

ELVIIRA PORTHANLK
Turun yliopisto**ERIKA ISOLAURI**professori, lastentautien
erikoislääkäri
Turun yliopisto, kliininen laitos
TYKS, lasten ja nuorten klinikka**ANNA PÄRTTY**LT, lastentauteihin erikoistuva
lääkäri
Turun yliopisto, lastentautioppi
TYKS, lasten ja nuorten klinikka**KIRJALLISUUSLUETTELO
JA LIITEAINESTO**
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fiSisällysluettelot
SLL 45/2017

Imeväisen koliikki, suolistomikrobisto ja probiootit

- Koliikissa alle viiden kuukauden ikäisellä muuten terveellä lapsella esiintyy toistuvia, pitkittyneitä itku-, kitinä- ja ärtyneisyyskohtauksia, joita ei saada rauhoitetuksi.
- Koliikki-imeväisten suoliston mikrobisto on erilainen kuin terveiden lasten. Epäselvää on, onko tämä koliikin syy vai seuraus.
- Probiootit ovat osoittautuneet lupaavaksi hoitomuodoksi koliikkiin rintaruokintaa saaville imeväisille.

Lapsen poikkeuksellisen runsaana itkuisuutena ilmenevä koliikki alkaa tyypillisesti 1–2 viikon iässä (1) ja loppuu 3–5 kuukauden iässä (2). Koliikkilapsen itkukohtaukset ovat pitkittyneitä, ennalta-arvaamattomia ja spontaaneja (3). Tyypillisesti kohtaus kestää vähintään viisi minuuttia, usein jopa tunteja, ja kohtauksen loppuessa lapsi rentoutuu ja lopettaa itkemisen (2). Useimmiten itkuisimmat tunnit ovat myöhään iltapäivällä ja illalla, kuten terveilläkin lapsilla (1,4,5), mutta koliikki-itkua voi esiintyä mihin vuorokaudenaikaan tahansa.

Koliikin määritelmistä yleisimmin käytetty on ns. Wesselin sääntö (taulukko 1). Siinä it-

Koliikin esiintyvyyden kartoitusta ovat hankaloittaneet menetelmäerot, kuten koliikin määrittämisen vakiintumattomuus (7). Eräässä katsauksessa koliikin esiintyvyys vaihteli määrittämisen ja tutkimustavan mukaan välillä 3,3–17,1 % (8). Suomessa koliikin esiintyvyyden on raportoitu olevan 13 % (9).

Etiologia

Neurobiologiset syyt

Koska koliikki-itkun määrän huippu osuu samoihin aikoihin lapsen nopean neurologisen kehittymisen kanssa, koliikin on arveltu olevan yhteydessä lapsen neurologiseen kypsymiseen (10). Sympaattisen tai parasympaattisen hermoston epätasapainolla ei ole kuitenkaan havaittu olevan yhteyttä koliikkiin (11), eikä koliikki-imeväisen uni ole unitutkimusten mukaan häiriintynyt (12).

Koliikkilapsilla on merkittävästi suurempi riski sairastua myöhemmin migreeniin kuin terveillä verrokeilla (13–16). Lisäksi koliikkilasten perheessä esiintyy migreeniä useammin kuin muissa perheissä (14). Koliikin onkin ehdotettu olevan varhaislapsuuden migreenityyppi (13).

Psykososiaaliset syyt

Vanhempien stressiä on ehdotettu koliikki-itkun syyksi. Koliikki-itku kuitenkin loppuu useimmiten kolmen kuukauden ikään mennessä, vaikka vanhempien stressi jatkuisikin (4). Koliikki-imeväisten ja verrokkivauvojen rauhoittamiseen tai lohduttamiseen käyttämissä menetelmissä ei ole eroa (17), joten vanhempien käyttäytyminen on epätodennäköinen selitys itkun. Muita ehdotettuja psyko-

Koliikkilapsen itkukohtaukset ovat pitkittyneitä ja ennalta-arvaamattomia.

kuisuus määritellään koliikiksi, kun kohtauksittainen ärtyminen, kitinä tai itku muutoin terveellä lapsella kestää yli kolme tuntia päivässä ja sitä esiintyy yli kolmena päivänä viikossa minä tahansa viikkona (4). Toisinaan määritelmään sisältyy vielä itkuisten päivien esiintyminen vähintään kolmena viikkona (6). Hiljattain julkaistuissa Rooma IV -kriteereissä on omat kriteerinsä kliiniseen ja tutkimuskäyttöön (taulukko 1). Kliiniseen käyttöön tarkoitetut kriteerit eroavat huomattavasti Wesselin säännöstä. Itkun kestolle ei aseteta tarkkaa rajaa, vaan riittää, että hoitava henkilö raportoi alle viiden kuukauden ikäisellä muuten terveellä lapsella esiintyvän toistuvia, pitkittyneitä itku-, kitinä- ja ärtyneisyyskohtauksia, jotka eivät ole rauhoitettavissa.

TAULUKKO 1.

Koliikin määritelmät.

WESSELIN ”KOLMEN SÄÄNTÖ” (4)

Kohtauksittainen ärtyminen, kitinä tai itku muutoin terveellä lapsella
Kestoltaan yli kolme tuntia päivässä
Esiintyy yli kolmena päivänä viikossa, minä tahansa viikkoa

ROOMA IV -KRITERIT (80)

Kliiniseen käyttöön:

Lapsi on alle viiden kuukauden ikäinen oireiden alkaessa ja loppuessa
Lapsen hoitaja raportoi toistuvia ja pitkittyneitä itku-, kitinä- ja ärtyneisyyskohtauksia
Kohtauksiin ei ole selkeää syytä, eikä niitä voi ehkäistä tai lopettaa
Ei viitteitä kehitysvaikeudesta, kuumeesta tai muusta sairaudesta

Tutkimuskäytössä edellisten lisäksi myös seuraavat:

Lapsen hoitajan mukaan lapsi itkee tai kitisee vähintään 3 tuntia päivässä vähintään 3 päivän ajan 7 päivässä (haastattelu kasvokkain tai puhelimitse)
Vähintään yhdellä 24 tunnin päiväkirjalla mitattuna itku ja kitinä kestävät vähintään 3 tuntia vuorokaudessa

sosiaalisia syitä ovat muun muassa imeväisen temperamentti (18) sekä äidin raskaudenaikainen stressi (19).

Perinteiset gastrointestinaaliset syyt

Jo satoja vuosia ihmiset ovat uskoneet koliikki-itkun syyn olevan maha-suolikanavassa (20); tähän viittaa myös sana koliikki, joka tulee kreikkankielisestä sanasta ”kolikos”, adjektiivista sanalle ”paksusuoli”. Paksusuolen hyperperistaltiikkaa ja spasmeja, ylenmääräistä kaasujen muodostusta, hiilihydraattien ja laktoosin imeytymishäiriöitä sekä suolistohormonien poikkeavia pitoisuuksia on vuosien saatossa esitetty koliikin etiologisiksi tekijöiksi. Kuitenkaan minkään näistä tekijöistä ei ole todettu yksiselitteisesti aiheuttavan koliikkia.

Koliikin oireet ovat samanlaisia kuin suolioreisen ruoka-allergian, ja siksi koliikki on liitetty usein etenkin maitoallergiaan. Koliikki ei johdu maitoallergiasta eikä altista sille tai muille allergioille, mutta maitoallergia on hyvä huomioida erotusdiagnostisena vaihtoehtona etenkin silloin, jos itkun lisäksi lapsella on muita maitoallergiaa tukevia löydöksiä, kuten löysät ulosteet, atooppinen ihottuma, oksentelua tai lähisuvussa esiintyvää maitoallergiaa. Koliikki-itkun ja gastroesofageaalisen refluksin välillä ei myöskään ole todettu olevan yhteyttä (21).

Koliikki ja mikrobisto

Suoliston mikrobikolonisaatio alkaa nykytietämyksen mukaan jo kohdussa, ja se etenee asteittain syntymän ja ensimmäisten elinvuosien aikana (22). Koliikki-itku ilmenee vaiheessa, jossa lapsen suoliston kolonisaatio tapahtuu huomattavia muutoksia monenlaisien tekijöiden vaikutuksesta; tällaisia ovat äidin suoliston, vaginan ja rintamaidon mikrobisto, äidin terveydentila, stressi, ruokavalio, probioottien ja antibioottien käyttö, synnytystapa, perinataalinen antibioottien käyttö, imetys sekä ympäristötekijät (kuvio 1).

Useat tutkimusryhmät ovat osoittaneet suoliston mikrobiston olevan koliikki-imeväisillä erilainen kuin terveillä (kuvio 2). Eroja on huomattu laktobasillien sekä bifidobakteerien määrässä ja esiintyvyydessä. Rintaruokinnassa olleilla koliikki-imeväisillä esiintyi viljelytutkimuksissa ulosteessa laktobasilleja harvemmin kuin verrokeilla. Lisäksi laktobasillit olivat erilaisia koliikkilapsilla ja verrokeilla (23,24): *Lactobacillus brevis* ja *Lactobacillus lactis lactis* kolonisoivat ainoastaan koliikkilapsia, kun taas *Lactobacillus acidophilus* ainoastaan verrokkeja (24). Kahdessa myöhemmässä tutkimuksessa on osoitettu uudempiä teknikoita käyttäen laktobasillien ja bifidobakteerien suuren määrän suojaavan imeväistä itkuisuudelta (25,26). Jo aiemmin bifidobakteerien ja laktobasillien on havaittu suojaavan lasta muun muassa atooppiselta ekseemalta ja yli-painolta (27,28).

Kuusi eri tutkimusta on osoittanut sekä viljelyä että uudempiä menetelmiä käyttäen, että koliikki-itku on yhteydessä gramnegatiivisten bakteerien, etenkin *Escherichia* ja *Klebsiella*-sukujen, suurempaan määrään ja esiintyvyyteen (23,26,29–33). Nämä löydökset tukevat ajatusta, että koliikkilapsilla esiintyy enemmän kaasua tuottavia koliformeja ja tätä kautta ilma-vaivoja ja itkuisuutta. Italialainen ryhmä on myös osoittanut, että tietyt laktobasillit voivat vähentää koliikkilapsilta eristettyjen koliformien kaasuntuotantoa ja näin mahdollisesti lievittää koliikkioireita (32).

Vuonna 2013 julkaistussa hollantilaisessa tutkimuksessa koliikkilapsien mikrobiston lajikirjon ja pysyvyyden todettiin olevan vähäisempi kuin verrokeilla. Nämä erot kuitenkin hävisivät 3–4 kuukauden iässä, eli muutokset saattavat olla vain väliaikaisia (26). Mielenkiintoista kyllä,

SIDONNAISUDET

Elviira Porthan, Erika Isolauri,
Anna Pärty: Ei sidonnaisuuksia.

mikrobiston erot hävisivät samoihin aikoihin kuin koliikki-itu loppui.

Tutkimusryhmämme juuri julkaistussa tutkimuksessa osoitimme, että koliikki-imeväisillä inflammatoristen kemokiinien IL-8 (interleukini 8), MCP-1 (monosyyttien kemotaktinen proteiini 1) ja MIP-1 β (makrofagin inflammatorinen proteiini 1 β) pitoisuudet seerumissa olivat merkittävästi suurempia kuin terveillä imeväisillä (34). Tulosten perusteella koliikkilasten suolistossa vaikuttaa olevan matala-asteinen tulehdus, joka on myös yhteydessä mikrobiston muutoksiin. On kuitenkin vielä epäselvää, aiheuttaako inflammaatio suolistomikrobiston poikkeavan koostumuksen vai suolistomikrobiston koostumus inflammaation.

Tulehdusteoriaa tukee suolistotulehduksen merkkiaineen kalprotektiinin suurentunut

pitoisuus koliikkilapsilla. Kalprotektiini on pääasiassa neutrofiileistä peräisin olevan kalsiumiin sitoutuva proteiini, ja sen pitoisuuden koliikki-imeväisten ulosteissa on havaittu olevan kaksi kertaa niin suuri kuin terveillä lapsilla (30). Toisaalta kalprotektiinin ja koliikin yhteys on vielä varsin epäselvä, sillä osassa tutkimuksista vastaavaa eroa ei ole havaittu (35). Tulosten eroja saattavat selittää merkkiaineen suuri vaihteluväli sekä raja-arvojen puuttuminen imeväisikäisiltä.

Koliikki saattaa olla varhainen ilmenemismuoto ärtyvän suolen oireyhtymästä. Koliikki-imeväisten ja ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavien suolistomikrobistossa on havaittu samanlaisia eroja terveisiin verrattuna (36). Teoriaa tukee myös se, että koliikki-imeväisillä on teini-ikässä suurentunut toiminnallisten vatsavaivojen riski (37).

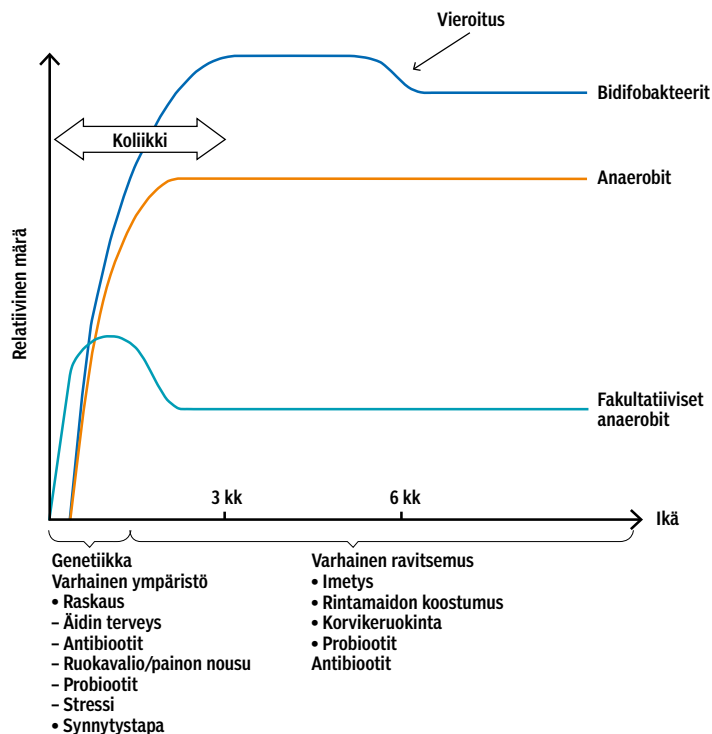
Vaikka poikkeavalla suolistomikrobistolla ja koliikilla vaikuttaa olevan yhteys, selvää syyseuraussuhdetta ei ole voitu osoittaa. Vielä julkaisemattomassa tutkimuksessa me havaitimme, että lapsen synnytyksenaikainen antibioottialistus on yhteydessä suurentuneeseen koliikkiriskiin (Samuli Rautava, julkaisematon tieto). Tämä uusi löydös saattaa tukea teoriaa, että koliikkilasten poikkeava suolistomikrobisto on koliikin syy eikä seuraus. Mikrobistoteoriaa koliikin syynä tukee myös probiooteilla aikaansaatua hoitovaste (38–44).

Viime vuosina myös suolisto-aivoakselin on ehdotettu vaikuttavan merkittävästi koliikin syn-

KUVIO 1.

Koliikki-itkun ja suoliston bakteerikolonisaation välinen yhteys sekä tärkeimmät bakteerikolonisaatioon vaikuttavat varhaiset tekijät.

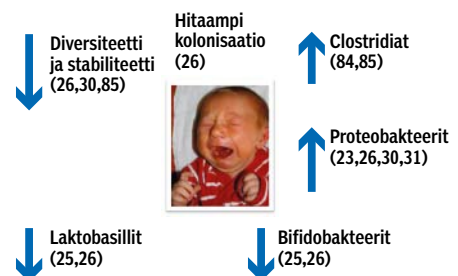
Muokannut Pärty (78) lähteestä 79.



KUVIO 2.

Koliikki-imeväisten mikrobisto.

Koliikki-imeväisen suolistomikrobisto



tyyn. Suoliston bakteerilajiston on osoitettu olevan yhteydessä aivoihin neuraalisten, endokrinologisten ja immunologisten reittien kautta vaikuttaen aivojen toimintaan ja käyttäytymiseen (45). Tämä yhteys on kaksisuuntainen, sillä myös aivot vaikuttavat suolistoon ja sen bakteereihin esimerkiksi autonomisen hermoston kautta. Suolisto-aivoakselin on esitetty vaikuttavan useiden sairauksien, kuten lasten käyttäytymishäiriöiden, autismin sekä toiminnallisten vatsavaivojen kuten koliikki-itkun synnyssä, vaikkakaan siitä ei ole vielä suoranaista näyttöä. Koliikki-itkussa suolistomikrobiston epätasapainon, ”dysbioosin”, on esitetty aiheuttavan muutoksia imeväisen kipuaistimuksissa, etenkin viskeraalisissa kiputuntemuksissa (46). Suolisto-aivoakselin vaikutusta koliikin syntyyn tukevat myös tutkimustulokset, jotka ovat osoittaneet koliikkilapsilla olevan suurentunut riski sairastua migreeniin myöhemmällä iällä (13–16), samoin kuin oma tutkimuksemme, jossa osoitimme koliikkilapsilla olevan nimenomaan suurentunut riski sairastua vatsamigreeniin teini-iässä (37).

Hoitokeinot

Monet vanhemmat hakevat koliikkiin lääketieteellistä apua (47). Koliikkia farmakologisilla tai luontaistuotteilla hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta. Esimerkiksi koliikin hoidossa tehokkaan lääkkeen disykloveriinin vakavia haittavaikutuksia ovat muun muassa hengitysvaikeudet ja asfyksia (48), ja lääke on jouduttu vetämään pois markkinoilta.

Neljä satunnaistettua tutkimusta sekä yksi meta-analyysi ovat osoittaneet protonipumpun estäjälääkkeet tehottomiksi itkuisuuden hoidossa, eikä niitä pidä käyttää koliikin hoidossa empiirisesti (49–53). Muutamat tutkimukset ovat osoittaneet hydrolysoitujen erityiskorvikkeiden vähentävän koliikki-itkun määrää osalla koliikki-imeväisistä, mutta kaikissa näissä tutkimuksissa on esiintynyt selviä metodologisia heikkouksia eikä yksikään tutkimuksista ole ollut väestöpohjainen (54). Näin ollen hydrolysoituja erityiskorvikkeita voi kokeilla itkuiselle imeväiselle vain, mikäli epäillään lehmänmaitoallergiaa.

Simetikoni- (44,47,55) ja dimetikonitipoista (56) tai kiropraktiikasta (57) ei ole osoitettu olevan hyötyä koliikin hoidossa, eikä imeväisen kantamisen tai pitelyn lisääminen vähennä itkua (47). Disykloveriinin, yrttien, sokerin ja

simetropiumbromidin käyttöä ei voida suositella (55). Myöskään akupunktiosta (58–60), keho-
tärissyttimen käytöstä tai vauvahieronnasta (61) ei ole riittävästi näyttöä koliikin hoidossa.

Probiootit

Probioottien tehoa koliikin hoidossa on tutkittu viime vuosina runsaasti (Liitetaulukko 1 artikkelin sähköisessä versiossa, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 45/2017). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938:n on osoitettu neljässä erillisessä tutkimuksessa (38,39,41,42) sekä neljässä meta-analyysissä (43,44,62,63) vähentävän itkun määrää imetetyillä koliikkilapsilla merkittävästi enemmän kuin lumelääkkeen. Lisäksi *L. reuteri* American Type Culture Collection Strain 55730:n on osoitettu vähentävän itkun määrää merkittävästi enemmän verrattuna simetikoniin (40).

Itkun vähenemisen lisäksi *L. reuteri*lla hoitetuilla imeväisillä on todettu myös vähemmän koliikista johtuvia terveydenhuollon yhteydenottoja, lääkärikäyntejä sekä vähemmän kipua lievittävien aineiden käyttöä kuin verrokeilla (64). Hoidettaessa alle neljän kuukauden ikäistä *L. reuteri*lla koliikki-imeväisten vanhemmat olivat tyytyväisempiä ja äitien masennus lieveni enemmän kuin lumeryhmässä (42). Tämän lisäksi *L. reuteri*n on todettu olevan hyvin siedetty ja turvallinen, mikä tekee siitä suotuisan vaihtoehdon koliikin hoitoon (39,40).

Huomionarvoista kuitenkin on, että suurimmassa, australialaisessa tutkimuksessa *L. reuteri* (DSM 17938) ei vähentänyt koliikkilasten itkun määrää (65). Tutkimuksessa oli mukana sekä imetettyjä että korvikkeilla ruokittuja lapsia, kun muihin tutkimuksiin otettiin mukaan ainoastaan imetettyjä lapsia. Australialaisten negatiiviseen tulokseen on voinut myös vaikuttaa se, että osalla lapsista oli ennestään käytössä probiootteja sisältävä korvike, osalla hypoallergeeninen korvike tai protonipumpun estäjälääkitys, kun taas muissa tutkimuksissa näiden käyttö sulki lapsen tutkimuksen ulkopuolelle.

*L. reuteri*n hyödyistä korvikkeella ruokituille imeväisille tai koliikin ehkäisyssä ei ole vielä tarpeeksi näyttöä (43). Myös *Lactobacillus rhamnosus* GG:n ja muutamien muiden probioottien (Liitetaulukko 1) tehoa on tutkittu koliikin hoidossa pienillä potilasmäärillä, mutta näyttöä ei ole vielä riittävästi.

Ennuste

Koliikki-itku menee ohi itsestään, mutta osalla lapsista se saattaa kuitenkin ennakoita toiminnallisia vatsavaivoja myöhemmällä iällä. Omasa muutaman vuoden takaisessa tutkimuksessaamme toiminnallisia vatsavaivoja kuten vatsamigreeniä, ärtyvän paksusuolen oireyhtymää sekä toiminnallista ummetusta esiintyi 13 vuoden iässä 28 %:lla koliikkilapsista ja 6 %:lla muista lapsista (37). Koliikkilapsilla on myös suurentunut riski sairastua myöhemmällä iällä migreeniin (13–16), mutta suurentunutta riskiä sairastua allergisiin sairauksiin ei vaikuta olevan (17,66).

Koliikkilasten kasvun on todettu olevan 4 vuoden iässä normaalia (67), eikä karkea- tai hienomotoriikan, puheen tai psykososiaalinen kehitys 3 vuoden iässä eronnut verrokeista (17). Vakavaa koliikkia sairastaneilla oli 3-vuotiaana useammin kiukunpuuskiä sekä enemmän uniongelmiä (17).

Imeväisen lohduttamattomalla itkulla ja huoltajan turhautumisella sekä ravistellun vauvan oireyhtymällä on todettu olevan yhteys (68–71). Itkun lopettamisyrietykset, jotka voivat johtaa pahoinpitelyyn kuten ravisteluun, läpsimiseen tai tukehduttamiseen, olivat yleisempiä, jos vanhemmat olivat huolissaan itkusta ja jos itku oli vanhempien mielestä ylenmääräistä (72).

Itkuinen lapsi vastaanotolla

Koliikki on poissulkudiagnoosi, joka voidaan tehdä huolellisen anamneesin sekä kliinisen tutkimuksen perusteella (3). Kun muut itkun syyt on suljettu pois, tulee selvittää itkun ajoittuminen ja määrä, lapsen päivärytmi sekä vanhempien hoitorutiinit ja tavat hallita itkuä sekä toiminta imeväisen itkiessä (47).

Koliikki-imeväisen vanhemmille tulee kertoa, että koliikki rajoittuu itsestään 3–5 kuukauden ikään mennessä ja ettei se johdu sairaudesta tai vanhempien toiminnasta (47). Vanhempia tulee varoittaa internetissä tarjolla olevien hoitokeinojen riskeistä (3). Sen sijaan vanhemmat pitävät hyödyllisenä sopeutumiskeinona mahdollisuutta puhua jollekin vauvasta, sulkea pois lääketieteelliset syyt ja oppia normaalia imeväisen unesta, itkusta sekä vuorokausirytmistä (73).

Osa vanhemmista kokee saavansa apua itkupäiväkirjan täyttämisestä, ja sen avulla on helppo käydä vastaanotolla läpi vauvan päivä- ja ruo-

karytmiä sekä arvioida lapsen todellista itkun määrää (74). Itkupäiväkirjan täyttö ei ole kuitenkaan välttämätöntä diagnostiikan kannalta, sillä Rooma IV -kriteeristöissä itkun määrää ei ole tarkkaan määritetty.

Vanhempia tulee neuvoa, miten lapsen itkuun pitäisi reagoida ja millaisia reaktioita tulee välttää. Opastus tulee aloittaa jo ennen lapsen syntymää, sillä jotkin huonot rauhoittelumenetelmät, kuten ravistelu, voivat olla kohalokkaita jo ensimmäisellä kerralla (75).

Jokaisella neuvolakäynneillä vanhemmilta tulee kysyä lapsen itkusta ja tarjota ylimääräistä tukipalvelua ja seurantaa, mikäli vanhemmat ovat huolissaan itkusta tai kokevat imeväisen itkun ylenmääräiseksi (72). Lisäksi koliikkiperheille on syytä tarjota perheen päivittäisen toimivuuden ja lapsenkasvatuksen parantamiseksi käytännön tukea, esimerkiksi oikeita tapoja reagoida lapsen kiukunpuuskiin ja uniongelmiin (17).

Koliikin hoitoon suositellaan kokeiltavaksi L. reuteri DSM 17938 -valmistetta (viisi tippaa päivässä, $0,2 \times 10^8$ pesäkkeen muodostamaa yksikköä tippaa kohti) rintaruokinnassa oleville imeväisillä. Jos hoitoon ei saada vastetta 2–3 viikossa, probiootin käyttö kannattaa lopettaa. Koliikkilapsia imetetään lyhyempään kuin terveitä lapsia (76), ja vanhempia kannattaa kannustaa jatkamaan imetystä. D-vitamiiniprofylaksin saanti tulee varmistaa, sillä kun koliikki-itku alkaa samoihin aikoihin kuin D-vitamiinipömpöjen antaminen, vanhemmat saattavat luulla niitä itkun syyksi (77).

Lopuksi

Jotta itkun aiheuttama turhautuminen voitaisiin välttää, vanhempien ahdinko imeväisen ylenmääräisestä itkusta tulee ottaa merkinä huolellisen neuvonnan tarpeesta (68,69,71). Vastaanotolla vanhemmille tulee tarjota tukea ja neuvoja, eikä heidän tilannettaan pidä vähätellä. Perheelle tulee järjestää jatkokokontakti imeväisen sekä perheen jaksamisen seuraamiseksi.

Vanhempien jatkuvan ahdingon merkkejä on tarkkailtava etenkin perheissä, joiden voimavarat ovat muutenkin rajalliset (3). Vanhempia tulee myös neuvoa olemaan uuvuttamatta itseään ja pyytämään tarvittaessa ulkopuolista apua vauvan hoitoon (47). ●

English summary

www.laakarilehti.fi

› in english

Infantile colic, intestinal microbiota and probiotics

ELVIIRA PORTHAN,
ERIKA ISOLAURI AND
ANNA PÄRTTY

ELVIIRA PORTHAN
Bachelor of Medicine
University of Turku
E-mail: eespor@utu.fi

Infantile colic, intestinal microbiota and probiotics

Infantile colic is excessive crying that usually starts at the age of 1–2 weeks and stops by itself at around 3–5 months. The most commonly used definition for colic is Wessel's "rule of three," that defines colic as crying, fussing and irritability of an otherwise healthy baby that lasts for at least 3 hours a day and occurs in at least 3 days per week in any week.

During the past years, it has been proposed that intestinal microbiota, low-grade inflammation and the gut-brain axis may be involved in the etiopathogenesis of colic. Intestinal microbiota is different between colicky and healthy infants. For example, infants with colic have fewer lactobacilli and bifidobacteria than healthy controls. Moreover, the level of fecal calprotectin is elevated, the diversity and stability of microbiota are lower, and the development of microbiota is slower in infants with colic compared to controls. The concentration of pro-inflammatory chemokines in colic infants are elevated compared to healthy infants.

Lactobacillus reuteri (DSM 17938) has decreased the amount of crying in four separate studies and four meta-analyses in breast-fed infants, and thus it can be recommended in the treatment of breast-fed colic infants. There is insufficient data on formula-fed infants and on preventive use.

Support and advice should be provided to the family of colicky infants, and their situation should not be understated. Follow-up should be provided to all colic families.

LIITETAULUKKO 1.
Probioottihoitojen vaikutus itkun määrään. cfu = pesäkkeitä muodostava yksikkö (colony forming unit)

Tutkimus	Probiootti ja annos	Hoidon kesto, pv	n (probiootti/kontrolli)	Ikä tutkimuksen alussa, vk	Ruokintatapa	Maa	Tulos
Savino ym. 2007 (40)	L. reuteri ATCC 55730, 10 ⁸ cfu	28	41/42	3-13	Imetys, äidin ruokavalion maitotuotteiden eliminaatio	Italia	Probioottihoito vähensi itkua merkittävästi verrattuna simetikoniin
Mentula ym. 2008 (29)	L. rhamnosus GG ATCC 53103 5 x 10 ⁹ cfu, Lactobacillus rhamnosus LC705 5x10 ⁹ cfu, Bifidobacterium breve Bbi99 2 x 10 ⁸ cfu ja Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS 2 x 10 ⁹ cfu	14	5/4	3-6	Imetys	Suomi	Probioottihoito ei vähentänyt itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Dupont ym. 2010 (81)	L. rhamnosus GG LCS-742 10 ⁷ cfu/g, B. infantis M63 10 ⁷ cfu/g ja alfa-laktalbumiini	30 ¹	25/28	3-13	Korvike	Ranska	Probioottihoito ei vähentänyt itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Savino ym. 2010 (39)	L. reuteri DSM 17938, 10 ⁸ cfu	21	25/21	2-16	Imetys, äidin ruokavalion maitotuotteiden eliminaatio	Italia	Probioottihoito vähensi itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Szajewska ym. 2013 (38)	L. reuteri DSM 17938, 10 ⁸ cfu	21	40/40	Alle 21	Imetys	Puola	Probioottihoito vähensi itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Sung ym. 2014 (65)	L. reuteri DSM 17938, 10 ⁸ cfu	28	67/60	Alle 13	Imetys tai korvike	Australia	Probioottihoito ei vähentänyt itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Chau ym. 2015 (41)	L. reuteri DSM 17938, 10 ⁸ cfu	21	24/28	3-26	Imetys	Kanada	Probioottihoito vähensi itkua ja kitinää merkittävästi verrattuna lumeeseen
Mi ym. 2015 (42)	L. reuteri DSM 17938, 10 ⁸ cfu	21	21/21	Alle 17	Imetys	Kiina	Probioottihoito vähensi itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen
Pärty ym. 2015 (82)	L. rhamnosus GG ATCC 53103 4,5 x 10 ⁹ cfu	28	15/15	Alle 6	Imetys tai korvike: äidin ruokavalion maitotuotteiden eliminaatio tai hydrolysoitu kaseiinikorvike	Suomi	Päiväkirjan mukaan probioottihoito ei vähentänyt itkua merkittävästi verrattuna lumeeseen, mutta vanhempien haastattelun mukaan vähensi
Fatheree ym. 2016 (83)	L. rhamnosus GG ATCC 53103, vähintään 3 x 10 ⁷ cfu	90	9/11	3-13	Korvike tai osittainen imetys	USA	Probioottihoito ei vähentänyt itkua ja kitinää merkittävästi verrattuna lumeeseen

KIRJALLISUUTTA

- 1 Illingworth R. Infantile colic revisited. *Arch Dis Child* 1985;60:981–5.
- 2 Illingworth R. Three months' colic. *Arch Dis Child* 1954;29:165–74.
- 3 Roberts D, Ostapchuk M, O'Brien J. Infantile colic. *Am Fam Physician* 2004;70:735–40.
- 4 Wessel M, Cobb J, Jackson E, Harris G, Detwiler A. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954;14:421–35.
- 5 Brazelton T. Crying in infancy. *Pediatrics* 1962;29:579–88.
- 6 Lucassen P, Assendelft W, Gubbels J, van Eijk J, Douwes A. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000;106:1349–54.
- 7 Clifford T, Campbell M, Speechley K, Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1183–8.
- 8 Canivet C, Hagander B, Jakobsson I, Lanke J. Infantile colic – less common than previously estimated? *Acta Paediatr* 1996;85:454–8.
- 9 Lehtonen L, Korvenranta H. Infantile colic. Seasonal incidence and crying profiles. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:533–6.
- 10 St. James-Roberts I. Persistent infant crying. *Arch Dis Child* 1991;66:653–5.
- 11 Kirjavainen J, Jahnukainen T, Huhtala V ym. The balance of the autonomic nervous system is normal in colicky infants. *Acta Paediatr* 2001;90:250–4.
- 12 Kirjavainen J, Lehtonen L. Koliikkivauvoilla ei ole inhäiriötä. *Duodecim* 2008;124:1149–52.
- 13 Sillanpää M, Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2015;35:1246–51.
- 14 Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E ym. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA Pediatr* 2013;309:1607–12.
- 15 Jan M, Al-Buhairi A. Is infantile colic a migraine-related phenomenon? *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:295–7.
- 16 Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, Cortesi F, Giannotti F, Guidetti V. Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescence with headache: a case-control study. *Cephalalgia* 1997;17:492–8.
- 17 Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpää M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics* 1995;96:43–7.
- 18 Barr R, Kramer M, Pless I, Boisjoly C, Leduc D. Feeding and temperament as determinants of early infant crying/fussing behavior. *Pediatrics* 1989;84:514–21.
- 19 Rautava P, Helenius H, Lehtonen L. Psychosocial predisposing factors for infantile colic. *BMJ* 1993;307:600–4.
- 20 St. James-Roberts I. The origins, prevention and treatment of infant crying and sleeping problems. An evidence-based guide for healthcare professionals and the families they support. East Sussex, England: Routledge 2012.
- 21 Heine R, Jaquiere A, Lubitz L, Cameron D, Catto-Smith A. Role of gastro-oesophageal reflux in infant irritability. *Arch Dis Child* 1995;73:121–5.
- 22 Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565–76.
- 23 Savino F, Cresi F, Pautasso S ym. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr* 2004;93:825–9.
- 24 Savino F, Bailo E, Oggero R ym. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:72–5.
- 25 Pärty A, Kalliomäki M, Endo A, Salminen S, Isolauri E. Compositional development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One* 2012;7:e32495.
- 26 de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos W. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* 2013;131:e550–8.
- 27 Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breastfeeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1355–60.
- 28 Kalliomäki M, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534–8.
- 29 Mentula S, Tuure T, Koskenala R, Korpela R, Könönen E. Microbial composition and fecal fermentation end products from colicky infants – a probiotic supplementation pilot. *Microb Ecol Health Dis* 2008;20:37–47.
- 30 Rhoads J, Fatheree N, Norori J ym. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009;155:823–8.
- 31 Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1582–8.
- 32 Savino F, Cordisco L, Tarasco V ym. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol* 2011;11:157.
- 33 Savino F, Quartieri A, De Marco ym. Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatr* 2016;106:573–8.
- 34 Pärty A, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile colic is associated with low-grade systemic inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:691–5.
- 35 Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002;91:45–50.
- 36 Ringel Y, Carroll I. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:141–50.
- 37 Pärty A, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr* 2013;167:977–8.
- 38 Szajewska H, Gyrzuc E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162:257–62.
- 39 Savino F, Cordisco L, Tarasco V ym. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–33.
- 40 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.
- 41 Chau K, Lau E, Greenberg S ym. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74–8.
- 42 Mi G, Zhao L, Qiao D, Kang W, Tang M, Xu J. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie van Leeuwenhoek* 2015;107:1547–53.
- 43 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 Pediatr* 2013;167:1150–7.
- 44 Harb T, Matsuyama M, David M, Hill R. Infant colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:668–86.
- 45 Cryan J, Dinan T. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701–12.
- 46 Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain* 2016;158 suppl 1:S19–28.
- 47 Lucassen P, Assendelft W, Gubbels J, van Eijk J, van Geldrop W, Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316:1563–9.
- 48 Williams J, Watkins-Jones R. Dicyclomine: worrying symptoms associated with its use in some small babies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:901.
- 49 Gieruszczak-Białek D, Konarska Z, Skórka A, Vandenplas Y, Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015;166:767–70.
- 50 Moore D, Tao B, Lines D, Hirte C, Heddle M, Davidson G. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219–23.

- 51 Jordan B, Heine R, Meehan M, Catto-Smith A, Lubitz L. 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.
- 52 Orenstein S, Hassall E, Furnaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514–20.
- 53 Loots C, Kritas S, van Wijk M ym. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:237–43.
- 54 Heine R. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:S25–7.
- 55 Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD009999.
- 56 Wiberg J, Nordsteen J, Nilsson N. The short-term effect of spinal manipulation in the treatment of infantile colic: a randomized controlled clinical trial with a blinded observer. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22:517–22.
- 57 Hughes S, Bolton J. Is chiropractic an effective treatment in infantile colic? *Arch Dis Child* 2002;86:382–4.
- 58 Reinthal M, Andersson S, Gustafsson M ym. Effects of minimal acupuncture in children with infantile colic - a prospective, quasi-randomised single bling controlled trial. *Acupunct Med* 2008;26:171–82.
- 59 Landgren K, Kvorning N, Hallström I. Acupuncture reduces crying in infants with infantile colic: a randomised, controlled, blind clinical study. *Acupunct Med* 2010;28:174–9.
- 60 Skjeie H, Skonnord T, Fetveit A, Brekke M. Acupuncture for infantile colic: a blinding-validated, randomized controlled multicentre trial in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:190–6.
- 61 Huhtala V, Lehtonen L, Heinonen R, Korvenranta H. Infant massage compared with crib vibrator in the treatment of colicky infants. *Pediatrics* 2000;105:e84.
- 62 Bird A, Gregory P, Jalloh M, Cochrane Z, Hein D. Probiotics for the treatment of infantile colic: a systematic review. *J Pharm Pract* 2017;30:366–74.
- 63 Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu X. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0141445.
- 64 Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio M, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes* 2015;6:245–51.
- 65 Sung V, Hiscock H, Tang M ym. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.
- 66 Castro-Rodriguez J, Stern D, Halonen M ym. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics* 2001;108:878–82.
- 67 Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more 'emotional'. *Acta Paediatr* 2000;89:13–7.
- 68 Lee C, Barr R, Catherine N, Wicks A. Age-related incidence of publicly reported shaken baby syndrome cases: is crying a trigger for shaking? *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:288–93.
- 69 Talvik I, Alexander R, Talvik T. Shaken baby syndrome and a baby's cry. *Acta Paediatr* 2008;97:782–5.
- 70 Barr R, Trent R, Cross J. Age-related incidence curve of hospitalized shaken baby syndrome cases: convergent evidence for crying as a trigger to shaking. *Child Abuse Negl* 2006;30:7–16.
- 71 Fujiwara T, Barr R, Brant R, Barr M. Infant distress at five weeks of age and caregiver frustration. *J Pediatr* 2011;159:425–30.
- 72 Reijneveld S, van der Wal M, Brugman E, Sing R, Verloove-Vanhorick S. Infant crying and abuse. *Lancet* 2004;364:1340–2.
- 73 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. *J Paediatr Child Health* 2007;43:284–90.
- 74 Laru S, Riihonen R, Ukkonen J. Itkuinen vauva ja koliikki – opas vanhemmille. Saloheimo A, toim. Väestöliitto 2014.
- 75 van der Wal M, van den Boom D, Pauw-Plom H, de Jonge G. Mothers' reports of infant crying and soothing in a multicultural population. *Arch Dis Child* 1998;790:312–7.
- 76 Howard C, Lanphear N, Lanphear B, Eberly S, Lawrence R. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med* 2006;1:146–55.
- 77 Lehtonen L. Kolmen kuukauden koliikki. *Suomen Lääkäril* 2009;64:1675–8.
- 78 Pärty A. Infant colic crying and gastrointestinal tract. Causes, consequences and cure. Väitöskirja. Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, lastentaudit 2013.
- 79 Mitsuoaka T. The effect of nutrition on intestinal flora. *Nahrung* 1984;28:619–25.
- 80 Benninga M, Nurko S, Faure C, Hyman P, St. James-Roberts I, Schechter N. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443–55.
- 81 Dupont C, Rivero M, Grillon C, Belaroussi N, Kalindjian A, Marin V. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:765–7.
- 82 Pärty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2015;78:470–5.
- 83 Fatheree N, Liu Y, Ferris M ym. Hypoallergenic formula with *Lactobacillus rhamnosus* GG for babies with colic: a pilot study of recruitment, retention, and fecal biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:160–70.
- 84 Lehtonen L, Korvenranta H, Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:310–4.
- 85 Roos S, Dicksved J, Tarasco V ym. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *PLoS One* 2013;8:e56710.
- 86 Pärty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early probiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;163:1272–7.