

Yenidoğanda ağrı

Didem Aliefendioğlu¹, Nilüfer Güzoğlu^{2,*}

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Neonatoloji Uzmanı

*İletişim: nguzoglu@gmail.com

SUMMARY: Aliefendioğlu D, Güzoğlu N. (Department of Pediatrics, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Kırıkkale, Turkey). Pain in newborn infants. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 35-42.

Newborns are frequently exposed to painful diagnostic and therapeutic procedures during follow-up in the neonatal intensive care unit. Therefore, treatment and relief of pain should be considered a part of any such procedures. The first step in relieving pain is to assess it. The detection of changes in biochemical, physiological and behavioral parameters during pain have led to the development of a scoring system based on these changes. Many methods are used to relieve pain; however, non-pharmacological approaches are recommended during minor procedures in particular. Breastfeeding and sucrose administration are the most common of these approaches. Depending on the causes and severity of pain, various pharmacological agents may be used when appropriate. Opioid analgesics are often the first line of treatment. However, opioids should be selected only if the pain is severe; moreover, such treatment should be terminated as soon as possible.

Key words: pain scale, analgesia, newborn.

ÖZET: Yenidoğan bebeklerde yoğun bakım ünitesinde izlemeleri sırasında sıklıkla, tanı ve tedavi amaçlı ağrılı işlemler yapılması gerekir. Bu nedenle ağrı durumları önemsenmeli ve işlem sırasında eğer eşlik ediyorsa ağrının giderilmesi işlemin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Ağrının giderilmesinde ilk basamak ağrının değerlendirilmesidir. Ağrı sırasında biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal parametrelerde değişikliklerin gözlenmesi, bu değişikliklere dayanan skorlama sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Ağrının giderilmesinde birçok yöntem kullanılmakta ise de özellikle küçük işlemler sırasında farmakolojik olmayan yaklaşımlar önerilmektedir. Bu yaklaşımlar arasında emzirme ve sükröz kullanımı en sık başvurulan yöntemlerdir. Ağrının nedeni ve şiddeti ile ilişkili olmak üzere değişik farmakolojik ajanlar da kullanılabilir. Analjezikler arasında opioid grubu ilk sırayı almaktadır. Ancak opioid grubu şiddetli ağrıda seçilmeli ve kullanımı kısa sürede sonlandırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: ağrı skoru, analjezi, yenidoğan.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Kuruluşu "Ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası doku hasarı ile ilişkili, duyuşsal ve duygusal hoş olmayan bir deneyim" olarak tanımlamıştır. Şiddetli ağrılı işlemlerden sonra post-travmatik stres sendromuna benzer uzun süreli sekel oluşabileceği bildirilmektedir.

Cilt ve mukozalardaki nosiseptörler postkonsepsiyonel 20. haftadan sonra sayı ve nitelik olarak erişkine benzerlik gösterir. Doku zedelenmesi sonrası açığa çıkan bradikinin, kalsiyum, potasyum, substance P ve prostaglandinler gibi biyokimyasal mediyatörler nosiseptörleri uyarır. Ağrı iletimi periferik sinirler içerisindeki

A-delta (geniş, myelinli ve hızlı ileti) ve C (myelinsiz ve yavaş ileti) lifleri aracılığıyla sağlanır ve yenidoğanlarda iletim myelinsiz C-lifleri aracılığı ile olur. Bu nedenle yavaş, ancak kontrolsüz olan bu ileti, ağrıyı azaltan inhibitör mekanizmaların da immatüresitesi nedeniyle ağrının büyük çocuk ve yetişkinlerden daha şiddetli hissedilmesine neden olabilir.¹

Yenidoğan ünitesine yatırılan bir bebekte tanı veya tedavi amaçlı (topuktan veya damardan kan alma, venöz veya arteriyel kateterizasyon, göğüs tüpü yerleştirilmesi, entübasyon veya aspirasyon, lomber ponksiyon, subkütan veya intramüsküler injeksiyon, cerrahi girişimler,

mekanik ventilasyon tedavisi gibi) ağrı veren birçok işlem uygulanmaktadır. Bu işlemlerin günlük ortalaması 5 ila 15 arasında değişir.

Yenidoğanlarda tekrarlayan ağrı ve stres, klinik durumda bozulma ve komplikasyonlara yol açar.² Solunum düzensizliği, hipoksemi, solukluk ya da kızarıklık, kan basıncı değişiklikleri, kalp hızı ve oksijen tüketiminde artış, pupillerde genişleme gibi kısa süreli değişikliklerin yanı sıra, kalıcı, yapısal ve fonksiyonel (endokrin, davranış ve immün sistemde) değişikliklere de neden olabilir.³ Hatta bu dönemdeki ağrı ve stres beynin gelecekteki uyaranlara yanıtını programlayabilir.⁴ Tekrarlayan ağrı, nörotoksisteye yol açan aşırı NMDA/eksitator amino asit aktivasyonuna neden olarak daha sonrasında, sosyal uyumda bozulma, anksiyete, ağrı duyarlılığında değişiklik, stres bozuklukları, hiperaktivite/dikkat yoksunluğuna eşlik edebilir.⁵

Ağrının değerlendirilmesi

Yenidoğanlar ve süt çocukları ağrıya davranışsal, fizyolojik ve biyokimyasal olarak yanıt verirler.⁶ Hatta ağrılı girişimlerin fetusta hormonal (kortizol ve β -endorfin) yanıtıya yol açtığı bildirilmektedir.^{7,8}

Ağrı sırasında ortaya çıkan davranışsal yanıtlar yüz ifadesinde değişiklik, ağlama, huzursuzluk, inleme, beslenme güçlüğü, aşırı ekstansiyon, tonus değişikliği, kaş, gözler ve nazolabiyal oluğun durumu, uyanıklık durumu ve huzursuzluk olarak özetlenebilir. Fizyolojik parametreler ve ağrı sırasında gözlenen değişiklikler kalp hızı ve kan basıncında artış, O_2 satürasyonu ve parsiyel O_2 basıncında azalma, vagal tonusta azalma, solunum sayısı ve intrakranial basınçta artış olarak sıralanabilir. Biyokimyasal yanıt ise hormon düzeyindeki

değişiklikleri yansıtır. Katekolaminler, kortizol, b-endorfin, büyüme hormonu, glukagon, renin, aldosteron artarken, insülin salgılanması genellikle baskılanır.

Ağrının değerlendirilmesinde “altın standart” yoktur ve kullanılan yöntemler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Değerlendirilmesi kolay, non-invaziv ve ağrıyı yansıtan “doğru” bir işaret olması nedeniyle sıklıkla davranışsal parametreler kullanılmaktadır.

Sık kullanılan ağrı skorları

NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)

En sık kullanılan skordardan birisidir. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde uygulanan işlemlere bağlı ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Puanlamada yüzün şekli, ağlama durumu, solunum şekli, kollar ve bacakların şekli ve uyku durumu değerlendirilir. Çok fazla zaman gerektirir ve entübe bebeklerin değerlendirilmesi güçtür. Entübe olmayan bebeklerde akut ağrılı durumlar için uygundur (Tablo I).⁹

PIPP (Premature Infant Pain Profile)

Kaşların kaldırılması, gözlerin sıkıca kapatılması, nazolabiyal olukta belirginleşme gibi yüz ifadesindeki değişikliklere ek olarak gebelik yaşı, kalp hızında artış ve O_2 satürasyonunda düşme eklenmiştir. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde, invaziv girişim ve postoperatif ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Kalp hızı ve oksijen satürasyonu işlemden 15 saniye önce ve olaydan sonra 30 saniye içinde değerlendirilir. Skorlama 0 ile 21 arasındadır. Skorum <6 olması ağrı yokluğu veya minimal olması lehine kabul edilirken, >12 şiddetli ağrı lehinedir. Değerlendirmenin zaman alan bir işlem olması yanında entübe bebeklerde

Tablo I. NIPS Yenidoğan Ağrı skalası (Neonatal Infant Pain Scale).⁹

Kategoriler	0	1	2
Yüz	Sakin	Yüz kasları gergin, alın ve çene kırışık	
Ağlama	Yok	Sızlanma	Sürekli, kuvvetli ağlama
Solunum şekli	Sakin	Değişken, düzensiz	
Kollar	Rahat	Fleksiyon/ekstansiyon	
Bacaklar	Rahat	Fleksiyon/ekstansiyon	
Uyku durumu	Uyuyor/sakin-uyanık	Huysuz, sakinleştirilemeyen	

nazolabiyal oluşun değerlendirilmesi sorun olabilir. Ayrıca prematüre bebeklerde sıklıkla eşlik eden pulmoner sorun nedeniyle oksijen saturasyonunun ağrı işaretleyicisi olarak kullanılmasında da zorluk vardır (Tablo II).¹⁰

NFCS (Neonatal Facial Coding System)

Sadece yüz kaslarının hareketlerine dayanarak, zamanında ve prematüre doğan bebeklerde, işlemsel ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Kaşların kaldırılması, gözlerin sıkıca kapanması, nazolabiyal olukta belirginleşme, dudaklarda kısmi açılma, ağızda yayılma (dikey veya yatay), dilde gerginleşme ve dilin ağız dışına çıkması, çenede titreme olmak üzere sekiz parametre değerlendirilir. Ancak dudaklarda büzülme, dilin çıkması, çenede titreme gibi bazı yüz hareketlerinin ağrısız durumlarda da oluşması yanı sıra, yatay veya dikey yönde ağızda yayılma ve dilde gerginlik gibi bazı yüz hareketlerinin de ağrılı durumlarda kısa bir süre saptanması yöntemin dezavantajlarını oluşturur.^{11,12}

CRIES (Crying, Requires O₂, Increased vital signs, Expression, Sleepless)

Prematüre doğan bebeklerde (32-36 haftalar arası) bebeklerde, postoperatif ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Ağlama durumu, oksijen saturasyonu, kalp hızı ve/

veya kan basıncı, yüz ifadesi ve uyku durumu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Her bir parametre iki üzerinden puanlanır; 3-4 puan hafif-orta derecedeki ağrıyı; beş ve üzerindeki değerler şiddetli ağrıyı gösterir. Şiddetli ağrının azaltılması için analjezik verilmesi önerilir. Ameliyat sonrası ilk 24 saatlik dönemde iki saat ara ile sonrasında ise dört saat ara ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (Tablo III).¹³

Yenidoğanlarda ağrı ile ilgili en önemli sorun ağrının tanımlanmasındaki güçlüktür. Yukarıda sözü edilen değerlendirmeler yanında ağrının değerlendirilmesinde objektif bir yöntem geliştirilmesi için araştırmalar da devam etmektedir. Objektif ağrı değerlendirme yöntemleri olarak zamanında ve prematüre doğan bebeklerde fonksiyonel MR görüntüleme, elektroensefalogram monitörizasyonu, “event-related potentials”, ve/veya “near-infrared spectroscopy” umut veren yöntemlerdir. Yeni ağrı değerlendirme yöntemlerin arasında bir de “stres dedektörü” sayılabilir. Stres dedektörü derinin iletkenliği veya emosyonel terlemenin analizi ile stres ve/veya ağrının saptanması ve monitörize edilmesi konusunda yeni geliştirilen bir yöntem olup, klinik araştırma projeleri ve tanılal amaçlar için kullanılması

Tablo II. Prematüre Bebek Ağrı Profili (PIPP).¹⁰

	0	1	2	3
Gebelik yaşı	>36 hf	32-35 hf 6 gün	28-31 hf 6 gün	< 28 hf
Yüz görünümü	Aktif, gözler açık, yüz hareketi var	Sakin, gözler açık, yüz hareketi yok	Gözler kapalı, aktif, uyuyor, yüz hareketi var	Gözler kapalı, sessiz, uyuyor, yüz hareketi yok
Maksimum kalp hızı	0-4 atım/dk	5-14	15-24	>25
Minumum O ₂ saturasyonu (%)	0-2.4 ↓	2.4-4.9 ↓	5-7.4 ↓	>7.5 ↓
Kaşların kaldırılması	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Gözleri sıkıca kapatma	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Nazolabial oluşun belirginleşmesi	Yok	Hafif	Orta	Ağır

Kalp hızı, SpO₂ işlemden 15 saniye önce ve olaydan sonra 30 saniye içinde değerlendirilir. Yok: Değerlendirme süresinin %0-9; Minimal: Değerlendirme süresinin %10-39; Orta: Değerlendirme süresinin %40-69; Ağır: Değerlendirme süresinin >%70 olması olarak tanımlanmaktadır.

önerilmektedir.^{14,15}

Sedasyon skoru

Yüz görünümü, emme, spontan motor aktivite, eksitabilite ve uyarana yanıt, el ve ayak parmaklarında aşırı fleksiyon değerlendirilerek skorlama yapılır. Özellikle entübe edilmiş yenidoğanlarda sedasyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır.¹⁶

Ağrının önlenmesi

Carbajal ve arkadaşları¹⁷ yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen yenidoğanlara günde (ortanca olarak) 16 işlem yapıldığını ve bu işlemlerden 10'unun ağrılı girişim olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle ağrının önlenmesi için ağrılı işlemleri sınırlandırma, sadece gerekliyse yapma, olabildiğince invaziv olmayan izlem, tekrarlayan kan alma yerine santral kateter, kan alma zamanlarını birleştirip sıklığını azaltma, gereksiz aspirasyondan kaçınma, işlemlerin deneyimli kişilerce ve uygun teknikle yapılması gibi basit önlemler alınabilir. Yapılan çalışmalarda venöz ponksiyonun topuktan kan almaya göre daha az ağrılı olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Şiddetine veya nedenine bağlı olarak ağrının giderilmesi için ilaçsız yöntemler uygulanabilir veya ilaç kullanılabilir.

İlaçsız yaklaşım

İlaçsız girişimler pozisyon vermek/sokulmak, kundaklamak, sallamak, dokunmak/masaj, kanguru bakımı yapmak, ortam ışığının kısık olması, gece gündüz döngüsünün oluşturulması, aşırı gürültünün önlenmesi, emzirme veya yalancı emzik, yalnız başına veya emzikle sükroz verilmesidir. Bu yaklaşımlar arasında emzirme ve sükroz en etkin önlemlerdir. Meta-analiz sonuçlarına göre emzirmenin analjezik etkisinin özellikle basit ağrılı işlemler sırasında

yeterli olduğu bildirilmektedir. Şırınga ile verilen anne sütü, emzirme ile aynı etkiyi göstermemiştir.¹⁹ Yakın zamanda zamanında doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada anne ve bebek arasında ten-ten temas sağlayıp, topuk delinmeden beş dakika önce başlayarak ağrılı işlem süresince emzirmeye devam edildiğinde, ilaçsız diğer yöntemlere göre daha etkin bir analjezi sağlandığı bildirilmiştir.²⁰

Sükroz, ağrılı basit işlemler sırasında (topuktan ve damardan kan alma gibi) ağrıyı azaltmak için güvenli ve etkin bir diğer yöntemdir. Emme olmadan ağız içine verilmesi etkili iken intragastrik uygulandığında aynı etki görülmez. Venöz ponksiyon öncesi kullanımda etkinliği bildirilmiş olmakla beraber, retinopati muayenesi, mesane kateterizasyonu, nazogastrik tüp yerleştirilmesi ve subkutan injeksiyon, sünnet gibi diğer ağrılı girişimler için az sayıda çalışma bulunmakta olup sonuçlar çelişkilidir.²¹⁻²⁴ Topuktan kan alma ve venöz ponksiyondan iki dakika önce 0.012 - 0.12 gr (% 24' lük sükrozdan 0.05-0.5 ml) rutin kullanım önerilmektedir.²⁵

İlaçlı yaklaşım

Ağrının şiddeti ve nedenine bağlı olarak kullanılan ajanlar değişebilmekle birlikte, en sık opioid grubu analjezikler kullanılmaktadır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, gastrik erozyon ve gastrointestinal kanamaya neden olabilmesi yanında, trombosit agregasyonu ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile intraventriküler kanama ve böbrek yetmezliği riskini artırması nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır. Asetaminofen ise hem zamanında hem de prematüre doğan bebeklerin hafif-orta derecede ağrı veren işlemlerinde ve postoperatif dönemde kullanılabilir. Ceelie ve arkadaşları²⁶ majör cerrahi sonrası intravenöz parasetamolün

Tablo III. CRIES Ağrı Skalası.¹³

Kategoriler	0	1	2
Ağlama	Yok	Yükses sesle ağlama	Sakinleştirilemeyen, sürekli ağlama
SpO ₂ > 95	%21	%21-30	>%30
Kalp hızı ve/veya kan basıncı	Artış yok	<%20	≥%20
Yüz ifadesi	Rahat	Yüz buruşturma	Yüz kasları sürekli kasılı, inleme olabilir.
Uyku durumu	Normal	Kısa aralıklı uyuyor, sık uyanıyor	Sürekli uyanık

morfin ile kombine kullanımının, kümülatif morfin gereksinimini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Yenidoğanlarda, büyük çocuk ve yetişkinlerin aksine hepatik ve renal yan etkiler seyrek görülür. Gebelik yaşına göre önerilen doz 24-30 hafta için 20-30 mg/kg/gün, 31-36 hafta için 35-50 mg/kg/gün, zamanında doğan bebeklerde 50-60 mg/kg/gündür.²⁷

Morfin

Morfin μ -opioid reseptör agonisti olup beyin sapı asenden yolda inhibisyon yaparak analjezi ve sedasyon sağlar ve spinal kordun arka boynuzunda nöronal deşarjı engeller. İlk bir saat içinde 100-150 mg/kg dozunda yükleme yapıp, 10-20 mg/kg/saat dozunda devamlı infüzyon şeklinde idame ettirilebilir. Erişkinlerde hızla hepatik yolla metabolize edilirken, prematüre doğan bebeklerde metabolik süreç daha yavaştır ve tam değildir. Postoperatif dönemde etkili ve güvenli şekilde kullanılmaktadır. Ağrılı işlemler sırasında, plaseboya göre üstün olduğunu bildiren çalışmalar yanısıra plasebo ile farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{28,29}

Ventilatöre bağlı prematürelere plasebo ile karşılaştırıldığında morfin grubunda ağrının klinik bulgularında azalma ve ventilatörle daha iyi uyum gözlenmesine rağmen rutin olarak kullanımının klinik fayda sağlamadığı bildirilmektedir. Otuz iki hafta ve altında doğan entübasyon uygulanmış 898 bebeğin değerlendirildiği çok merkezli prospektif bir araştırma olan NEOPAIN çalışmasında, morfin ve plasebo uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Çalışmada, morfin alan grubun daha düşük ağrı skorlarına sahip olmasına rağmen, ventilatörde kalma süresi ve tam enteral beslenmeye geçiş süresinin daha uzun olduğu, daha fazla hipotansiyon geliştiği ve plasebo grubundaki hastaların yarısında ağrı kesici uygulanmasına gerek olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca ciddi

intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi veya ölüm oranları da benzer bulunmuştur.³⁰ Çalışmaya katılan hastalardan morfin grubunda 14, plasebo grubunda beş çocuk 5-7 yaşlarında tekrar değerlendirilmiş ve morfin verilenlerde, vücut ağırlığı ile baş çevresinin plasebo verilenlere göre daha düşük, çevreye uyum ve sosyalleşmelerinin daha az olduğu gösterilmiştir.³¹

Fentanil

Opioid grubu içinde sıklıkla tercih edilen fentanil, hızlı analjezi ve hemodinamik stabilite sağlanması, endokrin stres yanıtının bloke edilmesi, ağrı ilişkili pulmoner vasküler direnç artışının engellenmesi gibi avantajlara sahiptir. Fentanilin infüzyon dozu 1-5 mg/kg/saat olarak önerilmektedir. Hızlı tolerans gelişmesi nedeniyle, uzamış kullanımda doz artışı gerektirir. Ayrıca bradikardi, solunum depresyonu, laringospazm ve göğüs duvarı rijiditesi gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.

Morfin veya fentanilin kullanımı sırasında yan etkiler açısından dikkatli izlem gereklidir. Morfin solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, abdominal distansiyon, bağırsak seslerinde azalma, idrar retansiyonuna neden olabilir. Yan etkiler sıklıkla infüzyon hızı ile ilişkilidir. Bu nedenle yavaş infüzyon yan etkinin ortaya çıkmasını engelleyebilir. Ayrıca göğüs duvarı rijiditesi gibi solunumu güçleştiren durumlarda nalokson (0.01-0.1 mg/kg intravenöz) kullanılabilir.

Uzun süren kullanım sonrası kesilince yoksunluk belirtileri gözlenebilir. Yoksunluk belirtileri; huzursuzluk, sürekli uyanıklık, tremor, hipertonsite, yüksek perdeli ağlama, nöbet geçirme, canlı refleksler, terlemede artış, emmede azalma, kusma, reflü, sulu dışkı, dehidratasyon, ateş, ısı dengesizlikleri, takipne şeklinde olabilir. Bu nedenle tedavi, kademeli olarak doz azaltımı uygulanarak kesilir.

Remifentanil

Fentanil türevi olan remifentanilin, yarılanma ömrünün çok kısa olması yanı sıra nonspesifik plazma ve doku kolinesterazları ile yıkılması önemli bir avantaj sağlar.³² İnfüzyon yerine bolus olarak uygulanması fentanilde olduğu gibi hipotansiyon, göğüs duvarı rijiditesi ve bradikardiye neden olabilir.

Tablo IV. Ağrının ortaya çıkmasını sağlayan sebebe göre seçilebilecek skorlama yöntemi.

Yöntem	Ağrı tipi
NIPS	İşlem
PIPP	İşlem post-op (minör)
NFCS	İşlem
CRIES	Post-operatif

Propofol

Popülaritesi gittikçe artan anestetik bir ajandır, ancak yenidoğanlarda klinik uygulama verileri yetersizdir. Solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi ve üst solunum yolu obstrüksiyonu yanı sıra uzamış kullanımda ciddi metabolik asidoz, miyokardiyal ve hepatik yetmezlik gibi ciddi yan etkileri nedeniyle yenidoğanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.³³

Ketamin

Güçlü bir analjezik, sedatif ve amnezik ajan olması nedeniyle potansiyel avantajlara sahiptir. Postoperatif ve işlemsel analjezi için kullanılabilir. Ancak yenidoğanlarda çok az sayıda çalışma vardır. Kan basıncı ve kalp hızında hafif artış ve bronkodilatasyon yanı sıra, serebral kan akımında minimal etki gözlenmesi nedeniyle kardiyak kateterizasyon ve konjenital kalp hastalıklarının ameliyatlarında avantaj sağlar.³⁴ İntrakranial ve oküler basıncın artışına yol açabileceği için dikkatli olmak gerekir. 0.5–2 mg/kg olacak şekilde uygulanır. Hayvan deneylerinde immatür beyinde nöronal apoptozisi artırdığı gösterilmiştir.³⁵

Stres kontrolü

Ağrının değerlendirilmesi sırasında stresin de eşlik edebileceği hatırlanmalıdır. Ağrı her zaman strese yol açar, ancak stres her zaman ağrıya bağlı değildir veya ağrı ile birlikte değildir. Birçok fizyolojik parametre strese de eşlik edebileceğinden tam olarak ağrı lehine yorumlanamaz.¹⁰

Ağrının önlenmesinde olduğu gibi gürültü ve aşırı ışıktan kaçınma gibi rahatlatıcı önlemler yanı sıra, kundaklama, pozisyon, beslenme amaçlı olmayan emme gibi ilaçsız yaklaşımlar stresten koruyucu önlemleri oluşturmaktadır. Sedasyon sağlayan farmakolojik ajanlar olarak benzodiazepin, barbitürat, fenotiazin, kloral hidrat sayılabilir.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler sedatif-hipnotik, amnezik, anksiyolitik, kas gevşetici ve anti-epileptik özelliklere sahiptir. Yenidoğan ünitelerinde sıklıkla kullanılmakta olan midazolam analjezik etkisi olmayan, kısa etki süreli sedatif bir benzodiazepindir. Başlangıç dozu 100 mg/kg ve idame dozu 50-100 mg/kg/saat intravenöz infüzyon olacak şekilde yenidoğanlarda kullanılabilir.³⁶ Etkin sedasyon sağlamakla

birlikte, hipotansiyon, solunum depresyonu ve konvülsiyon benzeri miyoklonik hareketler gibi yan etkilere neden olabilir. Birkaç gün içinde tolerans gelişmesi veya klirens artışı nedeniyle doz artışı yapmak gerekebilir. İntranasal ve dil-altı uygulamada biyoyararlanım %50, oral uygulamada ise %36'dır. Yarı ömrü 30-60 dakika olup, prematüre doğan ve karaciğer yetmezliği olan bebeklerde 22 saate kadar uzayabilir. Randomize-kontrollü bir çalışma olan NOPAIN çalışmasında, midazolam alan grupta erken dönem nörolojik sonuçların plasebo ve morfin grubuna göre daha kötü olduğu bildirilmektedir.³⁷ Oysa uzamış sedasyon ve/veya analjezinin uzun dönem nörolojik sonuçlarının araştırıldığı EPIGAGE çalışmasında ise gebelik yaşı <32 hafta olan bebeklerin beş yaşındaki nörolojik gelişimlerinin sedasyon almayan bebeklerle farklı olmadığı gösterilmiştir.³⁸ Çalışma sonuçlarının çelişkili olması nedeni ile günümüzde prematüre bebeklerde rutin kullanım önerilmemektedir.

Lorazepam ile ilgili veriler yetersiz, etki süresi ve yarılanma ömrü değişkendir. Diazepam ise uzun yarılanma ömrü nedeniyle önerilmez.

Diğerleri

Diğer sedatifler arasında bulunan kloral hidrat (25 mg/kg) tek doz kullanıma uygundur. İşlemden önce per oral ya da rektal olarak uygulanabilir; analjezik etkisi yoktur. Tekrarlayan dozlarda metabolitlerin birikimi sonucu santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem depresyonuna ve hiperbilirübinemiye neden olabilir.³⁹ Fenobarbital/fenotiazinlerin yararlı olduğunu gösteren deliller yetersizdir ve yarılanma ömrünün uzun olması dezavantaj oluşturur.

Deksmedetomidin yüksek oranda selektif $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör agonisti olup analjezi, sedasyon ve anksiyolitik etkileri bulunmaktadır. Cerrahi girişimler sırası ve sonrasında sedasyon sağlamak için FDA onayı 2008 yılında alınmış olup, hayvan deneylerinde nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Umut veren alternatif bir ilaç olmakla birlikte prematürelere yaygın şekilde kullanımdan önce kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁰

Sonuç olarak, yenidoğanlarda ağrı önemslenmeli, ağrılı işlemlerde ağrının giderilmesi işlemin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Küçük işlemler sırasında emzirme veya sükröz öncelikli

olarak seçilmeli, opioid grubu şiddetli ağrıda kullanılmalı, ancak uzamış kullanımdan kaçınılmalıdır. Ayrıca her yenidoğan kliniğinin ağrı ve uygulanacak ağrı giderme yöntemini tanımlayan, önceden belirlenmiş bir ağrı protokolü bulunmalıdır.

KAYNAKLAR

- Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998; 73: 1-9.
- Anand KJ. Gastric lesions in neonates: effects of stress? *Crit Care Med* 1993; 21: 1817-1819.
- Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 253-261.
- Winberg J. Do neonatal pain and stress program the brain's response to future stimuli? *Acta Paediatr* 1998; 87: 723-725.
- Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000; 77: 69-82.
- Mathew PJ, Mathew JL. Assessment and management of pain in infants. *Postgrad Med J* 2003; 79: 438-443.
- Giannakouloupoloulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344: 77-81.
- Teixeira J, Fogliani R, Giannakouloupoloulos X, Glover V, Fisk NM. Fetal haemodynamic stress response to invasive procedures. *Lancet* 1996; 347: 624.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; 12: 59-66.
- Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13-22.
- Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain* 1994; 58: 341-346.
- Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 76: 277-286.
- Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
- Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 237-245.
- Mel'nikova NI, Dzemesko Elu, Strogonov IA, Vorob'ev VV. [Assessment of pain sensitivity in neonates with surgical pathology]. [Article in Russian] *Anesteziol Reanimatol* 2011; 50-52.
- Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beaufils F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994; 344: 646-650.
- Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300: 60-70.
- Shrestha M, Adhikari R. Comparison of pain response to venepuncture versus heel lance blood sampling in term neonates. *J Nepal Paediatr Soc* 2012; 32: 99-104.
- Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004950.
- Marín Gabriel MÁ, del Rey Hurtado de Mendoza B, Jiménez Figueroa L, et al. Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F499-F503.
- Allen KD, White DD, Walburn JN. Sucrose as an analgesic agent for infants during immunization injections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 270-274.
- McCullough S, Halton T, Mowbray D, Macfarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F100-F103.
- Kaufman GE, Cimo S, Miller LW, Blass EM. An evaluation of the effects of sucrose on neonatal pain with 2 commonly used circumcision methods. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 564-568.
- Grabska J, Walden P, Lerer T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy for prematurity? *J Perinatol* 2005; 25: 33-35.
- Stevens B, Yamada J, Lee G, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD001069.
- Ceclie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 149-154.
- Cuzzolin L, Antonucci R, Fanos V. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 178-185.
- Taddio A, Lee C, Yip A, Parvez B, McNamara P, Shah V. Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in [corrected] neonates undergoing central line placement. *JAMA* 2006; 295: 793-800.
- Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJ. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 2005; 115: 1494-1500.
- Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1673-1682.

31. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJ. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol* 2012; 34: 47-55.
32. Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simões e Silva AC. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F293-F294.
33. Shah PS, Shah VS. Propofol for procedural sedation/ anaesthesia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007248.
34. Friesen RH, Henry DB. Cardiovascular changes in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, and ketamine. *Anesthesiology* 1986; 64: 238-242.
35. Anand KJ. Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice? *Anesthesiology* 2007; 107: 2-4.
36. Treluyer JM, Zohar S, Rey E, et al. Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 479-485.
37. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 331-338.
38. Roze JC, Denizot S, Carbajal R, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 728-733.
39. Buck ML. Chloral hydrate use during infancy. *Neonatal Pharmacol Quart* 1992; 1: 31-37.
40. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014; 164: 276-282.