احساس درد در روده می‌شوند (۴۶). همچنین سطوح بالاتر سروتونین در بدن شیرخواران مبتلا به کولیک نسبت به غیر کولیکی‌ها گزارش شده است که این هورمون نیز با تأثیر بر حرکات دستگاه گوارش می‌تواند باعث ایجاد احساس درد در لوله گوارش شود (۴۷). این نتایج در مجموع این فرضیه را مطرح می‌سازند که افزایش سطح هورمون‌های موثر بر حرکات لوله گوارش می‌تواند در ایجاد علائم کولیک نقش داشته باشد.

عوامل موثر بر تکوین لوله عصبی

ماهیت غیر قابل کنترل گریه در کولیک، این فرضیه را مطرح می‌کند که شاید فرآیند درک احساس درد در شیرخواران کولیکی با سایر شیرخواران متفاوت باشد. در واقع، آستانه ایجاد گریه در کولیک پایین‌تر از سایر شیرخواران است. طی مطالعات عصبی-رفتاری، نسبت به سایر شیرخواران پاسخ کمتری به روش‌های کنترل گریه و آرامبخشی در این بیماران دیده می‌شود (۴۸).

ارزیابی

برای بررسی علت گریه شیرخواران، نیاز به شرح حال و معاینه کامل شیرخوار است. اخذ شرح حال و انجام یک معاینه کامل برای والدین شیرخوار دلگرم کننده است و باعث اطمینان خاطر آنان می‌شود (۴۹). یک شرح حال کامل باید شامل شرح حال تغذیه، خواب، الگوی دفع مدفوع و ادرار در شیرخوار باشد. همچنین اخذ شرح حال کامل از وقایع پره ناتال و پری ناتال شیرخواران و شرح حال وجود مسایل روانی-اجتماعی با توجه خاص به نوع ارتباط بین مادر و شیرخوار در مراجعه

بررسی مقالات به نظر می‌رسد، حاکی از وجود ارتباط معنی‌دار بین حالات روانی و سطح اضطراب خانواده‌ها و بروز و شدت علائم کولیک شیرخوارگی است. نکته قابل توجه آن است که از آنجا که هم کولیک شیرخوارگی و هم استرس خانواده بر درک و دیدگاه والدین از میزان گریه شیرخوار تأثیرگذار است، وجود رابطه علت و معلول بین این دو پدیده همچنان مورد بحث است (۴).

عوامل گوارشی

غیر از دیس بیوز میکروبیال روده و عوامل مرتبط به آن، عوامل گوارشی دیگری نیز در پیدایش علائم کولیک توسط مطالعات مطرح شده‌اند:

واکنش‌های آلرژیک

پروتئین شیر گاو یکی از نخستین مواد غذایی است که دستگاه گوارش پس از تولد در مواجهه با آن قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد آلرژی به پروتئین شیر گاو، یکی از مکانیسم‌های ایجاد کولیک در شیرخواران باشد (۳۹). عدم تحمل پروتئین شیر گاو در یک مطالعه مروری سیستماتیک به عنوان یکی از عوامل ایجاد کولیک مطرح شده است. نتایج حاصل از این مطالعه مروری گویای آن است که در شیرخواران شیرمادرخوار، رعایت رژیم غذایی هیپوآلرژنیک توسط مادر و در شیرخواران شیرخشک خوار مصرف شیر خشک هیدرولیزه باعث کاهش علائم کولیک می‌شود (۴۰). با این وجود، مطالعه دیگری نیز انجام شده است که در آن هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین علائم کولیک و عدم تحمل پروتئین شیر گاو مطرح نشده است (۴۱).

عدم تحمل لاکتوز

نقص آنزیمی لاکتاز و سوء جذب ناشی از آن، یکی دیگر از مکانیسم‌های مطرح شده در ایجاد کولیک شیرخوارگی است؛ این مساله با تولید بیشتر گاز هیدروژن بازدمی پس از مصرف لاکتوز در شیرخواران مبتلا به کولیک نسبت به سایر شیرخواران و بهبود علائم کولیک پس از دریافت مکمل حاوی آنزیم لاکتاز همراه بوده است (۴۲). این نکته که زمان برطرف شدن علائم کولیک با زمان رفع این نقص آنزیمی همپوشانی دارد، بیشتر بر وجود چنین ارتباطی صحه می‌گذارد، هرچند هنوز شواهد کافی برای بیان چنین ارتباطی در دسترس نیست.

ریفلاکس گاستروازوفازیال

نتایج مطالعات مختلف در مورد ارتباط ریفلاکس با کولیک شیرخوارگی کاملاً متفاوت است، به طوری که طبق گزارش

آتویی یا میگرن لازم است بررسی‌های بیشتری روی شیرخوار انجام شود. داروهای مصرف شده توسط مادر باید به دقت بررسی شوند، چرا که برخی داروها باعث ایجاد آژیتاسیون و گریه بیش از حد در شیرخواران می‌شوند. اضطراب بیش از حد والدین، یکی دیگر از علل گریه بیش از حد در شیرخواران است که با کشف و رفع آن می‌توان مشکل شیرخوار و خانواده وی را تا حد زیادی برطرف کرد. همچنین گریه زیاد در شیرخوار مادران دچار افسردگی پس از زایمان نیز دیده می‌شود که با رفع افسردگی مادر، مشکل گریه بیش از حد شیرخوار هم تا حدود زیادی مرتفع خواهد شد (۲).

درمان

مداخلات درمانی که در مطالعات بررسی شده‌اند، در جدول ۳ ذکر شده‌اند.

جدول ۳. استراتژی‌های درمانی در کولیک شیرخوارگی

مداخلات تغذیه‌ای

شیرمادرخواران

محدودیت لاکتوز

رژیم هایپوالرژینیک

شیرخشک خواران

شیر هیدرولیز شده

جایگزینی شیر گاو

پروبیوتیک: L.reuteri

آموزش به والدین

فنداق کردن

ماساژ شیرخوار

در آغوش گرفتن

داروهای گیاهی

طب سوزنی

استئوپاتی

طب انعکاسی

مداخلات تغذیه‌ای

شیرمادرخواران

این مساله که آیا پروتئین شیر گاو مترشحه در شیر مادر می‌تواند منجر به علائم کولیک شیرخوارگی شود، مساله‌ای است که همچنان مورد ظن و تردید باقی مانده است (۴۴). برخی مطالعات، رفع علائم کولیک شیرخوارگی را در شیرخوارانی که مادرانشان تحت رژیم محدودیت لاکتوز قرار گرفته‌اند و شروع مجدد علائم را با ترک رژیم، گزارش کرده‌اند (۴۰). در مقابل، در مطالعات دیگری هیچگونه ارتباط معنی

کنندگان ضروری است. علاوه بر موارد فوق، در معاینه بالینی این شیرخواران، دقت به وزن گیری مناسب، وضعیت هیدراتاسیون و چربی زیر پوستی لازم است (۵۰). کلیه بیماری‌های زمینه‌ای باید بررسی شده و در صورت شک به وجود هریک از آنها، آزمایشات بیشتری از شیرخواران به عمل آید. تشخیص‌های افتراقی زیادی برای کولیک شیرخوارگی مطرح شده است که تنها در صورت کنار گذاشتن همه این تشخیص‌ها می‌توان تشخیص کولیک را برای شیرخوار مطرح کرد. به طور کلی در شیرخواری که با شکایت گریه بدون توجیه مراجعه می‌کند، رد برخی تشخیص‌های مهم ضروری است. به عنوان مثال، در صورت وجود اسهال متناوب یا انفجاری لازم است بررسی‌های تشخیصی لازم جهت کنار گذاشتن تشخیص هیرشپرونک انجام شود. اگر پزشک در معاینه شیرخوار با علائم کولیک متوجه وجود تورم در ناحیه اسکروتال یا اینگوینال شود، لازم است تشخیص هرنی اینکارسره یا تورشن بیضه مد نظر قرار گیرد. همچنین در صورت ملاحظه تندرین در لمس استخوان‌های بلند، کلاویکل یا اسکالپ باید حتماً به کودک آزاری به عنوان یک تشخیص افتراقی مهم فکر کرد. در شیرخواری که در کنار علائم کولیک، دچار استفراغ‌های مداوم یا با شدت زیاد می‌شود، در نظر داشتن تشخیص‌های مهمی مانند ریفلاکس گاستروازوفازیال، یا تنگی پیلور ضروری است. به طور کلی در شیرخواری که با نشانه‌های کولیک و گریه بیش از اندازه مراجعه کرده است، معاینه از نظر وجود فیشر آنال، خراش قرنیه، احتمال وجود آلرژی به پروتئین شیر گاو، پیچش مو به دور اندام‌ها، و تغذیه ناکافی با شیر مادر یا شیر خشک، ضروری است (۵۱).

یکی از علائم خطر، دیستانسیون شکمی است که می‌تواند مطرح کننده توده شکمی، هپاتواسپلنومگالی، هیرشپرونک، مالروتاسیون روده، ولولوس، و انتروکولیت نکروزان باشد. دیگر علامت خطر تب است که می‌تواند در زمینه‌هایی مانند اوتیت، مدیای حاد، آپاندیسیت، باکتری، اندوکاردیت، مننژیت، استیومیلیت، پنومونی، سپسیس، عفونت‌های دستگاه ادراری، و عفونت‌های ویرال تنفسی همراه با علائم مشابه کولیک دیده شود. لتارژی علامت خطر دیگری است که در زمینه‌هایی مانند هیدروسفالی، مننژیت، سپسیس و هماتوم ساب دورال دیده می‌شود (۵۱). شروع علائم کولیک پس از ۴ ماهگی رد کننده تشخیص کولیک شیرخوارگی است. کاهش وزن از علائم خطر بسیار مهمی است که به هیچ وجه نباید در یک شیرخوار کولیکی دیده شود. همچنین در صورت وجود سابقه خانوادگی

داری بین محدودیت لاکتوز و رفع علائم کولیک مطرح نشده است (۵۲). همچنین نتایج برآمده از سایر مطالعات، این احتمال را مطرح می‌کند که رعایت رژیم هیپوالرژن توسط مادر، می‌تواند باعث کاهش علائم کولیک شیرخوارگی در شیرمادرخواران مبتلا به کولیک شود (۵۳). به هر حال با توجه به اینکه هنوز شواهد کافی برای موثر بودن چنین مداخلاتی در دسترس نیست و دانستن این نکته که در شرایط پر اضطراب خانواده شیرخواران کولیکی رعایت چنین رژیم‌های غذایی محدودی باعث افزایش استرس خانواده می‌شود، در حال حاضر رعایت چنین رژیمی توصیه نشده است.

شیرخشک خواران

نتایج حاصل از برخی مطالعات، نشان داده‌اند که استفاده از شیرخشک‌های تقریباً یا کاملاً هیدرولیزه بر کاهش مدت گریه شیرخواران کولیکی موثر بوده است (۵۴). به طور کلی از مجموعه نتایج حاصل از مطالعات فعلی چنین استنتاج می‌شود که استفاده از شیرخشک هیدرولیزه بر بهبود علائم کولیک شیر خوارگی موثر است (۵۵). شیرخشک‌های با پایه سویا نیز برای نوزادان مبتلا به کولیک یا آلرژی به پروتئین گاوی یک جایگزین رایج و مناسب هستند (۵۶). گرچه هنوز مشخص نیست که بهبود حاصل، صرفاً نتیجه قطع پروتئین شیر گاو است یا شروع مصرف شیر سویا، برخی از نگرانی‌های نظری در مورد شیرهای سویا وجود دارد که حاوی فیتواستروژن‌ها هستند که ساختار شیمیایی مشابه هورمون جنسی زنانه استروژن است. نگرانی‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه افزایش سطح این ماده ممکن است با هورمون‌های مردانه تداخل داشته و منجر به تاخیر در رشد جنسی مردانه شود. بنابراین به طور کلی استفاده از شیر سویا زیر سن یک سالگی توصیه نمی‌شود (۵۷).

پروبیوتیک

پروبیوتیک در تعریف، شامل میکروارگانیسم‌های زنده‌ای است که در صورت تجویز به میزان کافی، تأثیرات مثبتی بر سلامت میزبان خود می‌گذارند. از آنجا که مطالعات اخیر، نشان دهنده نقش موثر میکروبیوم روده بر پاتوژن کولیک شیرخوارگی هستند، امروزه مصرف پروبیوتیک به عنوان یک درمان بحث برانگیز و احتمالاً موثر در درمان کولیک مورد بحث و بررسی است (۵۸، ۵۹). امروزه لاکتوباسیل‌ها، به خصوص لاکتوباسیلوس روتری و بیفیدو باکتری‌ها شایع‌ترین پروبیوتیک‌های مطرح در درمان کولیک هستند (۵۸).

نتایج متاآنالیزی که اخیراً انجام شده گویای آن است که مصرف پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس روتری بر بهبود علائم

از گروه عدم مداخله بود (۶۱). مکانیسم‌های متعددی برای نحوه تأثیر پروبیوتیک‌ها در کاهش گریه شیرخواران مبتل به کولیک گزارش شده است. از جمله آنها می‌توان به کاهش التهاب روده با تعدیل رسپتورهای Toll-like و تنظیم سطح سیتوکاین‌های التهابی (۶۲، ۶۳)، بهبود سد موکوزال و عملکرد اپی تلیال روده، کاهش ترانسلوکاسیون باکتریال از لومن روده به لنف نوده‌های مزانتریک یا سایر مناطق خارج روده اشاره کرد (۶۴). علاوه بر آن، پروبیوتیک‌ها با افزایش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه باعث بهبود عملکرد اپی تلیال روده، کاهش دریافت حس درد از روده، رقابت با پاتوژن‌های کولونیک برای اتصال به سلول‌های اپی تلیال روده و کاهش دیستانسیون معده می‌شوند. علاوه بر این، برخی گونه‌های پروبیوتیک با تأثیرات باکتریسیدال خود بر باکتری‌های پاتوژن روده بر بهبود عملکرد روده تأثیر می‌گذارند (۶۵). برای مثال، لاکتوباسیلوس روتری مانع رشد گونه‌های اشرشیا کولی، کلبسیلا و انتروباکتر می‌شود که احتمال می‌رود همین مساله، علت تأثیر این باکتری بر کاهش علائم کولیک شیرخوارگی باشد (۶۶).

مداخلات رفتاری

آموزش والدین و اطمینان بخشی

با توجه به این موضوع که والدین شیرخواران کولیکی علاوه بر آنکه با مشکلاتی از جمله کمبود خواب و خستگی دست و پنجه نرم می‌کنند، همواره به علت ناتوانی در آرام کردن فرزند خود احساس شکست می‌کنند؛ لذا مدیریت و درمان کولیک شیرخوارگی، آموزش والدین، اطمینان بخشی و درک این مشکل توسط پزشک متخصص کودکان امری مهم است (۶۷). معاینه کامل شیرخوار، کنار گذاشتن تشخیص‌های افتراقی و دادن این اطمینان به والدین که تنها در ۵ درصد شیرخواران با تظاهرات کولیک علل ارگانیک یافت می‌شود، اولین قدم‌ها در

مصرف لاکتاز جهت درمان عدم تحمل لاکتوز در شیرخواران کولیکی، در یک کارآزمایی بالینی دال بر تاثیر قابل توجه آن در کاهش میزان گریه شیرخواران مبتلا به کولیک بود (۷۸)، در حالی که در دو کارآزمایی بالینی دیگر هیچ گونه پاسخ درمانی مناسبی از افزودن لاکتاز به رژیم غذایی شیرخواران دیده نشد (۷۹، ۸۰). در پایان، نتایج منتشر شده در یک مطالعه مروری حاکی از کم بودن شواهد جهت استفاده از لاکتاز جهت درمان کولیک شیرخوارگی بود (۷۳).

در مجموع، با توجه به بررسی‌هایی که تا امروز انجام شده، متناقض بودن نتایج مطالعات و کم بودن شواهد فعلا استفاده از درمان‌های دارویی جهت درمان کولیک توصیه نمی‌شود (۷۴).

طب مکمل

داروهای گیاهی

این احتمال که شاید استفاده از داروهای گیاهی حاوی رازیانه، بابونه، Gripe Water، یا به لیمو با تاثیر ضد انقباضی خود باعث کاهش علائم کولیک شیرخوارگی شوند، توسط برخی محققین مورد بررسی قرار گرفته است (۸۱). نتایج برخی از کارآزمایی‌های بالینی حاکی از تاثیرگذار بودن این درمان‌ها به عنوان درمان مکمل بر کاهش علائم کولیک است (۸۲). یک مطالعه مروری (شامل ۵ مطالعه) نیز استفاده از داروهای گیاهی به عنوان درمان مکمل برای کولیک شیرخوارگی را در درمان کولیک شیرخوارگی موثر دانسته است (۸۳). در مقابل، در یک مطالعه مروری دیگر (شامل ۵ مطالعه) هیچگونه تاثیر قابل توجهی در رابطه با استفاده از این گونه داروها گزارش نشده است (۷۴). نتایج این مطالعه حاکی از آن است که با توجه به شواهد موجود، استفاده از داروهای گیاهی هنوز استاندارسازی نشده و در حال حاضر مزایای استفاده از این گونه داروها به عوارض آنها از جمله آلودگی‌های میکروبی ارجحیتی ندارد (۸۴).

طب سوزنی

اینکه آیا طب سوزنی قادر است از طریق تاثیرات بازدارنده خود بر دردهای احشایی و سوماتیک (۸۵) و تاثیر بر سیستم عصبی اتونوم (۸۶) باعث کاهش علائم کولیک شیرخوارگی شود، احتمالی است که توسط برخی محققین مورد بررسی قرار گرفته است. دو کارآزمایی بالینی، طب سوزنی را به عنوان درمان مکمل، راه موثری برای کاهش علائم کولیک شیرخوارگی دانسته‌اند (۸۷). در مقابل، در یک مطالعه دیگر تاثیر قابل ملاحظه‌ای در ارتباط با انجام چنین درمانی دیده

درمان و مدیریت این بیماری است (۴۹). آموزش میزان طبیعی گریه به والدین و درک این نکته توسط آنها که گریه صرفا بازتابی از درد نبوده و در واقع یک راه برای برقراری ارتباط بین آنها و فرزندشان محسوب می‌شود، از ارکان مهم درمان کولیک است (۶۷). همچنین درک خستگی والدین و آرایه این توضیح به آنها که داشتن چنین احساسی کاملا طبیعی است در روند درمان بسیار مهم است. نوع و میزان غیر قابل کنترل گریه در شیرخواران کولیکی، آنها را در معرض خطراتی از جمله سندرم شیرخوار کتک خورده و سایر انواع کودک آزاری قرار می‌دهد و لذا نگاه یک پزشک به پدیده کولیک باید بیشتر یک پدیده اجتماعی- خانوادگی باشد تا یک بیماری جسمی (۶۸).

تغییرات رفتاری

در یک مطالعه مروری که تاثیر مداخلات رفتاری برای کاهش گریه نوزادان بررسی شد گزارش شد که تاثیر مداخلات رفتاری مثل قنداق کردن، تکان دادن، در آغوش گرفتن، مکیدن پستانک، سر و صدا (white noise) و تنها گذاشتن شیر خوار در کنترل گریه محدود است، اما ماساژ و استیوپاتی باعث محدود کردن و کنترل گریه می‌شود. همچنین مشخص شد که وایبراتور گهواره و قنداق کردن، در کاهش مدت زمان گریه مؤثر هستند. با این حال مدت زمان گریه ممکن است بسته به ویژگی‌هایی مانند زمان و منطقه در مطالعات مختلف متفاوت باشد و نیاز به یک ابزار جمع آوری داده استاندارد برای تعیین مدت زمان گریه نوزادان وجود دارد (۶۹).

درمان‌های دارویی

تجویز سوکروز از جمله استراتژی‌های درمانی مطرح شده با مکانیسم احتمالی آرام سازی یا برطرف کردن درد در شیرخواران مبتلا به کولیک است (۷۰). نتایج حاصل از مطالعات در این رابطه، به این شکل است که در دو کارآزمایی بالینی، کاهش گذرای میزان گریه شیرخواران با مصرف سوکروز گزارش شده است (۷۱، ۷۲)، در حالی که در دو مطالعه مروری تنها شواهد ضعیفی مبنی بر موثر بودن تجویز سوکروز مطرح شده است (۷۳، ۷۴).

در رابطه با مصرف سایمتیکون، نتایج یکی از مطالعات حاکی از تاثیر معنی‌دار آن در کاهش اپیزودهای گریه شیرخواران بود (۷۵)، در حالی که در دو مطالعه دیگر هیچگونه تاثیر معنی‌داری گزارش نشد (۷۶، ۷۷) و در یک مقاله مروری شامل ۴ مقاله، هیچگونه شواهدی مبنی بر تاثیرگذار بودن سایمتیکون در کاهش درد شیرخواران مطرح نشد (۷۴).

نشده است (۸۸) و به طور کلی در حال حاضر جهت تصمیم گیری از لحاظ تاثیرگذار بودن این روش درمانی نیاز به انجام مطالعات بیشتری است.

استیوپاتی

با توجه به اطلاعات موجود در مورد علم استیوپاتی، این گونه فرض می‌شود که این درمان می‌تواند از فشار بیومکانیکال ناشی از مولدینگ استخوانهای جمجمه یا عملکرد بد گردن که ناشی از روند تولد است کاسته و به این ترتیب باعث بهبود علائم کولیک شیرخوارگی شود. جهت بررسی این فرضیه، نتایج حاصل از ۶ مطالعه طی یک مطالعه مروری مورد بررسی و جمع بندی قرار گرفتند. محققین در این مطالعه نتوانستند هیچگونه نتیجه قاطعی در رابطه با تاثیرگذار بودن این روش بر کاهش علائم کولیک شیرخوارگی گزارش کنند (۸۹).

طب انعکاسی

مکانیسم اثر طب انعکاسی هنوز مشخص نیست ولی گفته می‌شود که احتمالا تاثیرات مثبت آن به علت افزایش خون رسانی و در نتیجه آن، افزایش احساس آرامش است (۹۰).

بحث

به طور خلاصه، کولیک شیرخوارگی پدیده‌ای شایع و اضطراب آور برای شیرخوار، والدین و نظام سلامت است که اکثرا بر اساس معیار وسل یا معیار رم ۴ تعریف می‌شود گرچه رم ۴ بیش از میزان گریه شیرخوار بر ماهیت تسکین ناپذیر گریه تاکید دارد و امروزه تعریف کولیک بیشتر بر اساس معیار رم ۴ است. تئوری‌های پاتوفیزیولوژیک بسیاری برای توجیه علت کولیک شیرخوارگی مطرح شده‌اند که از جمله آنها می‌توان به تئوری‌های تکوین عصبی، میکروبیال، علل گوارشی، علل وابسته به تغذیه، و مکانیسمهای روانی-اجتماعی اشاره کرد. گرچه با توجه به محدودیت‌های متدولوژیک، هنوز علت قاطعی برای توجیه علت آن مطرح نشده است، ولی امروزه بحث بر سر تئوری‌های میکروبی بیشتر از سایر تئوریها است. نتایج حاصل از مطالعات، نشان دهنده وجود ارتباط بین دیس بیوز میکروبیال در روده و ایجاد علائم کولیک شیرخوارگی توسط محور مغزی-روده ای-میکروبی است. محققین نشان داده‌اند که در شیرخواران مبتلا به کولیک، میزان کلونیزاسیون روده توسط باکتری‌های گرم منفی، به خصوص باکتری‌های کولی فرم از جمله اشرشیا کولی و کلبسیلا به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از شیرخواران غیرکولیکی است. این باکتری‌های کولی فرم معمولا از سوس‌های تولید کننده گاز

هستند که باعث دیستانسیون معده و دیسترس ناشی از آن می‌شوند و نکته جالب اینجاست که به نظر می‌رسد لاکتوباسیل‌ها تاثیرات محافظت کننده‌ای در مقابل این باکتری‌های کولی فرم اعمال می‌کنند. همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که گوناگونی و پایداری میکروبی در روده شیرخواران کولیکی بسیار کمتر از سایر شیرخواران است. طی سال‌های اخیر، با توجه به اینکه طی برخی از مطالعات، سطح کالپروتکتین به عنوان نشانگر التهاب در روده، در نمونه های مدفوع و سرم شیرخواران کولیکی بالاتر از حد طبیعی گزارش شده است، نقش دیسبیوز میکروبیال در ایجاد بیماری‌های التهابی بیش از پیش مد نظر قرار گرفته است، هرچند که هنوز هیچگونه اجماعی بر انواع میکروب‌هایی که توانایی ایجاد التهاب در روده دارند مطرح نشده است.

در راستای مطرح شدن وجود احتمالی ارتباط بین میکروبهای روده و التهاب در کولیک شیرخوارگی، نقش محور مغزی-روده ای-میکروبی در ایجاد علائم و نشانه‌های کولیک مد نظر محققین قرار گرفت. این محور در واقع مسیری عصبی، هومورال، ایمونولوژیک است که بین میکروبیوتای روده و مغز متصور شده است و روز به روز پایه‌های مفهومی آن گسترده‌تر می‌شود. ارتباط بین میکروبیوتای روده، التهاب و محور مغزی-روده‌ای-میکروبی، مفهومی شگفت انگیز و باورنکردنی است که امروزه برای اثبات آن هنوز شواهد اندکی در دسترس است و در این زمینه همچنان نیاز به تحقیقات و مطالعات بیشتری است.

جهت تشخیص کولیک شیرخوارگی طبق آنچه گفته شده است، در صورتی که در معاینه شیرخوار هیچگونه علامت خطر یا نکته مشکوکی یافت نشود، می‌توان علائم و نشانه‌های شیرخوار را منتسب به کولیک دانست و در این صورت گام اول برای درمان شیرخوار، اطمینان بخشی و ارائه توضیحات لازم به والدین است. در هر صورت، حمایت از والدین شیرخوار طی این دوران پر اضطراب و خسته کننده مهم‌ترین اقدام درمانی در سیر درمان کولیک شیرخوارگی است. لاکتوبایلوس روتری (strain DSM)، به گزارش بسیاری از مطالعات، نه تنها باعث بهبود علائم و نشانه‌های کولیک در شیرخواران شیر مادرخوار شده است، بلکه هیچ گونه عارضه جانبی هم از مصرف آن گزارش نشده است. بنابراین به نظر می‌رسد مصرف این پروبیوتیک به عنوان یک گزینه درمانی برای درمان کولیک شیرخوارگی در شیرخواران شیرمادرخوار راه مناسبی برای کمک به بهبود علائم و نشانه‌های کولیک شیرخوارگی در آنها باشد (۹۱). ۴ مکانیسم برای توجیه تاثیرات محافظتی

شیر سویا در درمان کولیک شیرخوارگی پیشنهاد نمی‌شود (۹۵). در ارتباط با استفاده از درمان‌های فیزیکی در کنترل علائم کولیک، با توجه به کمبود شواهد موجود فعلاً توصیه خاصی ارائه نشده است (۸۹). همین‌طور جهت اظهار نظر در مورد تاثیر استفاده از داروهای گیاهی (۹۶)، مصرف سوکروز (۹۷) یا قنداق (۹۸) در درمان کولیک شیرخوارگی نیز با توجه به کمبود شواهد موجود، نیاز به انجام مطالعات بیشتری است. هنوز مسائل حل نشده و سوالات بسیاری در زمینه کولیک شیرخوارگی مطرح است که از جمله آنها می‌توان به مواردی مثل بررسی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ساز، به خصوص نقش میکروبیوم روده در ایجاد کولیک، و نحوه ارائه بهتر خدمات به خانواده‌های شیرخواران کولیکی اشاره کرد. برای پاسخ به این سوالات نیاز به ایجاد روش‌های عینی (objective) بیشتر برای بررسی گریه شیرخوار و علائم رفتاری همراه آن است. انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر و با کیفیت‌تر قطعاً می‌تواند در ایجاد راهکارها و استراتژی‌های درمانی موثرتر در این زمینه راهگشا باشد. در حال حاضر نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با گونه‌های پروبیوتیک برای افزایش اطلاعات در زمینه ارتباط متابولیسم و کولیک شیرخوارگی و ایجاد راهکارهای درمانی مناسب برای درمان این پدیده خوش‌خیم ولی اضطراب‌آور است. در واقع هنوز در ابتدای مسیر طولانی درک مفاهیمی چون دیس بیوز و ریبوز میکروبیال روده در پیشگیری و درمان کولیک شیرخوارگی هستیم و امید است که با انجام تحقیقات بیشتر، بتوانیم راهی مناسب جهت پیشگیری یا رفع این مشکل فراهم آوریم.

پروبیوتیک‌ها مطرح شده است که از جمله آنها می‌توان به تاثیرات آنتاگونیستی آنها بر پاتوژن‌های روده، تنظیم و تعدیل سیستم ایمنی میزبان، رقابت با پاتوژن‌ها برای چسبیدن به محل‌های اتصال در روده و مصرف مواد مغذی، و ممانعت از تولید یا عملکرد توکسین‌های باکتریها است.

با وجود اینکه از سایمتیکون به طور شایعی برای درمان کولیک شیرخوارگی استفاده می‌شود، مطالعات نشان داده‌اند که تاثیر آن بر کاهش علائم کولیک بیش از تاثیر پلاسبو نیست. لازم به ذکر است که مصرف دی سیکلومین گرچه باعث کاهش علائم کولیک می‌شود، با توجه به احتمال ایجاد آریتمی توسط این دارو مصرف آن در شیرخواران با سن کمتر از ۶ ماه کنترااندیکه است (۹۲). در رابطه با مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون برای کاهش علائم کولیک، نتایج مطالعات مختلف حاکی از بی‌تاثیر بودن این دارو هستند (۹۳). به نظر می‌رسد رعایت رژیم هیپوالرژن توسط مادر در شیرمادرخواران در رفع علائم کولیک موثر است. بنابراین رعایت این رژیم می‌تواند پیشنهاد خوبی برای کنترل علائم کولیک باشد (۹۴) با این شرط که برای جلوگیری از ایجاد سوء تغذیه، رعایت این رژیم حتماً تحت نظر متخصصین تغذیه انجام شود و پس از گذشت ۳ تا ۶ ماه از تولد شیرخوار، رژیم مادر به حالت طبیعی بازگردانده شود. در رابطه با شیرخواران شیر خشک خوار نیز به نظر می‌رسد تبدیل نوع تغذیه آنها از شیرخشک معمولی به شیر خشک کاملاً یا نسبتاً هیدرولیزه می‌تواند در کنترل علائم آنان کمک کننده باشد و در صورت تاثیر گذار بودن این تغییر، ادامه آن به مدت ۳ تا ۶ ماه توصیه می‌شود. شایان ذکر است که با توجه به نتایج مطالعات، مصرف

REFERENCES

- Carey WB. "Colic"--primary excessive crying as an infant-environment interaction. *Pediatr Clin North Am* 1984;31:993-1005.
- Sondheimer JM. New evidence on unexplained early infant crying: its origins, nature and management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:96-97.
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics*. 1954;14:421-35.
- Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:479-496. doi: 10.1038/s41575-018-0008-7
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, ÇokuĐrađ F, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:531.
- Talachian E, Bidari A, Rezaie MH. Incidence and risk factors for infantile colic in Iranian infants. *World J Gastroenterol* 2008;14:4662-66.

8. Botha E, Joronen K, Kaunonen M. The consequences of having an excessively crying infant in the family: an integrative literature review. *Scand J Caring Sci* 2019;33:779-790.
9. Bamber D, Powell C, Long J, Garratt R, Brown J, Rudge S, et al. Parental and health professional evaluations of a support service for parents of excessively crying infants. *BMC Health Serv Res* 2019;19:592.
10. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more "emotional". *Acta Paediatr* 2000;89:13-7.
11. Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpää M. Infantile Colic: Child and Family Three Years Later. *Pediatrics* 1995;96:43-47.
12. Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, Vik T, Mills JL. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child* 2004;89:989-92.
13. 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 paediatrica* 2005;94:129-32.
14. Indrio F, Dargenio VN, Giordano P, Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol* 2019;1125:49-56.
15. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013;43:198-211.
16. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS ONE* 2012;7: e44595. doi: 10.1371/journal.pone.0044595.
17. Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism. *J Nutr* 2005;135:1619-25.
18. Jiang T, Suarez FL, Levitt MD, Nelson SE, Ziegler EE. Gas Production by Feces of Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:534-41.
19. Tsubota-Matsunami M, Noguchi Y, Okawa Y, Sekiguchi F, Kawabata A. Colonic hydrogen sulfide-induced visceral pain and referred hyperalgesia involve activation of both Ca(v)3.2 and TRPA1 channels in mice. *J Pharmacol Sci* 2012;119:293-96.
20. Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Sci Rep* 2017;7:11176.
21. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131:e550-8.
22. 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. *J Pediatr* 2009;155:823-8.e1.
23. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G1025-G34.
24. Chen ML, Takeda K, Sundrud MSJMI. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol* 2019;12:851-861.
25. Camilleri M, Park SY, Scarpato E, Staiano A. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
26. Pavlidis P, Powell N, Vincent RP, Ehrlich D, Bjarnason I, Hayee B. Systematic review: bile acids and intestinal inflammation-luminal aggressors or regulators of mucosal defence? *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:802-17.
27. Riezzo G, Indrio F, Montagna O, Tripaldi C, Laforgia N, Chiloiro M, et al. Gastric electrical activity and gastric emptying in term and preterm newborns. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:223-29.
28. Thomas DW, McGilligan K, Eisenberg LD, Lieberman HM, Rissman EM. Infantile colic and type of milk feeding. *Am J Dis Child* 1987;141:451-53.
29. Lucas A, St James-Roberts I. Crying, fussing and colic behaviour in breast- and bottle-fed infants. *Early Hum Dev* 1998;53:9-18.
30. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013;185:385-94.
31. Matsuki T, Yahagi K, Mori H, Matsumoto H, Hara T, Tajima S, et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016;7:11939.

32. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016;4:68.
33. Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:321-27.
34. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Sing RA, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. *Lancet* 2004;364:1340-2.
35. Savino F, Galliano I, Garro M, Savino A, Daprà V, Montanari P, et al. Regulatory T cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treated with *Lactobacillus reuteri* DSM17938. *Benef Microbes* 20187;9:917-925.
36. Petzoldt J, Wittchen HU, Wittich J, Einsle F, Hofler M, Martini J. Maternal anxiety disorders predict excessive infant crying: a prospective longitudinal study. *Arch Dis Child* 2014;99:800-806.
37. Canivet CA, Ostergren PO, Rosen AS, Jakobsson IL, Hagander BM. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health* 2005;33:26-34.
38. Sondergaard C, Olsen J, Friis-Hasche E, Dirdal M, Thrane N, Sorensen HT. Psychosocial distress during pregnancy and the risk of infantile colic: a follow-up study. *Acta Paediatrica* 2003;92:811-16.
39. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children—common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* 2017;10:41.
40. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby HJM. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Scand J Public Health* 2012;16:1319-31.
41. Forsyth BWJTJop. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr* 1989;115:521-6.
42. hmed M, Billoo AG, Iqbal K, Memon A. Clinical efficacy of lactase enzyme supplement in infant colic: a randomised controlled trial. *J Pak Med Assoc* 2018;68:1744-1747.
43. Berkowitz D, Naveh Y, Berant M. Infantile colic” as the sole manifestation of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1997;24:231-3.
44. Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto-Smith AG, Lubitz LJJop, health c. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial. *J Paediatr Child Health* 2006;42:49-58.
45. Sutphen JL. Is it colic or is it gastroesophageal reflux? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:110-11.
46. Sung V, St James-Roberts I, Editors. *Infant colic*. *Pediatric Neurogastroenterology*. New York: Springer; 2017. p. 369-79.
47. İnce T, Akman H, Çimrin D, Aydın AJWJoP. The role of melatonin and cortisol circadian rhythms in the pathogenesis of infantile colic. *World J Pediatr* 2018;14:392-398.
48. Lai HC, Seal RP, Johnson JE. Making sense out of spinal cord somatosensory development. *Development* 2016;143:3434-48.
49. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman JJP. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *J Paediatr Child Health* 2009;123:841-8.
50. Douglas P, Hill PJB. Managing infants who cry excessively in the first few months of life. *BMJ* 2011;343:d7772.
51. Johnson JD, Cocker K, Chang EJAFP. Infantile colic: recognition and treatment. *Am Fam Physician* 2015;92:577-82.
52. Evans R, Allardyce R, Fergusson D, Taylor BJTL. Maternal diet and infantile colic in breast-fed infants. *Lancet* 1981;317:1340-42.
53. Lam TML, Chan PC, Goh LH. Approach to infantile colic in primary care. *Singapore Med J* 2019;60:12-16.
54. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000;106:1349-54.
55. Hall B, Chesters J, Robinson AJJop, health c. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health* 2012;48:128-37.
56. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol* 2019;9:190128.

57. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernández V, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients* 2019;11:E557.
58. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14:1137-43.
59. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJJ. Jopg, nutrition. Infant Colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:668-86.
60. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141. pii: e20171811.
61. 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;168:228-33.
62. Ganguli K, Meng D, Rautava S, Lu L, Walker WA, Nanthakumar N. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis by modulating enterocyte genes that regulate innate immune-mediated inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G132-41.
63. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, et al. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 2013;23:518-26.
64. Szajewska H, Dryl R. Probiotics for the management of infantile colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:S22-4.
65. Gill P, van Zelm M, Muir J, Gibson P. Short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:15-34.
66. Langa S, Martín-Cabrejas I, Montiel R, Peirotén Á, Arqués JL, Medina MJF. Protective effect of reuterin-producing Lactobacillus reuteri against Listeria monocytogenes and Escherichia coli O15:H7 in semi-hard cheese. *J Microbiol Biotechnol* 2018;84:284-89.
67. Bellaïche M, Levy M, Jung CJ, nutrition. Treatments for infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:S27-S30.
68. Thomas SJ. Soothing crying babies and preventing shaken baby syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;8:34-38.
69. Möller EL, de Vente W, Rodenburg R. Infant crying and the calming response: Parental versus mechanical soothing using swaddling, sound, and movement. *PLoS One* 2019;14:e0214548.
70. Matsuda E. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD001069.
71. Markestad T. Use of sucrose as a treatment for infant colic. *Arch Dis Child* 1997;76:356-7.
72. Barr RG, Young SN, Wright JH, Gravel R, Alkawasf R. Differential calming responses to sucrose taste in crying infants with and without colic. *Pediatrics* 1999;103:e68.
73. 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;62:866-68.
74. Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. The Cochrane database of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD009999.
75. Leung AK, Lemay JF. Infantile colic: a review. *J R Soc Promot Health* 2004;124:162-66.
76. Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paediatr Scand* 1985;74:446-50.
77. Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, Young PC. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 1994;94:29-34.
78. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:359-63.
79. Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, Petocz P, Brand JC. Effect of yeast lactase enzyme on "colic" in infants fed human milk. *J Pediatr* 1990;117:261-3.
80. Stahlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. *Arch Dis Child* 1986;61:1232-3.
81. Bellaïche M, Levy M, Jung C. Treatments for infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:S27-30.

82. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res* 2005;19:335-40.
83. Mohammadi Gh, Ghazanfarpour M, Kargarfard L, Babakhanian M. Effectiveness of herbal medicines containing phytoestrogens to treat infantile colic: a meta-analysis review. *Journal of Pediatrics Review* 2019; 7:1-10.
84. Tnah L, Lee S, Tan A, Lee C, Ng K, Ng C, et al. DNA barcode database of common herbal plants in the tropics: a resource for herbal product authentication. *Food Control* 2019;95:318-26.
85. Cui KM, Li WM, Gao X, Chung K, Chung JM, Wu GC. Electro-acupuncture relieves chronic visceral hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett* 2005;376:20-23.
86. Liao JM, Lin CF, Ting H, Chang CC, Lin YJ, Lin TB. Electroacupuncture at Hoku elicits dual effect on autonomic nervous system in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 2002; 42: 15-20.
87. Reinthal M, Andersson S, Gustafsson M, Plos K, Lund I, Lundeberg T, et al. Effects of minimal acupuncture in children with infantile colic- a prospective, quasi-randomised single blind controlled trial. *Acupunct Med* 2008;26:171-82.
88. Skjeie H, Skonnord T, Fetveit A, Brekke M. Acupuncture for infantile colic: a blinding-validated, randomized controlled multicentre trial in general practice. *Scand J Primary Health Care* 2013;31:190-6.
89. Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004796.
90. Bennedbaek O, Viktor J, Carlsen KS, Roed H, Vinding H, Lundbye-Christensen S. Infants with colic. A heterogenous group possible to cure? Treatment by pediatric consultation followed by a study of the effect of zone therapy on incurable colic. *Ugeskr Laeger* 2001;163:3773-78. [In Danish]
91. 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:e124-30.
92. Williams J, Watkins-Jones R. Dicyclomine: worrying symptoms associated with its use in some small babies. *BMJ* 1984;288:901.
93. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
94. Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:e709-e15.
95. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J* 2012;16:1319-31.
96. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:720-33.
97. Arikan D, Alp H, Gözümlü S, Orbak Z, Cifçi EK. Effectiveness of massage, sucrose solution, herbal tea or hydrolysed formula in the treatment of infantile colic. *J Clin Nurs* 2008;17:1754-61.
98. Van Sleuwen B, L'hoir M, Engelberts A, Busschers W, Westers P, Blom M, et al. Comparison of behavior modification with and without swaddling as interventions for excessive crying. *J Pediatr* 2006;149:512-7.