

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE
AĞRI VE TEDAVİSİ REHBERİ
2021 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Şule Yiğit Prof. Dr. Ayşe Ecevit Doç. Dr. Özge Altun Köroğlu

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Prof. Dr. Merih Çetinkaya
Prof. Dr. Nejat Narlı

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2021

Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi Rehberi Rehberinin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Ankara, 2021

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE
AĞRI VE TEDAVİSİ REHBERİ
2021 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Şule Yiğit

Prof. Dr. Ayşe Ecevit

Doç. Dr. Özge Altun Köroğlu

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. AĞRININ TANIMI VE FİZYOLOJİSİ	5
2.2. AĞRININ YENİDOĞANDA TARİHÇESİ	6
2.3. AĞRININ YENİDOĞANDA ETKİLERİ	6
2.4. YENİDOĞAN BEBEKLERİN MARUZ KALDIKLARI AĞRILI GİRİŞİMLER	7
3. YENİDOĞANLARDA AĞRI YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ	7
3.1. Fizyolojik değişkenler	9
3.2. Davranışsal değişkenler	9
3.3. Hormonal ve metabolik değişkenler	9
3.4. Ağrı yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan yapılandırılmış yöntemler	9
3.5. Ağrı Değerlendirmesi İçin Yöntem Seçimi	10
Akut ağrı:	10
Postoperatif ağrı:	11
Uzamış/inatçı/kronik ağrı:	11
4. YENİDOĞANDA AĞRI TEDAVİSİ	11
4.1. Ağrılı girişimlerin azaltılması	11
4.2. Çevresel ve davranışsal önlemler	12
4.3. Farmakolojik olmayan yöntemler	12
4.3.1. Emzirme ya da sağılmış anne sütü	14
4.3.2. Besleme amaçlı olmayan emzirme	14
4.4. Pozisyon verme	14
4.5. Diğer farmakolojik olmayan yöntemler	14
5. FARMAKOLOJİK TEDAVİ	15
5.1. Şekerli solüsyonlar	15
5.2. İlaçlar	18
5.2.1. Topikal anestezipler	19
5.2.2. Opiyatlar	19
5.2.3. Nonopiyat tedaviler	20
5.2.4. Diğer sedatifler	20
5.3. Postoperatif Analjezi	22
5.4. Mekanik ventilasyon için analjezi	22
5.5. Yenidoğan bebekte ağrının ve ağrıyı engellemek için kullanılan ilaçların uzun dönem komplikasyonları	22
5.6. Girişimlere yönelik tedavi	22
6. EKLER	25
Ek 1: N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale,	25
Ek 2: Modifiye Finnegan Neonatal Yoksunluk Sendromu Skorlaması	27
7. KAYNAKLAR	28



YENİDOĞAN DÖNEMİNDE AĞRI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane ve hastane dışında izlenen, prematüre ve term yenidoğan bebeklerde ağrı kontrolü, bu bebeklere bakım veren tıbbi personelin dikkat etmesi gereken en önemli etik ve tedaviye yönelik yaklaşımlardan biridir. Unutulmalıdır ki hekim ağrı oluşturacak şeylerden kaçınmak ve Tıbbi Deontoloji Nizamnamesinde belirtildiği gibi hastanın "İstirabını azaltmaya veya dindirmeye çalışmakla mükelleftir"

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen özellikle 24-32 haftalık bebeklerin yaşam oranı eski yıllarla karşılaştırıldığında giderek artmaktadır. Bu bebekler, beyinlerinin hızlı geliştiği ve stres algı sistemlerinin organize olduğu YYBÜ'de izlem sürecinde, tekrarlayan ağırlı invaziv girişimlere maruz kalırlar. Postnatal dönemde ağrıya bağlı aşırı ve anormal nöral aktivite; uzun dönemde somatosensör ve ağrının işleyişi ile ilgili fonksiyonel basamaklarda değişiklikler yapmaktadır. Ayrıca nöral stimülasyon ve inhibisyonda oluşan dengesizlik, santral sinir sisteminde nosiseptör (periferik ağrı reseptörleri) uyarısında artışa neden olur. Prematüre bebeklerin santral sinir sisteminde yer alan spesifik hücreler; eksitotoksinite, oksidatif stres ve enflamasyona çok hassastır. Bu nedenle ağrı kontrolünde yetersizlik bebeklerde ileri dönem nörogelişimsel ve davranış ile ilgili sorunlara yol açmaktadır.

Yenidoğan bebeklerin maruz kaldıkları akut ve kronik ağrının nedeni ve fizyolojisi farklı olduğu için uygulanacak tedavileri de farklı olmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar yenidoğan bebeklere bakım veren tıbbi personelin bu konudaki farkındalığının giderek arttığını göstermektedir.

Bu rehberde ülkemizde hastane ve hastane dışında izlenen, preterm ve term yenidoğan bebeklerde ağrı kontrolüne ilişkin izlem, önlem ve tedaviye ait güncel bilimsel verilere dayalı önerilerin sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI VE FİZYOLOJİSİ

Yenidoğan bebekte ağrı algısı intrauterin dönemden itibaren başlar. Fetüste ağrının tanımlanması için anatomik, nörofizyolojik ve hormonal komponentlerin gelişmesi gerekir. Prenatal 20. haftadan sonra korteks ve talamus arasındaki iletişim başlar^{1,2,3,4,5}.

Fetüs intrauterin 2. trimesterden itibaren ağrıyı duymaya başlar. Doğumdan itibaren mekanik, termal ve kimyasal stimuluslara ve periferik hassasiyet veya primer hiperaljiye nosiseptörlerin yanıtı oluşur ve ağrı sinyalleri somatosensör kortekse ulaşır. Nosisepsiyon 20-22 inci haftada başlamaktadır⁷. Nosiseptörler özellikle cildin yüzeyinde, periost, arter duvarı ile eklem yüzeyinde en yoğun olarak bulunurlar. Bebekler ağrıya fizyolojik, davranışsal ve hormonal yanıt vermektedirler^{8,9}.

Fetal ve neonatal ağrı üzerine yıllarca yapılan araştırmalar, ağrının yapısal ve gelişimsel mekanizmasının erişkinden farklı ve fetüs veya yenidoğan bebeğe özgü olduğunu göstermiştir. Yenidoğanda nöral ağrı yolu, ciltteki duyu reseptörlerinden başlayıp beyinde kortekse ilerler. Hatırlama, algısal farkındalık ve bilinç bu sistemde yer alır. Ancak çalışmalar, yenidoğan nosiseptörlerin erişkine göre daha yoğun olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla yenidoğan bebekler özellikle prematürel, nosiseptif uyarılara karşı büyük çocuklar ve erişkinden daha hassastır¹⁰.

Kronik ağrının yenidoğan için kesin bir tanımı yoktur. Ayrıca yenidoğanda ne kadar akut ağrılı işlem sonucunda kronik ağrı geliştiğine dair somut veri de bulunmamaktadır. Bu konuda 2014 yılında Delhi tekniği ile yapılan tarama çalışmasında, kronik ağrı için çocuklar veya erişkinlerde tanımlanan 3-6 aylık bir zaman dilimi yenidoğanlar için belirlenememiştir¹¹. Ancak YYBÜ'de uzun süre izlenen her yenidoğan bebek, yeterli ağrı kontrolü yapılamaması nedeniyle kronik ağrı olasılığı için riskli bulunmuştur.

2.2. AĞRININ YENİDOĞANDA TARİHÇESİ

Yenidoğan bebeklerin ağrıya hassas olduğuna dair ilk bilgiler Felix Wurtz'un 1612 yılında basılan 'The Children's Book' adlı kitabında yer almıştır. Ancak 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın ilk yarısına kadar, yenidoğan bebeklerin nöroanatomik ve nöroendokrin gelişimini tamamladıkları için ağrı duymadıklarına inanılmıştır.

1980'li yılların başlarına kadar yenidoğan bebeklerin invaziv girişimlerde ağrı duymadığı düşüncesi süregelmiştir¹². Bu yıllara kadar yapılan cerrahi girişimlerde sadece kas paralizisini sağlamak için kürar (pankronium) kullanılmıştır (Liverpool metodu). Ancak 1986 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bebeklerin ağrı kesici verilmeden ameliyat edilmesi aileler tarafından tepki ile karşılanmıştır. Anand ve Hickey 1987 yılında yenidoğan bebeklerin ağrıya verdikleri fizyolojik ve hormonal yanıtın erişkinlere benzer veya daha fazla olduğunu göstermişlerdir¹. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Anestezistler Birliği (ASA), 1987 yılında yenidoğan bebeklerin gebelik haftasına ve kortikal immatüritesine bakılmaksızın operasyonlarda anestezi ve postoperatif olarak ise ağrı kesici kullanılmasının güvenli ve gerekli olduğuna karar vermiştir. 2000'li yıllardan itibaren; ağrının sistematik ve düzenli olarak değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Ayrıca hasta bebeklerin hakları, yapılacak olan invaziv girişimlerde ağrının azaltılması, girişimlerin gerekli olup olmadığının sorgulanması, kronik ağrının azaltılması, engellenmeyen ağrının oluşturduğu yan etkiler, aile ve tıbbi personelin eğitilmesi ile ilgili bilgiler rehberlerde yer almaya başlamıştır. 2009 yılında dünyada 40'dan fazla ağrı

değerlendirme aracı olduğu ama hiç birinin rutin olarak YYBÜ'de kullanılmadığı saptanmıştır. Slater ve ark 2010 yılında¹³; postmenstrüel yaşı (PMY) 35-39 hafta olan bebeklerde lanset ile topuk delinerek verilen ağrılı stimulusa yanıtı EEG ve evoked potansiyel analizi ile incelemiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen elektrofizyolojik bulgular, PMA 35 hafta olan bebeklerin ağrılı ve ağrılı olmayan uyarılarına ayırabildiğini göstermiştir.

2.3. AĞRININ YENİDOĞANDA ETKİLERİ

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde tekrarlayan ağrılı girişimlere maruz kalan ve izlemde buna yönelik uygun yaklaşımlarda bulunulmayan yenidoğanların, yıllar içinde ağrı algıları ve nöroendokrin stres yanıtları bozulabilir. Bunun sonucu olarak bu bebekler kalıcı nörolojik ve davranışsal sorunlar yaşayabilirler. Ağrının uzun dönemde yaratacağı bu olumsuz sonuçların oluşmasına, ağrının engellenmemesinin yanı sıra kullanılan analjezik ve sedatif ilaçların istenmeyen etkileri de neden olabilir.

Yenidoğan alanında yapılan hayvan çalışmalarında tekrarlayan veya sürekli devam eden ağrının nöronlarda apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yenidoğan döneminde sürekli ağrı ve strese maruz kalan, immatür fizyolojik ve stres sisteme sahip prematüre bebeklerin, allostatik yüklerinin belirgin olarak arttığını ve bunun uzun dönemde nörogelişimsel geriliğe neden olduğunu göstermiştir.

1999 yılında Anand ve ark.¹⁴ tarafından yapılan pilot çalışmada (NOPAIN) ventilatör tedavisi alan prematüre bebeklerin sürekli morfin infüzyonu alan grubunda, almayan gruba göre daha iyi nörogelişimsel sonuçlar elde edilmiştir. Johnson CC ve ark.¹⁵ 1993 yılında yaptıkları çalışmada; çok sayıda ağrıya veya noksiyus (doku yıkan veya zarar veren) uyarılara maruz kalan postkonsepsiyonel 28-32 haftalık preterm bebeklerin, bu uyarılara maruz kalmayan aynı haftadaki bebeklere göre davranış ve psikolojik olarak farklı yanıt verdiğini saptamışlardır. Anand ve ark.¹⁶ 2000 yılında tekrarlayan ağrının yenidoğan bebeklerin gelişmekte olan nöronlarında eksitotoksik hasar yaratarak, anksiyetede artış, ağrıya hassasiyette değişim, strese bağlı hastalıklar, hiperaktivite ve dikkat eksikliği, sosyal yeteneklerde eksiklik oluşturabileceğini bildirmişlerdir. 2006 yılında, ağrılı işleme maruz kalan 28-36. gebelik haftasındaki preterm bebeklerde, ağrıya bağlı kortikal aktivasyon verileri 'near infrared spectroscopy' (NIRS) kayıtlarıyla gösterilmiştir¹⁷. Hermann ve ark.¹⁸ tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada YYBÜ'de izlenen ve ağrıya maruz kalan preterm ve term bebeklerin uzun dönem izleminde ağrıya hassasiyetlerinin değiştiği belirlenmiştir. Bu çalışmada; yenidoğan döneminde tekrarlayan ağrının ileri

dönemde ağrı yolağının fonksiyonunda değişim yaptığı gösterilmiştir

2013 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada 32 haftanın altında doğan prematüre bebeklerde ağrıya bağlı stres ile fonksiyonel kortikal aktivite ve görme-algılama yetisi arasındaki bağlantı incelenmiştir¹⁹. Yenidoğan döneminde ağrıya bağlı stresin, okul çağındaki etkisini görmek için fonksiyonel beyin aktivitesi, magnetoensefalografi (MEG) ile değerlendirilmiş ve ayrıca görme-algılama yetisine bakılmıştır. Nörolojik olarak geriliği bulunmayan ve okul çağında incelenen bu bebeklerin fonksiyonel beyin aktivitesinde gelişimsel değişiklikler ve görsel-algılama yetisinde bozukluklar saptanmış ve bu durum ağrıya bağlı stres ile bağlantılı bulunmuştur. Son yıllarda, YYBÜ'de haftalarca yatan bebeklerin maruz kaldığı ağırlı girişimlerin yarattığı stres ve nörobiyolojik yan etkiler, nörogörüntüleme ve nörodavranışsal sonuçları ile gösterilmiştir^{20,21}.

Bu nedenle ağrı ve bununla bağlantılı olarak stresin özellikle prematüre bebeklerde yaptığı hasarları bilerek uygun ağrı kontrol stratejileri geliştirilmesi hem tıbbi hem de etik sorumluluktur^{22,23}.



ÖNERİ

- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ortamı bebekler için streslidir.
- Ağrı ve bununla bağlantılı olarak stresin özellikle prematüre bebeklerde yaptığı hasarları bilerek uygun ağrı kontrol stratejileri geliştirilmesi hem tıbbi hem de etik sorumluluktur.

2.4. YENİDOĞAN BEBEKLERİN MARUZ KALDIKLARI AĞRILI GİRİŞİMLER

Fransa'da yapılan bir çalışmada, yenidoğan bebeklerin günde ortalama olarak 16 ağırlı işleme maruz kaldığı ve ağrı kontrolü için herhangi bir girişimde bulunulmadığı belirlenmiştir (*Epidemiology of Procedural Pain in Neonates* (EPIPAIN) çalışması)²⁴.

Yenidoğan bebeklerin poliklinik ve yoğun bakım izlemi sırasında en sık karşılaştıkları ağırlı girişimler arasında; topuk delinmesi, venöz ve arteriyel damar girişimleri, perkutanöz santral venöz kateter takılması, intramuskuler ve subkutan enjeksiyonlar, nazogastrik sonda takılması, postural drenaj, sünnet, idrar sondası takılması, trakeal entübasyon, endotrakeal aspirasyon, lomber ponksiyon (LP), göğüs tüpü takılması ve çekilmesi, pansuman değişimi, dikişlerin alınması, prematüre retinopatisi (ROP) muayenesi, lazer tedavisi gibi ağrı oluşturabilen tıbbi yaklaşımlar ve girişimler sayılabilir.

Topuğun delinmesi term ve özellikle prematüre bebeklerde, tecrübeli bir kişinin venöz girişimine göre çok daha ağırlıdır.

Sonuç olarak YYBÜ'nin ortamı bebekler için streslidir. Bunun yanı sıra anneden ayrılmak ve tekrarlayan ağrılara maruz kalmak bu bebeklerde diğer stres kaynaklarıdır. Ayrıca prematüre ve term bebeklerde ağrının modülasyonu büyük çocuklar gibi yapılamamaktadır. Bütün bu nedenlerle yenidoğanda ağrı farkındalığı, yaklaşımı, kontrolü ve tedavisi büyük önem taşır.



ÖNERİ

Yenidoğan Bebeklerin En Sık Karşılaştıkları Önlem Gerektiren Ağırlı Girişimler

- Topuk kanı alınması
- Venöz kan alma
- Perkutanöz santral venöz kateter takılması
- İntramuskuler ve subkutan enjeksiyonlar
- Nazogastrik sonda takılması
- Posdural drenaj
- İdrar sondası takılması
- Suprapubik aspirasyon
- Trakeal entübasyon, endotrakeal aspirasyon
- Lomber ponksiyon
- Göğüs tüpü takılması ve çekilmesi
- Pansuman değişimi, dikişlerin alınması
- Prematüre retinopatisi (ROP) muayenesi ve lazer tedavisi
- Sünnet
- Hipotermi

3. YENİDOĞANLARDA AĞRI YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğanların ağrı tedavisindeki önemli sorunlardan biri ağrı yanıtının değerlendirilmesinin zorluğudur. Preterm ve term yenidoğanlarda ağırlı deneyimleri takiben fizyolojik, davranışsal, hormonal ve metabolik değişiklikler gözlenir. Bu değişikliklerin yorumlanması ile ağrının derecesi ve tedaviye yanıt değerlendirilebilmektedir.

Ağrı yanıtının değerlendirilmesindeki ana amaç; bebeğin ağırlı durumunun saptanması, ağrı düzeyinin belirlenmesi ve buna yönelik girişim ihtiyacının ortaya konulmasıdır²⁵. Ağrı yanıtının uygun şekilde değerlendirilmesi, ağrı kontrolünün etkinliği konusunda bilgi verip tedaviyi yönlendirir. Böylece yetersiz ya da gereksiz tedaviden kaçınılması hedeflenir (Şekil 1). Bu nedenle ağrı durumunun değerlendirilmesi rutin klinik uygulamaların bir parçası olmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği'nin yenidoğan ağrı kontrol programı kapsamında hem belirli aralıklarla rutin olarak; hem de ağırlı girişimler öncesinde ve sonrasında değerlendirme yapılması önerilmektedir²⁶.

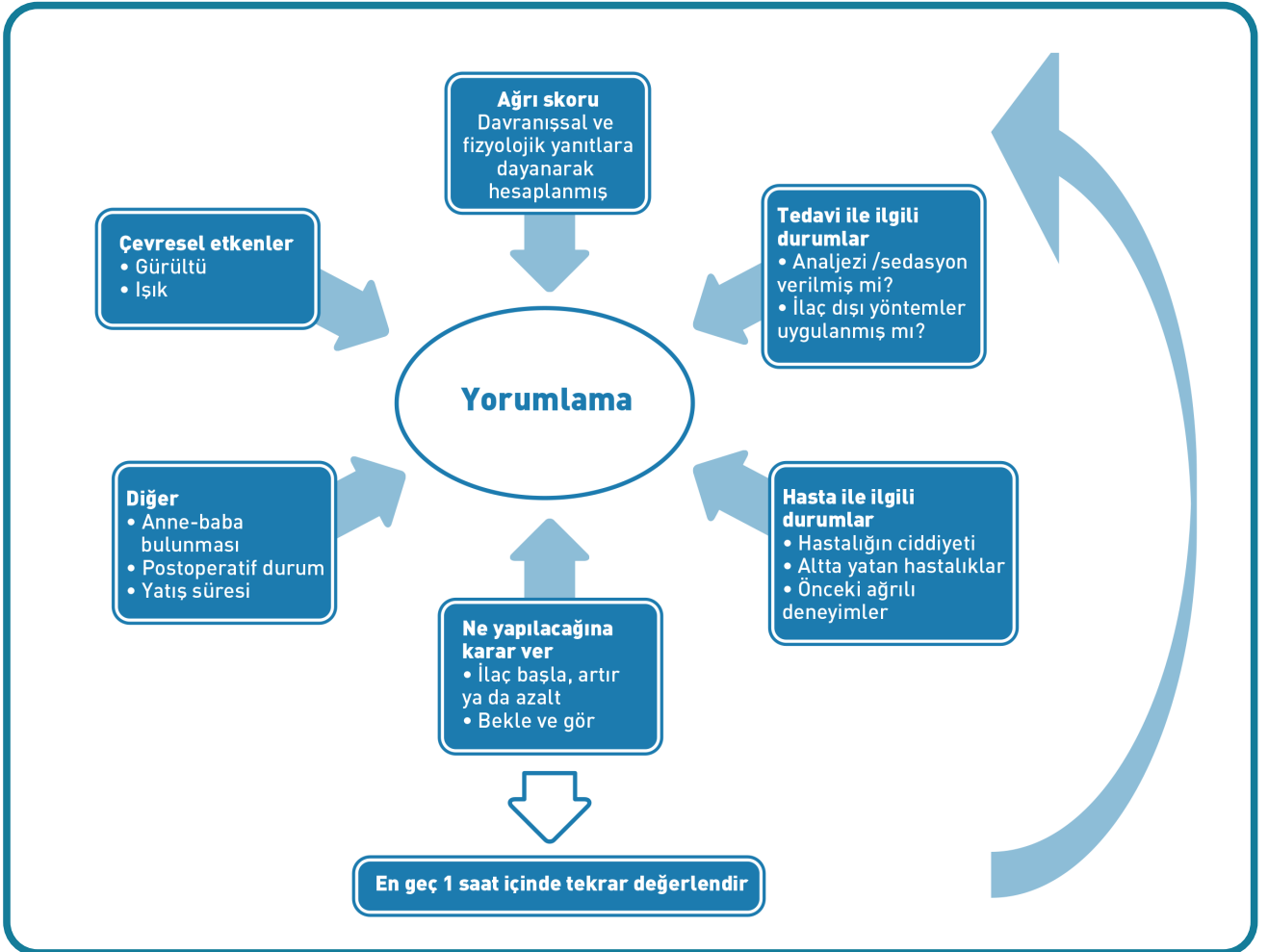
Yenidoğan bakımında rol alan tüm doktor ve hemşirelerde yenidoğanlarda ağrı duyusunun varlığı ve tedavi gereksinimleri konusunda farkındalık yaratılması etkin ağrı kontrolü için atılması gereken ilk adımdır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünite'lerinde hastaların ağrı durumunun değerlendirilmesi tıpkı yaşamsal fonksiyonların monitorizasyonu gibi hemşireler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla kullanılacak yöntemin hasta başında rutin iş yükü içerisinde fazla zaman almadan kolayca uygulanabilir ve güvenilir olması gerekir. Yenidoğan bakımında rol alan doktorların da ağrı yanıtının değerlendirilmesi, bu yanıtı etki eden faktörleri ve gerekli girişimleri bilmeleri gereklidir.

Yenidoğanlarda akut ya da postoperatif ağrının değerlendirilmesinde yapılandırılmış metotların kullanılması ile daha objektif değerlendirilme sağlanabilir. Ağrı yanıtını değerlendirmekte kullanılacak yöntem gebelik yaşına uygun olmalıdır. Ayrıca fizyolojik ağrı yanıtlarına dikkat edilmesi yönlendirici olabilir. Ağrı yanıtı değerlendirmekte kullanılan biyolojik belirteçler ise hasta başında yaygın kullanıma girmekten uzaktır.

Yenidoğan bebeklerde uzamış entübasyon ve ventilasyon, cerrahi operasyonlar, intravenöz sıvıların ektravazasyonu, nekrotizan enterokolit, osteomyelit ya da menenjit gibi kronik enflamasyona yol açan çeşitli durumlar uzamış ya da kronik ağrıya neden olabilir. Preterm bebekler sınırlı enerji rezervleri nedeni ile ağrı devam etse bile fizyolojik yanıtını sürdüremezler²⁷. Uzamış ya da kronik ağrı yaşayan yenidoğanların pasif bir durum içine girerek vücut hareketlerini azalttıkları, yüzlerinin ifadesizleştiği, fizyolojik değişikliklerinin silikleştiği ve oksijen tüketimlerinin azaldığı bilinmektedir²⁸. Bu nedenle uzamış ya da kronik ağrı yanıtının değerlendirilmesi akut ve postoperatif ağrı yanıtı değerlendirilmesinden farklılık gösterir.

Bugün yenidoğanlarda ağrı yanıtının değerlendirilmesi için geliştirilmiş kırkın üzerinde metot mevcuttur. Hasta popülasyonunda gebelik yaşı, klinik durum ve değerlendirilmek istenen ağrılı deneyimin türü (akut, postoperatif ya da uzamış/kronik) göz önüne alınarak uygun seçenekler belirlenmelidir. Sağlık personelinin uygulama ve yorumlama konusunda eğitildiği yapılandırılmış yöntemler ile uzamış/kronik ağrıyı değerlendirmek amacı ile 4-6 saatte bir; ayrıca ağrılı girişimlerden önce ve sonra ağrı



Şekil 1: Ağrı yanıtının değerlendirilmesi için yönerge²⁹

yanıtı değerlendirilmeli ve ağrı tedavisi gereksinimleri bu değerlendirmelere uygun olarak düzenlenmelidir^{26,28}.

3.1. Fizyolojik değişkenler

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ağrılı girişimler sonrası gözlenen fizyolojik değişiklikler arasında kalp hızında artış, kan basıncında yükselme, oksijen saturasyonunda düşme, solunum sayısında ve intrakraniyal basınçta artış ve avuç içlerinde terleme sayılabilir: Bu belirtilen değişikliklere ek olarak solunum paterni, deri rengi ve pupil boyutlarında da ağrılı uyaranları takiben değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda elektroensefalografi (EEG) ya da elektromiyografi (EMG) paternleri de ağrıyı değerlendirmek için kullanılmış olsa da bu metotlar henüz klinik uygulamaları yönlendirmek için tam olarak güvenilir kabul edilmemektedir^{32,33}.

Ağrıya bağlı fizyolojik değişikliklerin daha yakından izlenebilmesi için son yıllarda daha yeni teknolojiler de bu alanda kullanılmaya başlanmıştır. Kalp hızı değişkenliği (KHD), santral sinir sisteminden sinoatrial noda gelen parasempatik ve sempatik iletilerin düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanır. Akut, postoperatif ve uzamış ağrılı uyaranlar sonrası KHD' de, ağrı skorları ile paralel düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir^{34,35,36,37}. Cilt iletkenliği, sempatik uyarıya bağlı olarak saniyeler içinde el ayası ve ayak tabanlarında gözlenen terleme nedeniyle artar. Cilt iletkenliğinin ölçülmesi yenidoğanların ağrıya verdikleri yanıtı değerlendirmek için kullanılmaya aday bir yöntem olmakla beraber bugüne kadarki çalışmalar duyarlılık ve özgünlük açısından büyük farklılıklar göstermektedir²⁹. NIRS'de yenidoğanların ağrı yanıtlarını değerlendirmede son yıllarda kullanılması denenen başka bir yöntem olup; davranışsal yanıtlardan daha güvenilir olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. NIRS ile yapılan bir çalışmada girişimsel ağrının frontal korteks doku oksijenasyonunda düşüşe neden olduğu, ten-tene temas ve bunu taklit eden bir robotik platformun düzeltici etkisi gösterilmiştir³⁸.

Fizyolojik değişikliklerin değerlendirilmesi YYBÜ'de yaşamsal fonksiyonları monitörize bir şekilde izlenen yenidoğanlarda kullanım kolaylığına sahiptirler. Ancak vital bulgulardaki değişiklikler ağrıya özgün olmadığından, değerlendirmeler yapılırken davranışsal metotlardan yardım alınmalıdır. Vital bulgularda gözlenen değişiklikler akut ağrı yanıtını değerlendirmede faydalı bulunsa da, bu değişikliklerin uzun süreli ağrıya sürdürülemediği unutulmamalıdır. Buna karşın bu fizyolojik parametreler, paralize edilmiş yenidoğanların ağrı yanıtlarının değerlendirilmesinde tek seçenek olduklarından yakından takip edilmelidir.

3.2. Davranışsal değişkenler

Davranışsal değişkenler, yenidoğan bebeklerde ağrının önemli göstergelerinden sayılmaktadır. Ağlama (ağlama şekilleri, süresi, akustik özellikleri), yüz ifadeleri (kaşların çatılması, göz kısıma, nazolabial kırışıklık ve ağızın açılması), el ve vücut hareketleri, kas tonusu, davranışsal durum değişiklikleri, avutulabilirlik yenidoğan bebeklerin ağrıya verdikleri davranışsal yanıtlar arasında sayılabilir^{31,39}. Term bebekler gibi prematüre bebeklerin de ağrı yanıtının bir kısmını davranışsal değişkenler oluşturmaktadır. Bununla beraber gestasyonel yaş, mekanik ventilasyon, sedasyon ve kas paralizisi uygulamaları, uyku-uyanıklık durumları ve bebeğin gelişimi, ağrı yanıtının davranışsal bölümünün şekillenmesinde önemlidir⁴⁰. Preterm bebeklerde gözlenen değişiklikler term bebekler ile paralel olsa da daha silik olarak gerçekleşir.

3.3. Hormonal ve metabolik değişkenler

Hormonal ve metabolik değişiklikler, Anand ve arkadaşlarının yenidoğan ağrı çalışmalarının 1980'li yıllarda başlangıç noktası olmuştur. Bu çalışmalarda katekolamin, büyüme hormonu, glukagon, kortizol, aldosteron ve diğer kortikosteroid düzeylerinde artış, insülin salınımında ise baskılanma saptanmıştır^{42,43}. Kortizol ağrı ve stres yanıtı olarak en yaygın kullanılan değişkendir. Term bebeklerde ağrı ve strese yanıt olarak yükselmesi beklenen kortizol değerlerinin preterm bebeklerde incelendiğinde; daha sık ağrılı girişim yaşayanlarda bu yanıtların baskılandığı görülmüştür⁴⁴. Başka bir araştırmada doku hasarını takiben ürik asit ve malondialdehid düzeylerinde yükselme bildirilmiştir⁴⁵. Metabolik ve hormonal yanıtın değerlendirilmesi, bebeklerden kan alınmasını ve uygun laboratuvar koşullarını gerektirir. Hormonal değişikliklerin laboratuvar tetkikleri ile saptanması zaman alabilir. Bu sebeple hormonal değişkenler, akut ağrı yanıtının değerlendirilmesinde pratik kullanıma sahip değildir.

3.4. Ağrı yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan yapılandırılmış yöntemler

Yenidoğanlarda ağrı yanıtının değerlendirilmesinde farklı komponentlerin çok yönlü değerlendirilmesi yapılandırılmış yöntemler ile gerçekleştirilebilir. Yapılandırılmış yöntemlerin kullanımı ile nümerik bir değer ile ortaya konulan ağrı durumundaki değişiklikler bu şekilde daha iyi takip edilebilir. Literatürde bu amaçla geliştirilmiş kırkın üzerinde metot mevcuttur. Bu metotlar farklı gebelik yaşı ve ağrı türünün değerlendirilmesi için uygunluk gösterirler. Prematüre bebeklerde ağrıya verilen davranışsal yanıtlar daha silik olduğu gibi; fizyolojik yanıtlar da daha sınırlı olup; ağrılı uyaran devam etse bile bu yanıtlar uzun süre sürdürülemez³⁹. Ağrı yanıtını değerlendiren

yöntemlerin bazıları (N-PASS ve COMFORT) beraberinde sedasyonun da değerlendirilmesini sağlar. Yenidoğan bebeklerde ağrıyı değerlendirmek için geliştirilmiş metotların en yaygın kullanılanları değerlendirilen değişkenler, uygun oldukları gebelik yaşları ve ağrı türleri belirtilerek Tablo 1'de özetlenmiştir.

3.5. Ağrı Değerlendirmesi İçin Yöntem Seçimi

Yenidoğan bebeklerin ağrı yanıtlarının güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için ideal olan, uygulanması kolay, ağrının hem süresini hem de şiddetini ölçebilen bir yöntem kullanılmasıdır. Yenidoğanlarda ağrı yanıtını değer-

lendirmek için seçilecek yöntemin değerlendirilecek ağrı türüne uygun olması önemlidir²⁹.

Akut ağrı: Tanı ya da tedavi amaçlı olarak gerçekleştirilen, cilt bütünlüğünün bozulmasına ya da doku hasarına yol açan girişimlerden hemen sonra gözlenen ağrılı deneyimleri ifade eder. YYBÜ'de en sık karşılaşılan ağrı türüdür. Ağrı çalışmalarında en sık kullanılan girişim olan topuk delme akut ağrıya yol açar. Pek çok analjezik yöntemin etkinliği ve ağrı değerlendirme yöntemleri öncelikle akut ağrılı girişimler üzerinde denir. Ağrı skorlama sistemlerinden; PIPP uzun yıllardır bu amaçla en yaygın kullanılan metotlardan biri olmuştur.

Tablo 1: Ağrı değerlendirme gereçleri ^{29,39}

Yöntem	Fizyolojik değişkenler	Davranışsal değişkenler	Değerlendirilen gebelik yaşı	Sedasyon değerlendirme	Gebelik yaşına göre düzeltme	Değerlendirilen ağrı türü
PIPP	KAH, pO ₂	Kaş çıkıntısı, gözlerde sıkılarak kapatma, nazolabial kırışıklık, davranışsal durum	28-40 hft	Hayır	Evet	Girişimsel ve postoperatif ağrı
CRIES	KAH, pO ₂	Ağlama, yüz ifadesi, uykusuzluk	32-36 hft	Hayır	Hayır	Postoperatif ağrı
NIPS	Solunum şekli	Yüz ifadesi, ağlama, kol ve bacak hareketleri, uyanıklık durumu	28-38 hft	Hayır	Hayır	Girişimsel ağrı
N-PASS	KAH, SS, KB, SpO ₂	Ağlama, iritabilite, davranışsal durum, ekstremitte tonusu	>23 hft İlk 0-100 gün	Evet	Evet	Akut ve devam eden ağrı ve sedasyon
NFCS	Yok	Yüz kası gruplarının hareketleri	Preterm, term, 4 aylık	Hayır	Hayır	Girişimsel ağrı
PAT	Solunum, KAH, SpO ₂ , KB	Postur, tonus, uyku paterni, ifade, renk, ağlama	Yenidoğanlar	Hayır	Hayır	Akut ağrı
SUN	Santral sinir sistemi durumu, solunum, KAH, KB	Hareketler, tonus, yüz	Yenidoğanlar	Hayır	Hayır	Akut ağrı
EDIN	Yok	Yüz aktivitesi, vücut hareketleri, uyku kalitesi, hemşireler ile temas, avutulabilirlik	25-36 hft (preterm bebekler)	Hayır	Hayır	Uzamış ağrı
BPSN	KAH, SS, KB, SpO ₂	Yüz ifadesi, vücut postürü, hareketler, uyanıklık	Term ve preterm yenidoğanlar	Hayır	Hayır	Akut ağrı
COMFORT (COMFORT-neo)	Solunum, KAH, KB	Uyanıklık, ajitasyon, hareketler, tonus, yüzde gerginlik	0-3 y (24-42 hft)	Evet	Hayır	Postoperatif ağrı (uzamış ağrı)

KAH: Kalp atım hızı, SpO₂: Oksijen saturasyonu, SS: Solunum sayısı, KB: Kan basıncı

PIPP: Premature Infant Pain Profile, CRIES: Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression, Sleeplessness, NIPS: Neonatal Infant Pain Scale, N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale, NFCS: Neonatal Facing Coding System, PAT: Pain Assessment Tool, SUN: Scale for Use in Newborns, EDIN: Echelle de la Douleur Inconfort Nouveau-Ne' (Neonatal Pain and Discomfort Scale), BPSN: Bernese Pain Scale for Neonates

Postoperatif ağrı: Cerrahi sonrası yenidoğan bebeklerde ilk 24 – 48 saat içinde gözlenen ağrı türüdür. Postoperatif ağrılı deneyimlerin gelişmesi sağlık personel tarafından zaten beklenir, bu nedenle de daha iyi monitorize edilir. Yenidoğan ağrı skora sistemlerinden CRIES bu amaçla uzun yıllar kullanılmış olup; Apgar skoruna benzer bir yapıda ağlama ile birlikte farklı davranışsal ve fizyolojik ağrı yanıtlarını değerlendirir. Son yıllarda geliştirilen N-PASS ve COMFORT skora sistemleri ise ağrı beraberinde sedasyonu da değerlendirme olanağı sunarak postoperatif ağrı yanıtının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. N-PASS kullanılarak 23. gestasyonel haftadan itibaren yaşamın ilk 100 günü içinde; ventile edilen ya da postoperatif bebeklerde ağrı ve sedasyon değerlendirilebilir (Ek 1).

Uzamış/inatçı/kronik ağrı: Çocuk ve erişkinlerdeki kronik ağrı kavramının 3 ay gibi bir süreyi kapsaması nedeni ile aslında “kronik ağrı” teriminin yenidoğan döneminde kullanılması çok uygun değildir. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde “uzamış” ya da “inatçı” ağrı terimlerinin kullanılması tercih edilebilir. Yenidoğan bebeklerde “uzamış” ya da “inatçı” ağrı; nekrotizan enterokolit, peritonit, kemik kırıkları, menenjit gibi hastalıklardan kaynaklanabileceği gibi; mekanik ventilasyon, göğüs tüpü takılması gibi bazı girişimlerin de “uzamış/inatçı” ağrıya yol açabileceği bilinmektedir. Yenidoğan bebeklerde “uzamış/inatçı” ağrıyı değerlendirmek için son yıllarda yapılandırılmış metotlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu amaçla kullanılacak ağrı skorlamaları arasında N-PASS, COMFORT neo ve EDIN skorlamaları bulunmaktadır. Ayrıca uzamış/kronik ağrı değerlendirilirken pupil boyutlarını kullanan üniteler de bulunmaktadır³¹.

YYBÜ’de ağrı skorlamaları arasından hasta profiline uygun olarak bir ya da iki skora seçilerek bu yöntemler üzerinde skoramayı yapacak doktor ve özellikle de hemşirelerin eğitilmeleri gerekmektedir. Akut girişimlere bağlı ağrı yanıtının değerlendirilmesi için girişim öncesinde ve sonrasında; uzamış/inatçı ağrı için ise tıpkı vital fonksiyonlar gibi belirli aralıklarla (en az 8 saatte 1) uygun skorlamalarla değerlendirilerek hemşire gözlem formlarına entegre edilmelidir. Skorlamalar kullanıma sunulurken ortaya çıkacak sonuçların yorumlanmasına yönelik önerilerin de beraberinde sunulması gerekir.

! ÖNERİ

Ağrı Yanıtını Değerlendirmeye Yönelik Öneriler

1. Hastanede yatan yenidoğanlarda ağrı vital fonksiyonlar gibi rutin olarak değerlendirilmelidir.
2. Ağrı yanıtının sekiz saatlik aralıklarla değerlendirilmesi ve tedavinin buna uygun olarak planlanması gerekir.
3. Ağrı değerlendirilmesi yapılandırılmış ve çok yönlü bir metot ile yapılmalıdır.
4. Ülkemiz koşullarında N-PASS ölçeği kullanılabilir.
5. Ünitelerde çalışan doktor ve hemşirelerin yöntemin uygulanması ve yorumlanması konusunda yetkinlikleri sağlanmalıdır.
6. Ağrı yanıtının değerlendirilmesi sonucunda ne yapılacağı açık ve net belirtilmelidir.
7. Ağrı yanıtının değerlendirilmesinde bazı durumlarda kısıtlılıklar olabileceği akılda tutulmalıdır:
 - a. Kas paralizisi uygulanan bebek
 - b. Entübe bebek
 - c. Nörolojik olarak hasarlı bebek
8. Yukarıdaki durumlarda fizyolojik yanıtların (kalp hızı değişkenliği, pupil dilatasyonu gibi sempatik uyarı bulguları, NIRS) yakından izlenmesi daha da önem kazanır.
9. Erişkinler için ağrılı olduğu bilinen her girişim yenidoğan bebekler için de ağrılı kabul edilip işlem öncesi gerekli ağrı kontrol önlemleri alınmalıdır.
10. Ağrılı girişim sonrası ağrı ile uyumlu yanıtların devam etmesi uygulanan ağrı kontrol yönteminin yetersiz olduğunu düşündürmeli ve ek önlemlere geçilmesi konusunda uyarıcı olmalıdır.

4. YENİDOĞANDA AĞRI TEDAVİSİ

Yenidoğanda ağrının kalıcı sonuçlarının olduğunun gösterilmesi nedeniyle ağrı tedavisi çok önemlidir. Ağrının farmakolojik ve farmakolojik olmayan olmak üzere iki tedavi şekli vardır. Ancak önemli olan tedavi etmekten çok ağrılı uyarıların mümkün olduğunca azaltılması ve ortadan kaldırılmasıdır.

4.1. Ağrılı girişimlerin azaltılması

Günümüzde cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında anestezi uygulanıyor olmasına karşın, küçük işlemler sırasında ağrı kesici tedaviler uygulanmamaktadır⁵⁰. Ağrılı olayı azaltmanın ilk yolu yenidoğandaki girişimlerin azaltılmasıdır⁵¹. Bu konuda yapılabilecekler içinde kan alımının kateterlerden yapılması, kateter olmayan hastalarda alınacak tüm örneklerin tek seferde alınacak şekilde planlanması, kan gazlarının mümkünse transkütan olarak izlenmesi gibi örnekler sayılabilir. Özellikle perkütan santral kateterlerin konması hastaya sık sık periferik kateter takılmasını engelleyebilir. Mekanik ventilatörde izlenen prematüre bebeklerde oldukça ağrılı bir girişim olan trakeal aspirasyon gereksiz yere yapılmamalıdır.

Tablo 2: Kanıta Dayalı Önerilen Sınıflama⁵²

A	Randomize kontrollü çalışmaların (RCT) meta-analizi veya yeterince kaliteli denilebilecek kapasitede olan, yanlı olma olasılığı çok düşük olan RCT
B	Hedef popülasyonlarda uygulanabilirliği kabul edilen, kaliteli denilebilecek olan vaka kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmalar; veya yanlılık olasılığı çok düşük ve/veya doğruluk oranı yüksek, kaliteli denilebilecek kapasitede olan vaka-kontrollü ve kohort çalışmalar. RCT ların sistematik gözden geçirilmesi ile ortaya çıkan deliller
C	Hedef popülasyonlarda uygulanabilir kabul edilen, orta düzeyde yönetilmiş vaka kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmalar; veya yanlı olasılığı düşük ve/veya doğruluk oranı orta derecede olan, direkt hedef popülasyona uygulanabilir düzeyde olan sonuçlara sahip; veya yeterince tutarlı delillere dayalı vaka-kontrol veya kohort çalışmalar; veya vaka-kontrol ve kohort çalışmaların değerlendirilmesinden çıkarılan sonuçlar
D	Analitik olmayan çalışmalar, örneğin vaka bildirimleri, vaka serileri; veya orta düzeyde yönetilmiş yeterince tutarlı delillere dayalı vaka-kontrollü çalışmalar; veya yanlılık oranı çok düşük olan kohort çalışmalar
İyi pratik uygulamalar	Önerilen tecrübeler, yayınlanmış bildirimleri temel alan klinik deneyimlere dayalı grup çalışmaları

4.2. Çevresel ve davranışsal önlemler

Yenidoğan bebeklerin ağrı ve stresten uzak bir şekilde sağaltımlarının sağlanabilmesi için ağırlı olmayan bakım, tedavi ve tetkik işlemleri mümkün olduğu kadar bir araya toplanmalıdır²⁹. Bebeklerin dokunulmadan rahatça uyuyabilecekleri aralıklar rutin işleyiş içerisinde mutlaka yaratılmalıdır. Ağırlı girişimleri takiben spinal kordun arka boynuzundaki nosiseptif nöronların uyarılabilirliklerin arttığı; sonuç olarak da ağrıya daha hassas bir döneme girildiği ortaya konulmuştur⁵³. Bu durum ağırlı girişimi takiben gerçekleştirilen ve normal koşullarda ağırlı olmayan fizik bakı, bez değiştirme gibi uygulamaların ağırlı olarak algılanmasına; zaten ağırlı olan girişimlerin ise daha ağırlı hissedilmesine yol açabilir. Bu nedenle ağırlı bir invaziv girişimden sonra en az 2 saat başka bir girişim planlanması önerilmektedir⁵⁴.

Acil olmayan girişimler için bebek uykusundan uyanırılmamalı; sakin uyanıklık durumu tercih edilmelidir⁵². Ağırlı girişime başlanmadan önce bebeğin kendisini rahat ve güvende hissetmesi sağlanıp, rahatsız edici ses ve ışık uyarılarından kaçınılması ile bebeğin huzursuz bir şekilde hareket etmesi önlenerek yapılacak girişimin daha kısa zamanda daha başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi sağlanabilir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde aşırı ve öngörülemez ses seviyeleri ve parlak veya sürekli aydınlatma düzeyleri erken doğan bebeklerde artmış fizyolojik ve davranışsal stres yanıtları ile ilişkilendirilmiştir. Ses ve ışık

düzeinin preterm bebeklerde ağrı yanıtları üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmasa da klinik deneyimler ağırlı girişimler sırasında ışık ve ses düzeylerinin mümkün olduğunca düşük tutulması yönündedir.

Topuk delme işlemi sırasında mekanik lanset kullanılması ağrıyı azaltır. Alınacak kan miktarına göre topuktan kan alma işleminden daha az ağırlı olan venöz kan alma term bebeklerde tercih edilebilir. Flasterlerin çıkarılması sırasında gözlenen ağrının azaltılması için; öncelikle mümkün olduğunca geniş yüzeye yapıştırılmasından kaçınılması ve çıkarılmaları için mineral yağların ve silikon bazlı özel yapışkan çıkarıcıların kullanılması önerilir. Bunlara ek olarak ağırlı girişimleri mümkün olduğunca deneyimli sağlık personelinin gerçekleştirmesi ağrıyı en aza indirebilmek için başvurulabilecek diğer öneriler arasında yer alır⁵⁷. Çevresel önlemlerin alınması, farmakolojik olmayan yöntemlerin gereğinde uygun ilaçlar ile birlikte basamak basamak uygulanması ile etkin analjezi ve sedasyon sağlanması mümkündür.

4.3. Farmakolojik olmayan yöntemler

Ağırlı girişimler ile karşılaşan yenidoğanlarda farmakolojik olmayan yöntemlerin uygulanması, bebeğin rahatlanmasına ve stabilize olmasına yardımcı olur. Bu yöntemlerin tüm hafif ve orta ağırlı girişimlerde uygulanması önemlidir. İlaç dışı yöntemler bebek ağırlı girişim ile karşılaştığında doğal olarak ortaya çıkan düzenleme ve başa çıkma mekanizmalarını güçlendirerek ağrı ve stresi azaltır. Kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları nedeni ile tercih edilse de

Tablo 3: Yenidoğanda Davranışsal ve Farmakolojik Olmayan Ağrı Kontrol Stratejileri⁵²

Ağrı yönetimindeki çeşitli yöntemler	Makale	Topuktan kan alınması	Venden kan alma	Diğer
Emzirme ya da sağılmış anne sütü	Shah VS et al Cochrane Rev. 2006	A	A	-
Besleme amaçlı olmayan emzirme (NNS)	Field T et al. 1984; Shiao Y et al 1997; Stevens B et al 1999; Bellieni CV et al 2001; Corbo MG et al 2000	B	-	-
Müzikle tedavi: İntrauterin müzik uygulaması veya NNS ile birlikte uygulanan enstrumental müzik	Bo ve Callagan 2000; Butt ve Kisilevsky 2000	D	-	-
Kolaylaştırılmış pozisyon: kol ve bacakların fleksiyon pozisyonunda bekletilmesi	Corff KE et al 1995; Axelin A et al 2006; Ward ve Larson et al 2004	C	-	Endotrakeal aspirasyon veya rutin bakım C
Kundaklama: Yenidoğanın battaniye ile gevşek şekilde kundaklanması	Fearon et al 1997; Huang et al 2004; Prasopkittikun ve Tilokskulchai 2003; Van Sleuwen BE et al 2007	C	-	-
Annenin dokunma ve tutması: bebek için anne kucağı	Prasopkittikun ve Tilokskulchai 2003	D	-	-
Kanguru bakımı	Gray L et al 2000; Johnston C ve bet al 2003 ve 2008; Ludington Hoe et al 2005; Feber Sg et al 2008	B	-	-
Yenidoğanlarda supin pozisyonu	Stevens B et al 1991; Prasopkittikun ve Tilokskulchai 2003; Grunau R et al 2004	-	-	-
Kişisel geliştirilmiş bakım, örneğin kısıtlı dış uyaran, yan konumlandırma, destek yatak kullanımı, sirkadian ritmin muhafaza edilmesi	Sizun J. Et al 2002	-	-	C
Vanilya ile koku stimülasyonu	Goubet ve b. 2003	-	C	-
Sensorial doygunluk: tat reseptörleri, işitme, koku ve taktıl reseptörlere çoklu sensorial stimülasyon uygulaması	Bellieni ve b. 2001	B	-	-
Uluslararası kabul görmüş bakım: kısıtlanmış gürültü ve ışık	Blackburn 1996, Franck 1998, Brandon 2002, Anand 2001, Menon 1998, Sauve 1995, AAP 1997	-	-	D
Medikal işlemlerde ailenin olması	Ax elin A 2006	-	-	D

etkileri majör ağırlı işlemler sırasında yeterli olmamaktadır. Genellikle birlikte uygulandıklarında tek başlarına uygulandıklarından daha etkindirler. İlaç dışı yöntemlerin uygulanması ile sağlanan etkinlik, ilaç uygulamalarına olan ihtiyacı ve bu sayede yan etki riskinin azaltılmasını sağlar. Emzirme ve anne sütü, emzik, cilt – cilde temas, bebeğe pozisyon verilmesi, dokunma, masaj, ses ve koku ile ağrısız duysal uyarın sağlanması preterm ve term bebeklerde rahatsızlık ve ağrıyı etkin bir şekilde azaltabilir⁵⁸. Farmakolojik olmayan tedavinin çeşitli ağrılarda uygulanabilirliği ve kanıt düzeyleri Tablo 2 ve Tablo 3’de görülmektedir⁵².

4.3.1. Emzirme ya da sağılmış anne sütü

Anne sütü, yenidoğan ağrı tedavisinde önerilen diğer seçenekler ile karşılaştırıldığında, fizyolojik olması ve potansiyel yan etkilerinin bulunmaması sebebi ile tercih edilmektedir. Yenidoğan ağrı çalışmalarında emzirme; sütün kendisinden, emme sebebiyle ve anne ile cilt temasının sağlanmasıyla etki edebileceği düşünülerek araştırılmıştır. İnsan yenidoğanlarında da sütün antinoseptif etkisi gösterilmiştir⁷². Sütün antinoseptif etkisinin, tat faktörünün yanı sıra yağ ve protein bileşenlerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır⁷². Emzirme şekerli solüsyonlar ile benzer bir etkinliğe sahiptir⁵⁹. Anne sütü anne memesinden aldığı daha etkilidir^{60,61}. Ancak entübe ve henüz ememeyen çok prematüre bebeklere uygulanması mümkün olmamaktadır.

Emzirmenin kontakt faktörleri dışında yalnız anne sütünden kaynaklanan etkisi, sağılmış anne sütünün temas olmaksızın verilmesi ile değerlendirilmiştir. Sağılmış anne sütü verilerek yapılan ilk ağrı çalışmalarında topuk delme işleminden 2 dakika önce 1-2 mL sağılmış anne sütü verilmesinin analjezik etkinliği gösterilemezken; 5 mL sağılmış anne sütü verilmesi etkin bulunmuştur^{62,63,64,65,85}. Anne sütünün doza bağımlı görülen bu etkisinden yağ içeriği sorumlu olabilir⁶⁶. Term bebeklerde venöz kan almadan 2 dk önce 2 mL sağılmış anne sütü verilmesi %25 glukozdan daha az olacak şekilde ağrı yanıtlarında anlamlı düşüşe neden olmaktadır⁶⁷. Preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada ise 5 mL sağılmış anne sütü topuk delme sonrası gözlenen ağlama zamanını kısaltamasa da ağrı skorlarında anlamlı düşüşe yol açmıştır⁶⁸. Son olarak da yakın zamanda ROP muayenesi sırasında sağılmış anne sütü verilmesinin analjezik etkinliği gösterilmiştir. Anne sütü ve jel formunda sükrözün, sıvı sükröze göre daha etkili ağrı kontrolü sağlamaktadır⁷⁰.

Yenidoğan bebeklerde hafif ve orta düzeydeki ağırlı girişimler sırasında ağrı kontrolü için en fizyolojik farmakolojik olmayan yöntem annenin bebeği emzirmesidir.

Emzirmeye en yakın alternatif sağılmış anne sütü verilmesi iken; sağılmış anne sütünün etkin doz aralığı henüz tam belli değildir. Yapılan çalışmaların ışığında; 2-5 mL sağılmış anne sütü tercihen son süt olarak hafif ve orta düzeyde ağrıya yol açan girişimlerden önce verilebilir. Tekrarlayan ağırlı girişimlerde bu yaklaşımın etkinliği henüz araştırılmamıştır.

4.3.2. Besleme amaçlı olmayan emzirme

Beslenme amaçlı olmayan emzirme (*nonnutritive sucking*, emzik kullanımı) yenidoğan ağrı tedavisinde en yaygın araştırılan farmakolojik olmayan yöntem olup; hem preterm hem term bebeklerde ağrı ile ilişkili stresi azaltmakta etkindir⁵⁸. Şekerli solüsyonlara batırılmış emzik verilen bebeklerde ağrı kontrolü daha iyi sağlanabilir. Etki mekanizması opioid dışı yollar olarak düşünülen emzik kullanımının analjezik etkinliği emziği bıraktığında sonlanmaktadır^{71,72,78}.

4.4. Pozisyon verme

Ağırlı girişimler sırasında bebeklerin orta hatta fleksiyon postürüne yakın tutulmaları ya da ellerini ağızlarına götürmelerine imkan verilecek şekilde tutulmaları kendi kendilerini sakinleştirmelerini kolaylaştırabilir. Ancak bebeklerin ağırlı girişimler için sabitlenmeleri genellikle ağrı yollarındaki aktiviteyi arttırıp, ağrı yanıtlarını daha abartılı bir şekilde göstermelerine neden olmaktadır^{73,74}. Bu nedenle invaziv girişimler için bebekler sabitlenirken mümkün olduğunca nazik bir şekilde çalışmalıdır. Bebeğin girişimler sırasında gevşek bir şekilde kundaklanması fizyolojik ve davranışsal ağrı yanıtları üzerine etkin bulunmuştur^{71,75}. Elle kundaklama tekniği (*“facilitated tucking”*; kolaylaştırılmış pozisyon; bebeğin el veya ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilmesi de) tekrarlanan ağırlı girişimler üzerinde etkinliği azalmadan, endotrakeal aspirasyon sırasında bile etkin davranışsal yöntemler arasında yer alır^{26,76,77,78}.

4.5. Diğer farmakolojik olmayan yöntemler

Dokunma, masaj, konuşma, müzik ve in-utero sesleri dinletme ile hareketli oyunculardan oluşan görsel stimülasyonun, ağrıyı azaltıcı etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁵⁷. Masaj, konuşma, göz teması kurulması ve parfüm kokusu ile sağlanan duysal stimülasyonun, glukoz ile birlikte kullanıldığında, glukoz ile emzik kullanımından daha etkin analjezi sağladığı görülmüştür⁷⁹. Anne ile cilt teması kurulması, basit işlemsel ağrı tedavisinde etkin bir yöntemdir⁸⁰. Bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım verilmesi, vanilya aroması koklatılması ve girişimler sırasında anne-baba tarafından elle kundaklama uygulanması da etkin diğer yöntemler arasında bulunmaktadır^{81,82,83}.

Yenidoğan bebeklerin ağrı kontrolünde anne baba tarafından ten tene temas sağlanması etkin yöntemlerden biridir. Yakın zamanda bebeklerin anne ve babaları tarafından sağlanan bu teması taklit etmek amacı ile tasarlanan robotik bir platformun girişimsel ağrı üzerine benzer etkisinin olduğu gösterilmiştir³⁸.



ÖNERİ

Ağrı Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Öneriler

1. Yenidoğanlarda ağrı ve rahatsızlığın azaltılması için en etkin yaklaşım girişim sayısının mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaçla her türlü yol denenerek önlenebilecek tüm girişimlerden kaçınılmalıdır.
2. Ağrılı girişimlerden önce çevresel ve davranışsal önlemler alınmalıdır:
 - o Ağrılı olmayan bakım, tedavi ve tetkik işlemleri mümkün olduğu kadar araya toplanmalıdır. Bununla beraber bir ağrılı girişimden sonra en az 2 saat başka bir ağrılı girişim planlanmamalıdır.
 - o Acil olmayan girişimler için bebek uykusundan uyandırılmamalı; sakin uyanıklık durumu tercih edilmelidir.
 - o Ağrılı girişime başlanmadan önce bebeğin kendisini rahat ve güvende hissetmesi sağlanıp, rahatsız edici ses ve ışık uyarılarından kaçınılmalıdır. Bu amaçla gevşek bir şekilde örtü ile ya da elle bebeğin el veya ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilerek bebek sakinleştirilebilir.
 - o Topuk delme işlemi sırasında mekanik lanset kullanılması ağrıyı azaltır.
 - o Alınacak kan miktarına göre topuktan kan alma işleminden daha az ağrılı olan venöz kan alma term bebeklerde tercih edilebilir.
 - o Flasterlerin çıkartılmasında mineral yağları ya da silikon bazlı özel yapışkan çıkarıcıların kullanılması önerilir.
 - o Ağrılı girişimleri mümkün olduğunca deneyimli sağlık personelinin gerçekleştirmelidir.
3. Hafif ve orta düzeyde ağrılı girişimler için farmakolojik olmayan yöntemler bebeğin klinik durumuna uygun olarak, sinerjistik etkileri hedeflenerek tercihen bir kaç birlikte olacak şekilde uygulanmalıdır.
 - o Yenidoğan bebeklerde hafif ve orta düzeydeki ağrılı girişimler sırasında ağrı kontrolü için en fizyolojik yöntem annenin bebeği emzirmesidir. Anne girişim sırasında bebeğin yanında bulunabiliyor ise; emzirme gerçekleştirilemiyorsa bile girişim süresince cilt cilde temas sağlanmalıdır.
 - o Annenin bebeği emzirmesi mümkün değilse; 2-5 mL sağılmış anne sütü tercihen sonsüt olarak hafif ve orta düzeyde ağrıya yol açan girişimlerden önce verilebilir.
 - o Emziren tüm bebeklerde ağrılı girişimler sırasında emzik kullanımı sağlanmalıdır.
4. Diğer yöntemler: Dokunma, masaj, konuşma, göz teması sağlanması, müzik veya in-utero seslerin dinletilmesi, ve hareketli oyuncaklardan oluşan görsel stimülasyon, bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım prensiplerinin uygulanmasıdır. Bu yöntemler ünitenin koşulları ve bebeğin klinik durumu izin verdiği şekilde uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

5.1. Şekerli solüsyonlar

Yenidoğan bebeklerde en çok araştırılan ağrı kontrol yöntemlerinden olan şekerli solüsyonların olası etkilerine dikkat çekmek amacı ile son yıllarda farmakolojik yöntemler başlığı altına alındığı öneriler mevcuttur⁸⁴. Bu nedenle analjezik olarak kullanımları söz konusu olduğunda özellikle prematüre bebeklerde tekrarlayan dozlarda verirken son derece dikkatli olunması gerekir. Oral sukroz, glukoz, sakkarin ve früktoz gibi şekerli sıvılar, yenidoğanlarda analjezik etkinliğe sahiptir^{85,86}. Ancak başka bir dekstroz polimeri olan laktozun böyle bir etkisi olmadığı da bilinmektedir^{87,88}. Şeker çözeltileri arasındaki antinösetif etkinlikte gözlenen bu farka tat faktörünün sebep olduğu düşünülmüştür⁸⁹. Şekerli solüsyonların emzik ile birlikte verilmeleri etkinliklerini artırır.

Şekerli solüsyonlar minör ağrılı girişimler öncesinde (topuk delme, venöz kan alma, venöz kateterizasyon, arteriyel kan alma, mesane sondası takılması, intramuskuler ya da subkutan enjeksiyon, nazogastrik takılması, pansuman değişimi, yapışkan bantların çıkarılması gibi) kullanılabilir. Lomber ponksiyon, göğüs tüpü takılması, periferik yerleşimli santral kateter takılması ve kemik içi yol açılması için ise diğer analjeziklerle birlikte kullanılabilir. Sukrozun intramuskuler enjeksiyon sırasında oluşan ağrıyı azaltacak kadar analjezik etkinliğe sahip olmadığı gösteren veriler de mevcuttur⁹⁰. Topikal anestetikler ile birlikte sukroz uygulaması prematüre retinopatisi muayenesi sırasında oluşan ağrının tedavisinde etkisi görülmüştür⁹¹. Boyle ve arkadaşlarının⁹² çalışmasında ise emzik kullanımı ROP muayenesi sırasında etkin bulunurken sadece sukroz verilen bebeklerin plasebodan farklı ağrı skorları olmadığı; emzik ile birlikte sukroz verilmesinin bu çalışmada sinerjistik etkisi gözlenmediği ifade edilmektedir. Sukrozun ağrının davranışsal yanıtına etkileri yüz ifadesi skorlarındaki düşüş ile gösterilse de beyindeki ağrı aktivitesinde bir değişikliğe neden olmadığı da son dönemde ortaya konulmuştur⁹³.

Şekerli solüsyonların etkilerinin gözlenebilmesi için tat alma bantlarının büyük çoğunluğunun bulunduğu dilin ön kısmına girişimden 2 dakika önce verilmelidir⁹⁴. Ağrılı girişim gerçekleşmeden geçen iki dakikalık aralıkta sukrozun şekerli tadı ile endojen opioid salınımını gerçekleştirdiği düşünülmektedir⁹⁵. Nazogastrik tüp ya da çok hızlı emen bebeklerde biberon ile verilerek dilin ön kısmına temas etmeksizin verilmesi beklenen etkinin görülmemesine neden olabilir.

• **Sukroz solüsyonları**

Şekerli solüsyonlar içinde dünya çapında en yaygın kullanılan ve en çok araştırılan sukroz solüsyonlarının, gestasyonel yaşları 25-42 hafta arasındaki yenidoğanlarda etkin oldukları bilinmektedir⁹⁶. Sukrozun neonatal ağrı tedavisinde etkin olduğu gösterilen miktarı 0.012 ile 0.12 g (0.05 – 0.5 mL %24 sukroz solüsyonu) arasında değişmektedir⁸⁴. Preterm bebeklerde 0.2-0.3 mL term bebeklerde ise 1-2 mL %12-24 konsantrasyonunda sukroz solüsyonu verilebilir³². Sukrozun yaygın kullanıldığı yenidoğan ünitelerinde postkonsepsiyonel yaş göz önüne alınarak doz ayarlaması yapılması önerilmektedir⁹⁷.

Sukroz solüsyonlarının kullanıma hazır steril solüsyonlar şeklinde bulunmaması durumunda kontaminasyon riski nedeni ile günlük olarak hazırlanması gerekir.

• **Glukoz solüsyonları**

Ülkemiz koşullarında daha kolay olarak ulaşılabilecek glukoz solüsyonları şekerli solüsyonlar içinde sukroza alternatif olarak düşünülebilir. Sukroz solüsyonları kadar fazla sayıda olmasa da glukoz solüsyonlarının yenidoğan ağrı kontrolünde etkinliklerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Tek başına %30 glukoz solüsyonundan 1 mL verilmesi topuk delme işlemi sırasında ortaya çıkan hafif ağrının kontrolü için etkin bir uygulama olmakla birlikte %10 glukoz verilmesinin benzer bir etkinliği yoktur⁹⁸. Term bebeklerde venöz kan alma girişimden önce 2 mL %30 glukoz verilmesinin klinik olarak analjezik etkinliği gösterilmiştir^{99,100}. Ancak %30 glukoz solüsyonunun etkinliği aynı konsantrasyondaki sukroz solüsyonundan düşüktür¹⁰¹. Venöz kan alma sırasında %30 glukoz solüsyonu etkinliği lokal anestetik krem uygulamasından fazladır⁶¹. Preterm bebeklerde 2 mL %20 glukoz solüsyonu verilmesi topuktan kan alma nedeni ile ortaya çıkan kalp hızında artışı ve davranışsal ağrı yanıtlarını etkin bir şekilde basıklar¹⁰². Literatürde farklı konsantrasyonlarda glukoz ile yapılan yenidoğan ağrı çalışmaları değerlendirildiğinde

hem term hem de preterm bebeklerde %20-30 glukozun minör ağrılı girişimler için sukroza alternatif olabileceği düşünülmüştür¹⁰³. Venöz kan alma sırasında %30 glukoz ile yapılan bir çalışmada ise; glukoz alan grupta girişim sırasında glukozun etkisi saptanmayıp; girişim sonrası ağrı skorlarında düşüş gözlenirken cilt iletkenliğinde farklılık bulunmamıştır¹⁰⁴. Yakın zamanda ağrı yanıtının NIRS ile değerlendirildiği bir çalışmada topuk delme için oral glukoz verildiğinde herhangi bir kortikal aktivasyonun gözlenmemesi; glukoz solüsyonlarının ağrı duyusunun kortikal işlemleri üzerinden etki gösterdikleri hipotezini desteklemektedir¹⁰⁵.

• **Şekerli solüsyonların yan etkileri**

Şekerli solüsyonlar verilirken vital bulguların, öksürme ve öğürme hareketlerinin dikkatle izlenmesi gerekir. Çok sık ve yüksek miktarda verilmelerinin hiperglisemi, sıvı yüklenmesi ve nekrotizan enterokolit gibi potansiyel yan etkileri mevcuttur. Yaşamın ilk 7 günü içinde her ağrılı girişim için sukroz ya da su verilen 31 haftadan küçük bebeklerin nöromotor gelişimleri karşılaştırıldığında; doza bağımlı olarak daha fazla (günde >10 kez) sukroz alan bebeklerde motor gelişim skorları 36-40. postkonsepsiyonel haftada daha düşük bulunmuştur¹⁰⁶. Gestasyonel yaşı 26 haftadan büyük bebeklerde yaşamın ilk 28 gününde ağrı kontrolü için sukroz ve emzik verilmesinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren başka bir çalışmada ise herhangi bir yan etki ya da nörolojik risk gözlenmemiştir¹⁰⁷. Sukrozun olası yan etkilerini değerlendiren Holsti ve arkadaşları¹⁰⁸ kısa dönemde ciddi yan etkiler bildirilmese de; nörogelişimsel etkileri değerlendiren tek çalışmada saptanan dikkat ve motor gelişim üzerindeki olumsuz etkilere dikkat çekerken; bu olası yan etkilerin altında yatabilecek mekanizmaların kronik olarak şeker ile karşılaşma nedeniyle beyinde dikkat ve motor gelişim ile ilişkili alternatif yolların gelişimine yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Özellikle preterm bebeklerde şekerli solüsyonların doza bağımlı bu yan etkileri, mümkün olduğu kadar diğer farmakolojik olmayan analjezi seçeneklerinin daha öncelikli ve yaygın kullanımının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4: Yenidoğanda Şekerli Solüsyonların Kullanımına İlişkin Kanıta Dayalı Stratejileri ⁵²

Ağrı yönetimindeki çeşitli yöntemler	Makale	Topuktan kan alınması	Venden kan alma	Diğer
Sukroz uygulaması: 0,012-0,12 g arası sukroz Preterm yenidoğanlara 2 dakika öncesinden 0,2-0,3 mL oral Term bebeklere 1-2 mL oral (%12-24 konsantrasyonda)	Stevens B et al Cochrane Rev. 2004, 2013	A	A	-
Glukoz solüsyonu: % 10-33 glukozdan 1-2 mL	Skogsdal Y et al 1997 Gradin M et al 2004 Eriksson M et al 1999 Carbajal R et al 1999	C	B	-



ÖNERİ

Şekerli Solüsyonlar Kullanım Önerileri

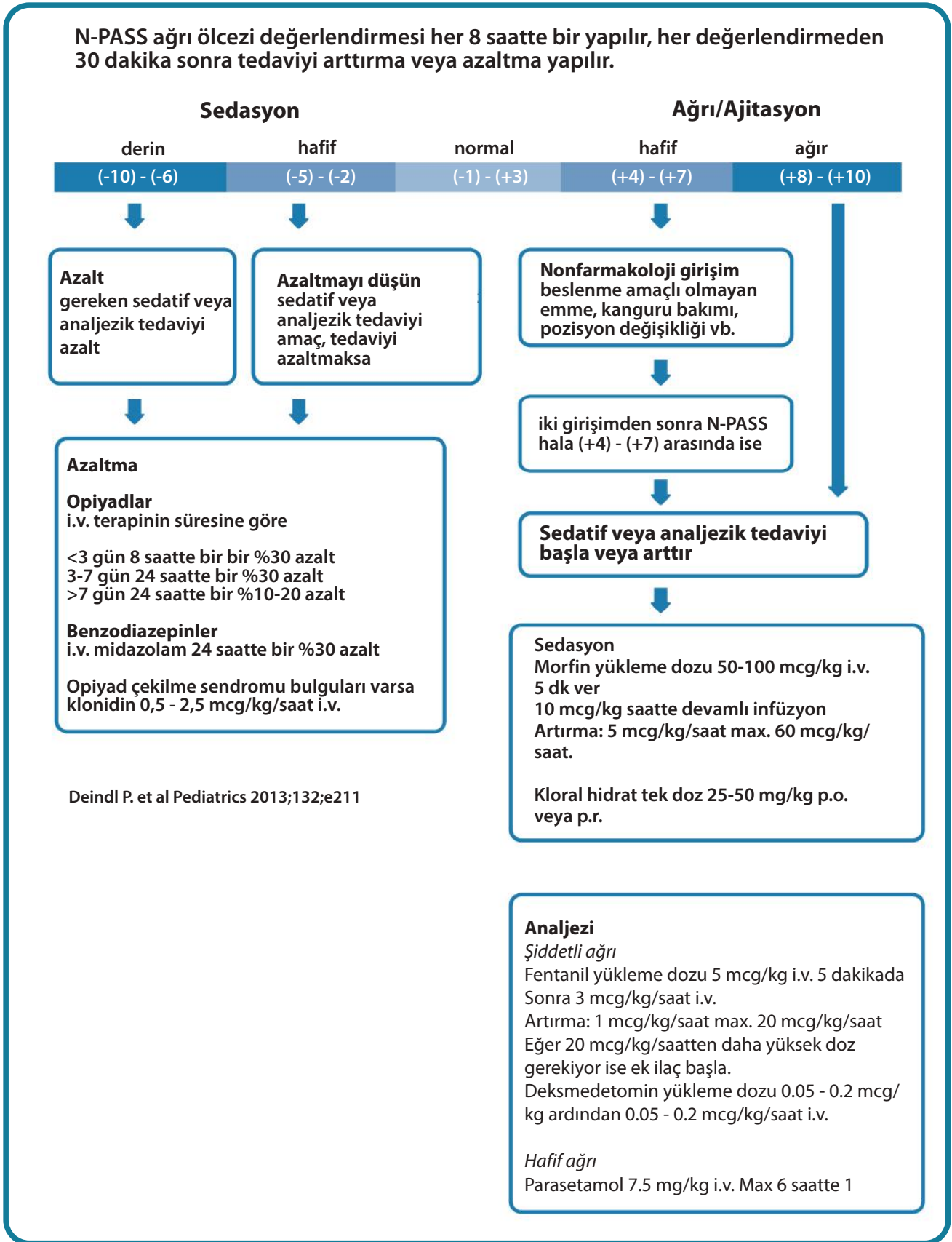
o Şekerli solüsyonlar gestasyonel haftası düşük bebeklerde daha dikkatli bir şekilde; konsantrasyon, miktar ve verilme sıklığı çok yüksek olmayacak şekilde ağırlı girişimlerde 2 dk önce dilin ön kısmına mümkünse emzik ile verilmesi önerilir. Ülkemizde glukoz solüsyonlarına ulaşılması daha kolay olduğundan şekerli solüsyonlar arasında öncelikle tercih edilebilir.

- Glukoz: 1-2 mL, %20-30 konsantrasyonlarında
- Sukroz: Preterm bebeklerde 0.2-0.3 mL term bebeklerde ise 1-2 mL %12-24 konsantrasyonlarında verilebilir

o Preterm bebeklerde şekerli solüsyonların doza bağımlı olası yan etkileri, mümkün olduğu kadar diğer farmakolojik olmayan analjezi seçeneklerinin daha öncelikli ve yaygın kullanımının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5.2. İlaçlar

Ağrı değerlendirilmesine göre tedavi yaklaşımı Şekil 2'de görülmektedir¹⁰⁹.



Şekil 2: Değerlendirme Ölçeğine Göre Tedavi

5.2.1. Topikal anestezipler

Topikal anestezipler venöz girişimler, lumbal ponksiyon ve intravenöz kateter yerleştirilmesi gibi işlemlerde kullanılabilir. Yenidoğanda yarım saat önce uygulanması gereklidir. Topuktan kan alınması sırasında topikal ilaçların kullanılması uygun değildir, çünkü bu işlemde ağrı daha çok sıkma nedeniyle ortaya çıkar^{110,111}. Topikal lidokain ve prolikain preparatlarının bazı durumlarda metemoglobinemi yaptığı bilinmektedir¹¹². Venöz girişim için EMLA krem kullanıldığında etkin olduğu gösterilmiştir¹¹³. EMLA kremin deriden emiliminin daha fazla olduğu preterm bebeklerde dikkatle kullanılması önerilir. Diğer topikal analjeziklerden tetrakain kullanılabilir¹¹⁴. Topikal kremlerin komplikasyonları metemoglobinemi ve deri döküntüleri olabilir^{115,116}.

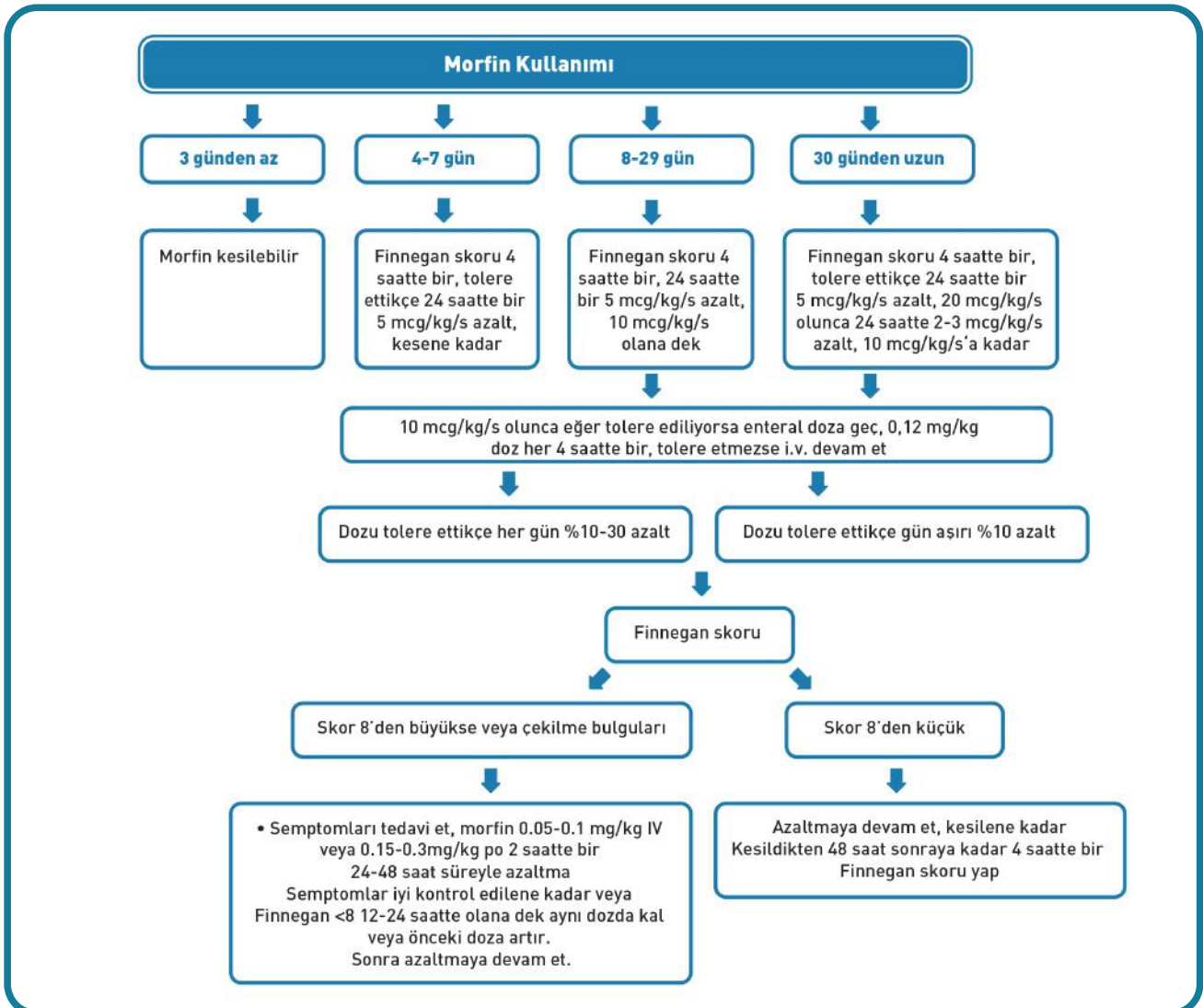
• Lidokain

Sodyum iyon kanallarını bloke ederek aksonal iletimi bozar, sünnet için kullanılır, EMLA ile karşılaştırmada ring blok yapılmasının en iyi olduğu görülmüştür¹¹⁷.

5.2.2. Opiyatlar

• Morfin

Orta şiddetli ağrı azaltılmasında opioidler çok etkili tedavi sağlarlar. Morfin ve fentanil en sık kullanılan ajanlardır analjezi ve sedasyon yaparlar. Bazı YYBÜ lerinde daha güçlü olan sufentanil¹¹⁸ veya daha kısa etkili olan alfentanil¹¹⁹, remifentanil¹²⁰ veya karma opioidlerin (tramadol) kullanımı önerilmektedir¹²¹. Morfin neonatal anestezide en sık kullanılan ajandır, ancak ventile edilen bebeklerde rutin kullanımı hipotansiyon ortaya çıkması, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, enteral beslenmenin gecikmesi nedeniyle önerilmemektedir^{122,123}. Özellikle postoperatif ağrının azaltılmasında morfin etkili ve güvenlidir. Ancak girişimsel ağrı için rutin morfin kullanımı önerilmemektedir. Morfin uzun süreli kullanıldığında yoksunluk bulgularının ortaya çıkmaması için azaltılarak kesilmelidir. Çeşitli kliniklerde farklı yaklaşımlar olmakla birlikte Şekil 3'de morfin kullanım zamanlarına göre azaltma yaklaşımlarından biri verilmiştir.



Şekil 3: Morfin Kesilmesinde Öneriler (Written: 06/15/09 Sarah Tierney PharmD, Julie Lindower MD, MPH & Stephanie Stewart RN, MSN Updated: 11/17/09, 3/12/2012 Jonathan Klein, MD and Sarah Tierney, PharmD, University of Iowa Children's Hospital, Neonatology Textbook)

• **Fentanil**

Hemodinamik etkisi daha azdır, daha hızlı analjezi sağlar, YYBÜ'de daha sıklıkla kullanılmaktadır, ancak bu konuda yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur. Küçük çalışmalarda ventile edilen bebeklerde total prognoza etkisi olmadığı, ventilasyon süresini uzattığı ve mekonyum çıkışını geciktirdiği tesbit edilmiştir¹²⁴. Fentanil hızlı opiyat etkisi istendiğinde ve postoperatif ağrıda kullanılabilir, önemli yan etkileri bradikardi, hipotansiyon, laringospazm ve göğüs rijiditesidir¹²⁵. Özellikle benzodiazepin grubu ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipotansiyon ve göğüs rijiditesi görülme olasılığı artar¹²⁶. 22-26 haftalık veya hipotansiyonu olan yenidoğanlarda fentanil kullanılırken hipotansiyon, bradikardi, intraventriküler kanama, barsak motilitesinde bozulma, nörogelişimsel bozukluklar yönünden dikkatli olunmalıdır¹²³.

• **Remifentanil, alfentanil, sufentanil**

Remifentanilin kimyasal yapı fentanile benzer ancak analjezik etkisi üç kat fazladır ve 3-15 dakika içinde maksimum etki gösterir. Atılımı karaciğer böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Entübasyon veya santral kateter yerleştirilmesi gibi kısa süreli işlemler için kullanılabilir¹²⁷. Alfentanil morfinden daha güçlüdür, fentanilden daha az etkilidir, 20-30 dakikalık etkisi vardır¹²⁸.

Opioid kullanımına bağlı göğüs duvarı rijiditesi gelişen olgularda opioid antagonisti naloksan ile; eğer nalokson yok ise kas paralizisi uygulanarak göğüs rijidite çözülebilir, bu sırada hasta eğer entübe değilse entübe edilmesi gerekebilir.

5.2.3. Nonopiyat tedaviler

• **Benzodiazepinler**

Benzodiazepinler gama aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini aktive ederler, ancak analjezik etkisi yoktur. Bu ilaçlar sedasyon ve kas gevşemesi sağlarlar. Yan etkileri myoklonik jerkler, solunum depresyonu ve hipotansiyondur.

• **Midazolam**

En sık kullanılan benzodiazepindir. Ancak kullanımına ilişkin şüpheler giderek artmaktadır. Kısa dönemde ortaya çıkan yan etkileri bildirilmiştir¹⁷. YYBÜ de sedatif olarak midazolam kullanımına ilişkin şüphelerin giderek arttığı ve yenidoğanlarda midazolamın güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir¹²⁹. Özellikle opiyatlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Prematüre bebeklerde kullanımı önerilmemektedir⁹⁷. Oral kullanımı da etkilidir, çocuklarda intranasal kullanılmaktadır, yenidoğanda bu yoldan kullanımı konusunda bilgi yoktur. Özellikle asfiktik ve prematüre yenidoğanlarda bilirubin metabolizmasında yavaşlamaya neden olabilir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

(ECMO) yapılan hastalarda ilaç tüplere yapıştığı için dozu %50 artırmak gerekir¹³⁰.

• **Lorezapam**

Genellikle konvülsiyon tedavisinde ek olarak kullanılır. Daha uzun etkilidir. Etki süresi 6-12 saattir, bu nedenle infüzyonla verilmesi şart değildir.

5.2.4 Diğer sedatifler

• **Fenobarbital**

Opiyatlarla birlikte sedasyon için kullanılır. Analjezik etkisi yoktur.

• **Propofol**

Küçük çocuklarda yaygınlaşan kullanımı olmasına karşın yenidoğanda kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Propofol yenidoğanda neonatal ve postkonsepsiyonel yaşla ters orantılı olarak artan potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle dikkatle kullanılması önerilir. Prematürelde farmakokinetiği değişkendir. Hipotansiyon, kalp hızı ve satürasyonda düşmeye neden olabilir¹³¹. Daha çok bir aydan büyük bebekler için önerilmektedir

• **Ketamin**

Analjezi, amnezi ve sedasyon sağlar. Yenidoğanla ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Ketamin kan basıncını, kalp hızını ve solunum hızını artırır, bronkodilatasyon yapar. Serebral kan akımını etkilemediğinden hipotansif yenidoğanlarda entübasyon veya ECMO kanülasyonu için iyi bir seçenektir¹³². Bir çalışmada endotrakeal aspirasyon sırasında 2 mg/kg kullanılmıştır¹³³. Ketamin NMDA (N-metil D aspartat reseptör) blokörüdür¹³⁴. Girişimsel ağrı için kullanılabilir. Genelde kullanılan doz 1-2 mg/kg IV olarak bildirilmekle birlikte, 0.25mg/kg/doz gibi düşük dozlarda kullanılması söz konusudur. Kümülatif doz olarak 5 mg/kg geçilmesini öneren kaynaklar vardır¹³⁵. Yüksek dozlarda uzun süreli verildiğinde özellikle gelişmekte olan beyinde nöroapoptoz yapabileceği bilinmektedir¹³⁴.

• **Deksmedetomidin**

Selektif alfa 2 adrenerjik reseptör agonistidir. Güçlü sedatif ve analjezik etkisi vardır, solunum depresyon etkisi azdır. İntravenöz formuna ek olarak intranasal formulasyonu da mevcuttur. Deksmedetomidin karaciğerde CYP-450 enzim CYP2A6 ve UGT glukuronidasyon yoluyla inaktif metabolitlere döner. Bu metabolitler idrar (%95) ve gaita (%4) ile atılır. Solunum depresyonu yapmadığı için prematüre bebeklerde girişim sedasyonu için kullanılabilir. Ağrı kesici olarak birlikte kullanıldığında opioid kullanımını azaltır, katekolamin direçli kardiyojenik şokta vazopressör dozunu azaltır. Çekilme bulguları olarak ajitasyon, tremor ve uykuda azalma gözlenebilir. Prematürelde yarı ömürü daha uzun olup, nöroprotektif ve antiapoptotik etkisi

olduğu bildirilmiştir¹³⁶. Yenidoğanlarda bradikardi ve hipotermiye neden olabildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır¹³⁷. Gebelik yaşı 28 – 40 hafta arasında mekanik ventilasyon tedavisi almakta olan yenidoğanlarda yapılan farmakokinetik çalışmada 0.05 – 0.2 mcg/kg yükleme dozu ardından verilen 0.05 – 0.2 mcg/kg/st dozundan verilen idame dozu ile ciddi yan etki olmaksızın analjezi ve sedasyon sağlandığı bildirilmiştir¹³⁸. Retrospektif vaka-kontrol çalışmasında ortalama gebelik yaşı 25 hafta, ortalama postnatal yaşı 27 saat olan 48 prematüre bebekte fentanil ve deksmedetomidin (ortalama infüzyon hızı 0.6 mcg/kg/st; ortalama tedavi süresi 12 gün) tedavileri karşılaştırıldığında, deksmedetomidin verilen grupta mekanik ventilasyon süresi daha kısa bulunmuştur¹³⁹.

• **Klonidin**

Klonidin alfa 2-adrenerjik agonisti olup solunum depresyonu yapma riski azdır. Opiyat veya benzodiazepine gereksinimini azaltabilecek klonidinin nöroprotektif etkileri olabilir. Oral, intravenöz, intramusküler, transdermal ve rektal preparatları mevcuttur. Çocuklarda intranasal olarak da verilmiştir. Klonidin % 40 - 60% karaciğerde biyotransformasyona uğrar, geri kalanı da böbrekten atılır. Önerilen dozu ilk iki hafta için 6 mcg/kg/gün, iki haftadan sonra ise 9 mcg/kg/gün'dür. Yan etkileri hipotansiyon, rebound hipertansiyon, atriyoventriküler blok, bradikardi, uygunsuz ADH ve apne olabilir. Özellikle yüksek dozlarda solunum depresyonu görülebilir¹³⁶.

• **Kloralhidrat**

Daha çok sedasyon amaçlı kullanılabilir, analjezik etkisi çok güçlü değildir. Bir çalışmada term ve preterm bebeklerde apne ve desatürasyon insidansını artırdığı gözlenmiştir¹⁴⁰. Bu nedenle dikkatli kullanımı önerilir. Ayaktan ve yatan hastalarda kloralhidrat kullanılırken canlandırma uygulayabilecek bir doktor ve gerekli tıbbi gereçler hastanın yanında bulunmalıdır. Kloralhidrat uygulanan hastalar tam uyanıklık sağlanana kadar gözetim altında tutulmalıdır.

• **Asetaminofen (Parasetamol)**

Siklooksijenaz (COX)- 2 enzimini inhibe eder, Cerrahi sonrası kullanılan opiyatların miktarını azaltır. En önemli toksisitesi karaciğer üzerinedir, ancak uygun dozlarda güvenilir ve etkilidir. Oral, rektal ve İV formları vardır. Yenidoğanda klirensi daha yavaş olduğundan doz daha aralıklı verilmelidir. Dozlar gebelik yaşına göre
24-30 hafta arasında 20-30 mg/kg/gün
31-36 hafta arasında 35-50 mg/kg/gün
37-42 hafta arasında 50-60 mg/kg/gün
Postnatal 1-3 aylarda 60-75 mg/kg/gün olarak önerilir^{141,142}.

Son yayınlanan Cochrane analizinde parasetamolün topuktan kan alma veya göz muayenesi sırasında kullanımının ağrıyı azaltmadığı, ağrılı işlemler sırasında analje-

zik olarak kullanılmaması gerektiği, morfin dozunu azaltmadaki etkisinin araştırılması gerektiği bildirilmiştir¹⁴³. Parasetamolün yenidoğanlarda girişimsel ağrıya etkisinin olmadığı bilinmekle beraber girişim öncesi uygulanmasının ağrı yanıtına etkinin olup olmadığının çalışması gereklidir. Ayrıca atopi, fertilitede azalma ve davranış bozuklukları gibi olası uzun dönem yan etkileri de aydınlatılmalıdır¹⁴⁴.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar (NSAID)

Yenidoğanda daha çok duktus kapatılması için kullanılan ilaçlardır. Etkisini COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Yenidoğanda analjezik etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Yan etkileri renal fonksiyon bozukluğu, platelet fonksiyon bozukluğu ve pulmoner hipertansiyondur. İnsanda serebral dolaşım üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.



ÖNERİ

Yenidoğanda Ağrı Tedavisinde Önerilen İlaçlar ve Doz Önerileri (Kullanım sıklığına göre)

-Fentanil

Sedasyon ve analjezi: 2-4 mcg/kg/doz IV yavaş puşe, 2-4 saatte 1 tekrarlanabilir. IV infüzyon: 1-5 mcg/kg/saat.

Anestezi: 5-50 mcg/kg/doz.

-Morfin

IV: 50-100 mcg/kg 5 dk yükleme, 10 mcg/kg/saat sürekli infüzyon. Maximum 30 mcg/kg/saat.

Neonatal Yoksunluk Sendromu tedavisi: Başlangıç:0.03-0.1 mg/kg/doz 3-4 saatte bir IV puşe, 2-3 günde bir %10-20 azalt.

-Deksmedetomin

IV infüzyon: 0.05 – 0.2 mcg /kg yükleme dozu ardından 0,1 – 0.75 mcg /kg/saat.

-Ketamin

IV:1-2 mg/kg/doz İV, uzun süreli infüzyon gerekiyor ise 0,008 mg /kg/dak

-Midazolam*

Sedasyon: IV puşe: 0.05 – 0.15 mg/kg/doz 5 dakika IV puşe veya IM (2-4 saatte bir tekrarlanabilir.) IV infüzyon: 0.01-0.06 mg/kg/st. İntranazal: 0.2-0.3 mg/kg/doz. Sublingual: 0.2 mg/kg/doz. Oral: 0.25 mg/kg/doz.

-Kloralhidrat

25-75 mg/kg oral veya rektal.

-Klonidin

Oral, intravenöz, intramusküler, transdermal ve rektal. İlk iki hafta için 6 mcg/kg/gün, iki haftadan sonra ise 9 mcg/kg/gün.

*Opiyatlarla birlikte kullanımdan mümkün olduğunca kaçınılması önerilir, Prematürelere kullanımı önerilmemektedir (referans UpToDate)

5.3. Postoperatif Analjezi

Post operatif dönemde en sık kullanılan ajanlar opiyatlardır. Uzamış opiyat tedavisi sorun olduğu için birçok merkezde intravenöz asetaminofen de kullanılmaktadır. Bu sayede verilen opiyat miktarı azaltılabilmektedir¹⁴¹.

5.4. Mekanik ventilasyon için analjezi

Mekanik ventilasyon YYBÜ'de kronik ağrının en sık nedenidir. Ancak çeşitli çalışmalara rağmen ventile edilen hastalarda ideal analjezi metodu belirlenememiştir^{17,146,147}. Ventile edilen bebeklerde devamlı ağrı kesicilerin veya sedatiflerin kullanılması konusundaki çalışmalardan birinde yedi gün veya daha kısa süreli morfin kullanımının hastaların nörolojik sonuçları üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür¹⁴⁶. Diğer çalışmada ise 14 güne kadar kullanılan morfinin mekanik ventilasyon süresini uzattığı saptanmıştır¹⁴⁷. Kronik ağrı değerlendirmesi bu hastalarda güçtür, fentanil kardiyorespiratuvar yan etkisinin az olması nedeniyle küçük bebeklerde tercih edilebilir. Fakat fentanil verilenlerde de ventilatör tedavi süresinin uzadığı gösterilmiştir¹²⁴. Özellikle kısa dönem entübasyon gerektiğinde remifentanil kullanılabilir¹²⁰. Deksmetomidin yenidoğanda kullanımı konusunda deneyimler arttığında kullanılacak bir ilaç olabilir. Benzodiazepinlerin kullanımı tartışmalıdır¹²⁸. Bütün bunlara karşın NEOPAIN çalışmasında morfin verilen vakaların okul yaşındaki nörogelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir²⁸ En son Cochrane analizinde ventilasyon sırasında ağrı kesici veya sedasyon kullanımını önermek için yeterince veri olmadığı, kullanılan vakalarda ventilasyon süresinin uzaması ile ilgili de yeterli veri olmadığı bu nedenle ağrı kesici ve sedatiflerin vakanın ağrı durumu değerlendirilerek başlanması önerilmiştir¹⁴⁸.

5.5. Yenidoğan bebekte ağrının ve ağrıyı engellemek için kullanılan ilaçların uzun dönem komplikasyonları

Yenidoğan döneminde operasyon geçiren prematüre bebeklerde nörogelişimsel sisteme ait uzun dönem yan etkiler ve somatosensöriyel sonuçlar gestasyonel yaş ile korele bulunmuştur¹⁴⁹. Preklinik modelde yenidoğan doku hasarı oluşturularak yapılan nosiseptif fonksiyon değişimlerinin incelendiği çalışmalarda farklı ağrı kesicilerin verilmesiyle gestasyonel haftaya göre farklı derecelerde hasar olduğu ve bunun adolesan döneme de yansıdığı gösterilmiştir¹⁴⁶. Son yapılan bir çalışmada, invaziv mekanik ventilasyon tedavisi sırasında, endikasyon varsa düşük doz morfin infüzyonunun dikkatli kullanımı ve yerine gerekirse dexmedetomidine infüzyonunu önerilmektedir¹⁵⁰. Dexmedetomidine ile ilgili son yıllarda artan çalışmalar yapılmaktadır. Preklinik çalışmalarda bu ilacın beyinde nöroprotektif etkisinin gösterilmesine karşın özellikle ileri dönem olası

yan etkileri için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu belirtilmektedir¹⁵¹. Son yıllarda YYBÜ'de morfin kullanımı ile ilgili tartışmalı görüşler yer almaktadır^{152,153}. Zwicker ve ark ufak preterm bebeklerde morfin maruziyetinin erken çocuklukta serebellar büyümede ve nörogelişimsel fonksiyonlarda gerileme ile birlikte olduğunu göstermişlerdir¹⁵⁰. Bu çalışmada morfinin bu etkisinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Ancak buna karşılık YYBÜ'de prematüre bebeklerin izleminde ağrıyı engellemek üzere kullanılan düşük doz morfinin tek başına uzun dönem nörogelişimsel yan etkiler için suçlanmasının doğru olmayacağı bildirilmiştir¹⁴⁹. Son yıllarda asetaminofen ile yapılan bir çalışmada, bu ilacı kullanan gebelerin çocuklarından özellikle erkek cinsiyette daha belirgin olmak üzere otizm spektrum bozukluğu (OSB) , her iki cinsiyette ise DEHB (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) saptanmıştır¹⁵⁴. Bu çalışmanın devamı olarak Avrupa'dan 73.881 gebe-çocuk grubunda yapılan ve 2021 de yayınlanan araştırmada prenatal asetaminofen maruziyeti olan gebeler ile yenidoğan döneminden 18 aya kadar bu ilacı alan 4-12 yaş arasındaki çocuklarda, OSB ve DEHB gelişimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda postnatal asetaminofen kullanımında OSB ve DEHB semptomları belirlenmemiştir. Ancak bu ilacın prenatal maruziyetinde erkek cinsiyette biraz daha fazla olmak üzere çocuklarda, her iki cinsiyette ileri dönem izlemede OSB ve DEHB semptomları daha önce yapılan çalışmayı destekler şekilde belirgin yüksek bulunmuştur¹⁵⁵.

Yenidoğan döneminde, YYBÜ'de izlemlerinde ağrıya maruz kalan çocuk ve adolesanlar için uzun dönem takiplerde standardize edilmiş sonuçlarla protokollerin oluşturulması gerekmektedir. Ağrının yarattığı hasar belirgin olarak bilinirken, ağrının engellenmesi için hangi farmakolojik ilacın kullanılmasının güvenli ve efektif olduğu bilgisi henüz uzun dönem yan etkiler için netleşmemiş olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır^{148,156,157}.

5.6 Girişimlere yönelik tedavi

Burada yenidoğan bebeklere sık uygulanan ağrılı girişimlere yönelik kontrol yöntemleri uluslararası öneriler doğrultusunda sunulmaktadır.

Topuk delme: Yenidoğan bebeklerin en sık karşılaştıkları ağrılı girişimdir. Deneyimli kişiler tarafından gerçekleştirilen venöz kan alma term bebeklerde daha az ağrılıdır. En ağrılı olan kısmı topuğun delinmesi değil, sıkılmasıdır. Kan alınan bölgenin tekrar perfüze olmasına izin vermeden sürekli sıkılması işlem süresini ve ağrıyı artırır. Topuk delme öncesinde ısıtma, asetaminofen ya da lokal anestetik (EMLA krem) uygulamaları ağrı kontrolünde etkisizdir. Mekanik lanset kullanımı daha az ağrılıdır. Girişim önce-

sinde bebeğin dikkatini dağıtacak görsel – işitsel uyarılar anne ya da hemşire tarafından verilebilir. Anne ile cilt teması sağlanması, anne girişim sırasında bebeğin yanında değilse şekerli solusyonlar ya da sağılmış anne sütü ile birlikte emzik verilmesi ve bebeğin klinik durumuna uygun diğer ilaç dışı yöntemler kullanılabilir.

Venöz, arteriyel girişimler ve periferik yerleşimli santral kateter takılması: Girişim yapmadan önce bebeğe nazikçe pozisyon verilmelidir. Eğer mümkünse ince kanüller (24 – 26 G) tercih edilmelidir. Bebeğin klinik durumuna uygun şekerli solusyonlar, anne sütü ve emzik gibi ilaç dışı yöntemler mutlaka uygulanmalıdır. Yeterli zaman varsa girişim yerine lokal anestetik krem uygulanabilir. Periferik yerleşimli santral kateter yerleştirilmesi sırasında daha büyük iğne ile damar ponksiyonu yapıldığından sıradan venöz erişim sağlanmasından daha ağrılıdır. Entübe olarak mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde sistemik opiyad, seçilmiş olgularda ketamin verilmesi düşünülebilir. Arteriyel girişimler venöz girişimlerden çok daha fazla ağrılıdır. Arteriyel girişimlerden (arteriyel kan alma ya da periferik arteriyel damaryolu açma) ve periferik yerleşimli santral kateter uygulamalarından önce lokal anestetik uygulaması yapılabilir.

Umbilikal arter ve ven kateterizasyonu: Göbek kordunda sinir ağrı bulunmaz. Bununla beraber işlem gerçekleştirilirken deriye zarar verilmemesine dikkat edilmelidir. Kateterler sabitlenirken dikiş atılıyorsa, deriye değil kord dokusuna dikiş atılmalıdır. Bebeğe pozisyon verilirken dikkatli davranılmalı ve ilaç dışı yöntemler uygulanmalıdır.

Santral kateter takılması: Venöz ve arteriyel girişimler için yukarıda bahsedilen çevresel ve ilaç dışı yaklaşımlar santral kateter takılmadan önce de uygulanmalıdır. Bunlara ek olarak hastanın klinik durumuna uygun şekilde düşük doz opiyad ya da derin analjezi ve sedasyon verilebilir. Bazı merkezlerde santral kateterizasyon için genel anestezi uygulaması tercih edilmektedir.

Arteriyel – venöz kanülasyon: İlaç dışı yöntemler, topikal anestetik, lidokain, fentanil (1-2 mcg/kg) derin sedasyon uygulanabilir. Damar yolu erişimi için girişimsel radyolojinin kateter koyması tercih edilebilir. Propofol 2-4 mg/kg, ketamin 1-2 mg/kg, fentanil 1-3 mcg/kg ve gerekirse kas gevşetici uygulanabilir. Kanülasyon sırasında derin sedasyon ve ya genel anestezi tercih eden merkezler de vardır.

Intramuskuler ya da subkutan enjeksiyon: Eğer mümkünse tedavilerin intravenöz yoldan uygulanması tercih edilmelidir. Tedavi mutlaka intramuskuler ya da subkutan yoldan uygulanacaksa ince uçlu iğneler kullanılmalıdır. İlaç dışı yöntemlerden bebeğin klinik durumuna uygun

olanlar mutlaka uygulanmalıdır. Yeterli zaman varsa girişim öncesi lokal anestetik krem kullanılabilir.

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon: Trakeal entübasyon ile ilgili pek çok farklı yaklaşım mevcuttur. Elektif trakeal entübasyon sırasında uygun ağrı kontrolü ve sedasyon uygulanması, girişimin daha kısa sürede daha az denemede gerçekleşmesini kolaylaştırırken, bebekteki fizyolojik dalgalanmaları ve ağrı hissini azaltabilir. Elektif trakeal entübasyon öncesinde fentanil (1-3 mcg/kg) ya da morfin (10-30 mcg/kg) ve midazolam (50-100 mcg/kg), seçilmiş olgularda ketamin 1 mg/kg verilebilir. Trakeal entübasyon sırasında analjezi ve sedasyon verilmesi ile solunum dürtüsü baskılanabileceğinden hastanın kısa süreli entübasyonu planlandığında (örn. Surfaktan verilmesi için); düşük doz ketamin (0.5 mg/kg) ya da deksmedetomidin (0.5 mcg/kg) verilmesi önerilmektedir. Özellikle ketamin ve deksmedetomidinden önce atropin (0.02 mg/kg minimum 0.1 mg) verilmelidir. Nazal entübasyon gerçekleştirilirken düşük dozda (0.3 mL/kg) %2 lidokain jel kullanılması tüpün ilerlemesini kolaylaştırır. Ekstübasyon gerçekleştirilirken ağrı kontrolü için yapışkan bantların uygun şekilde gevşetildikten sonra ilaç dışı yöntemler uygulanmalıdır.

Trakeal aspirasyonu: Mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde gerekmedikçe aspirasyon yapılmasından kaçınılmalıdır. Aspirasyon işleminin hızlı bir şekilde; aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün ucundan çıkmadan gerçekleştirilmelidir. İlaç dışı yöntemler (örneğin bebeğin el ve ayaklarına fleksiyon postürü verilmesi gibi) uygulanabilir. Düşük doz (0.3 mcg/kg) fentanil sistemik olarak verilebilir.

Göğüs tüpü takılması ve çekilmesi: İlaç dışı yöntemlere ek olarak acil olmayan durumlarda lokal anestetik krem, acil durumlarda ise subkutan lidokain enjeksiyonu yapılmalıdır. Hasta zaten entübe ve mekanik ventilatörde ise sistemik opiyad; entübe olmayan yenidoğanlarda ise deksmedetomin verilmesi düşünülebilir. Tüp takıldıktan sonra da hastanın ağrı durumuna göre opiyad verilmesine ihtiyacı olabilir. Göğüs tüpü takılan hastalara göğüs fizyoterapisi uygulanacağı zaman da sistemik analjezi verilmesi önerilmektedir. Göğüs tüpü çekilirken de ağrı ortaya çıkabilir, bu nedenle ilaç dışı yöntemler, lokal anestetikler, gereğinde sistemik analjezi verilebilir.

Gastrik tüp yerleştirme: İlaç dışı yöntemler, lokal anestetik, jel uygulama düşünülebilir.

Lomber ponksiyon: Bebeğe pozisyon verirken boyun ve dizlerin aşırı fleksiyonu nedeniyle hipoksi oluşmasına dikkat edilmelidir. Girişim öncesi ilaç dışı ağrı kontrol yöntemlerinden (şekerli solusyonlar, emzik, anne sütü

gibi) hastanın kliniğine uygun olanlar uygulanmalıdır. Yeterli zaman varsa lokal anestetik krem uygulanmalıdır. Subkutan lidokain enjeksiyonu yapılan merkezler de mevcuttur. Hasta entübe ve mekanik ventilatörde izleniyorsa sistemik analjezi ve sedasyon verilmesi düşünülmelidir.

Suprapubik mesane aspirasyonu: İlaç dışı yöntemler, lokal anestetik kremler, subkutan lidokain verilebilir. İntravenöz fentanil (0.5-1.0 mcg/kg) de ağrı kontrolü için düşünülebilecek seçenekler arasındadır.

Sünnet: İlaç dışı yöntemler, lokal anestetik kremler, lidokain ile bölgesel anestezi sağlanmasına ek olarak girişim öncesi ve sonrasında intravenöz ya da oral asetaminofen verilmesi önerilmektedir.

Yara bakımı ve pansuman: İlaç dışı yöntemler, gereğinde bölge genişliğine göre lokal anestetik, sistemik opioid ya da derin sedasyon düşünülebilir.

Prematüre retinopatisi muayenesi: Çevresel ve davranışsal önlemler mutlaka alınmalıdır. Buna ek olarak beslenme amaçlı olmayan emme, anne sütü ve şekerli solüsyonlar verilebilir, ancak bu girişimler yeterli olmayabilir¹⁵⁹. Ret Cam taramalarında %0.4'lük oksibuprokain ya da %1'lik tetrakain ile lokal anestezi sağlanabilir, gereğinde ketamin kullanılabilir. Retinopati muayenelerinde 100 mcg/kg oral morfin verildiğinde ciddi yan etkiler görüldüğünden önerilmemektedir¹⁶⁰.

Hipotermi: Tedavi amaçlı hipotermi sırasında yenidoğan bebeklerin ağrı kontrolüne yönelik en yaygın olarak opioidler tercih edilmektedir. Morfin veya fentanil mutlaka başlanmalıdır çünkü hipotermi önemli bir stress ve ağrı kaynağıdır. İzlemde ağrı skoru değerlendirilerek doz ayarlaması yapılabilir¹⁶¹. Hipotermi sırasında fentanil, morfin ve midazolam tedavilerinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri ilaçların serum konsantrasyonlarını artıracak yönde değişiklik gösterir. Bu nedenle başlangıç dozlarının düşük seçilmesi, doz titrasyonunun ilaçların etkileri ve yan etkileri izlenerek yapılması önemlidir¹⁶².



ÖNERİ

Girişimlere Göre Önerilen Tedaviler

- o **Topuktan kan alma: Nonfarmakolojik yöntemler**
 - Venden kan alınması daha etkili, daha az ağrılı.
- o **Venden kan alma: Nonfarmakolojik yöntemler, topikal anestezi.**
- o **Arterden kan alma: Nonfarmakolojik yöntemler, topikal veya subkutan lokal anestezi.**
 - Venden kan alınmasından daha ağrılı.
- o **Periferik santral kateter yerleştirilmesi: Nonfarmakolojik yöntemleri topikal anestezi, lidokain. I.V. fentanil (1 mcg/kg), deksmedetonim (0,5 mcg/kg) veya ketamin (1 mg/kg)**
 - Bazı merkezlerde derin sedasyon ya da genel anestezi tercih edilir.
- o **Santral kateter yerleştirilmesi: Nonfarmakolojik yöntemler, topikal anestezi, düşük doz opioid veya derin sedasyon.**
- o **Subkutan ve intramuskuler enjeksiyon: Mümkünse yapma, gerekli ise nonfarmakolojik yöntemler veya topikal anestezi.**
- o **ECMO kanülasyonu: Fentanil 1-2mcg/kg/saat, Ketamin 1-2 mg/kg, gerekirse kas gevşetici.**
- o **Lumbal ponksiyon: Nonfarmakolojik yöntemleri topikal anestezi, lidokain.**
- o **Sünnet: Nonfarmakolojik yöntemler, topikal anestezi, lidokain. I.V. / p.o. parasetamol işlemiden en az bir saat önce ve sonra.**
- o **Suprapubik aspirasyon: Nonfarmakolojik yöntemleri topikal anestezi, lidokain. I.V. fentanil (0.5 – 1 mcg/kg)**
- o **Trakeal entübasyon: Fentanil 0,5-1 mcg /kg veya morfin 10 – 30 mcg /kg. deksmedetomidin (0.5 mcg /kg), Ketamin 1 mgr /kg.**
- o **Trakeal ekstübasyon: Nonfarmakolojik yöntemler.**
- o **Trakeal aspirasyon: Nonfarmakolojik yöntemler. Gerekirse düşük doz fentanil (0.3 mcg /kg).**
- o **Gastrik tüp yerleştirme: Nonfarmakolojik yöntemler, lokal anestezi jeller.**
- o **Göğüs tüpü takılması: Acil olmayan durumlarda lokal anestetik krem, acil durumlarda ise subkutan lidokain enjeksiyonu. Hasta entübe ise fentanil 0,5-1 mcg/kg, entübe değilse deksmetadomidin 0,1-0,2mcg/kg, gerekirse ketamin 1mg/kg.**
- o **Göğüs tüpü çıkarılması: Nonfarmakolojik yöntemler, lokal anestetikler, gereğinde sistemik analjezi.**
- o **Göğüs fizyoterapisi: Göğüs tüpü varsa deksmedetomin 0,1-0,2mcg/kg/saat fentanil 0,5-1 mcg/kg/saat.**
- o **Prematüre retinopatisi muayenesi: Nonfarmakolojik yöntemler, lokal anestezi.**
- o **Hipotermi: Fentanil (0,3-1 mcg/kg/st) ya da morfin morfin (0,05mg/kg yükleme 0.001mg/kg /saat infüzyon) infüzyon başla, gereğinde bolus.**
- o **Periton dializi açılması : subkutan lidokain enjeksiyonu. Hasta entübe ise fentanil 0,5-1 mcg/kg, entübe değilse deksmetadomidin 0,1-0,2mcg/kg**
- o **Kardiyoversiyon:Fentanil 0,5-1 mcg/kg**

Sonuç:

Yenidoğan bebeklerin YYBÜ'de izlemi sırasında mortalitenin yanısıra , erken ve geç dönem morbiditeyi engellemek en önemli amaçlardan biridir. Bu izlem sürecinde ağrı kontrolünün rolü de unutulmamalıdır.

Yenidoğan bebekte ağrının kontrolünü sağlayacak en etkili yaklaşımların başında, bebeklerde ağrının varlığı ile ilgili mevcut farkındalığın daha da arttırılması ve bebeklere uygulanan her türlü ağrılı işlemlerin mümkün olduğunca azaltılması gelir.

6. EKLER

Ek 1: N-PASS: Neonatal Pain Agitation And Sedation Scale⁴⁸,

Değerlendirme ölçütleri	SEDASYON		NORMAL Sedasyon/Ağrı	AĞRI/AJİTASYON	
	-2	-1	0/0	1	2
Ağlama/irritabilite Huzursuzluk	Ağrılı uyaran ile ağlama yok	Ağrılı uyaran ile minimum ağlama ya da inleme	Sedasyon ve ağrı belirtileri yok	Huzursuzluk ya da aralıklı ağlama, avutulabilir	Tiz ya da sessiz kesintisiz ağlama (entübe ise sessiz ağlayabilir). Avutulamaz
Davranış durumu	Uyarana yanıt ve spontan hareket yok	Uyarana minimal yanıt, az miktarda spontan hareket	Sedasyon ve ağrı belirtileri yok	Huzursuz, kıpırdanıyor Sık sık uyanıyor	Gerilme, tekmeleme Sürekli uyanık ve ya sedasyon olmaksızın minimal uyanma-hareketsizlik
Yüz ifadesi	Ağız gevşek, yüz ifadesinde duygulanım yok	Uyarana yüz ifadesinde çok az yanıt	Sedasyon ve ağrı belirtileri yok	Aralıklı olarak ağrılı yüz ifadesi	Sürekli ağrılı yüz ifadesi
El – ayaklar Beden gerginliği (tonus)	Yakalama refleksi yok, tonus gevşek	Zayıf yakalama refleksi, kas tonusu azalmış	Sedasyon ve ağrı belirtileri yok	Aralıklı olarak (<30sn) el ve/veya ayakların sıkılması veya parmakların açılması Vücut gergin değil	Sürekli (>30sn) el ve/veya ayakların sıkılması veya parmakların açılması Vücut gergin
Yaşam bulguları KH (kalp hızı) SS (solunum sayısı) SpO ₂ (oksijen saturasyonu)	Uyarana karşı yaşamsal bulgularda değişiklik yok. Hipoventilasyon ya da apne var (ventilatördeki bebekte spontan solunum çabası yok)	Uyarana karşı yaşamsal bulgularda %10 altında değişim	Sedasyon ve ağrı belirtileri yok	Uyarana karşı yaşamsal bulgularda %10-20 değişim. SpO ₂ %76-85 arasına düşüyor ve hızla (<2 dk) yükseliyor.	Uyarana karşı yaşamsal bulgularda >%20 değişim. SpO ₂ %75 ve altına düşüyor ve yavaş (>2 dk) yükseliyor. Ventilatör ile uyumsuz, mücadele ediyor
	Sedasyon Skoru			Ağrı skoru*	

*Prematüre bebekte ağrı değerlendirilirken gestasyonel/düzeltilmiş yaşa göre aşağıdaki puanlar eklenir:

<28 hafta - +3 puan, 28 – 31 hafta - +2 puan, 32- 35 hafta - + 1 puan

• N-PASS ile sedasyonun değerlendirilmesi

- Sedasyon değerlendirilmesi; ağrıya ek olarak bebeğin uyanıklara karşı verdiği yanıtın davranışsal ve fizyolojik ölçütlere göre puanlanmasıdır.
- Sedasyon değerlendirmesinin her ağrı değerlendirmesi ile birlikte yapılmasına gerek yoktur.
- Sedasyon değerlendirilirken davranışsal ve fizyolojik ölçütler 0'dan -2'ye kadar puanlanır, verilen puanlar toplanır ve 0'dan -10'a kadar negatif bir puana ulaşılır.
 - o Eğer bebekte hiçbir sedasyon bulgusu yoksa 0 puan verilir.
 - o İstenilen sedasyon derinliğine göre hedef puanlar değişir:
 - Derin sedasyon: -5 ile -10 arası
 - Hafif sedasyon: -1 ile -5 arası
 - o Analjezik ya da sedatif verilmeksizin gözlenen negatif puanlar aşağıdaki durumlara işaret edebilir:
 - Uzun süreli veya devamlı ağrı/streste prematüre bebek yanıtı
 - Nörolojik depresyon, sepsis ya da diğer patolojiler
 -

• Ağrı / ajitasyonun değerlendirilmesi

- Ağrı değerlendirilmesi 5. yaşamsal bulgu olarak diğer yaşamsal bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.
- Ağrıya yanıt olarak verilen davranışsal ve fizyolojik değişiklikler 0 ile +2 arasında puanlanır ve tüm puanlar toplanır.
- Prematüre bebeklerde sınırlı davranışsal yanıtları telafi etmek için puan eklenir.

- o <28 hafta - +3 puan, 28 – 31 hafta - +2 puan, 32- 35 hafta - + 1 puan
- Ağrı tedavisi ya da farmakolojik olmayan girişimler ağrı skoru >3 ise uygulanır.
 - o Ağrılı olduğu bilinen girişimler öncesinde ağrı skoru 3 olmadan tedavi ya da farmakolojik olmayan girişim uygulanmalıdır.
- Ağrı tedavisinin amacı skoru < 3 tutmaktır.
- Daha sık ağrı değerlendirmesi yapılan durumlar:
 - o Kalıcı tüp ya da bağlantılar, özellikle hareketle birlikte ağrıya neden olabilir; en azından her 2-4 saatte 1 değerlendirilmelidir.
 - o Analjezik ya da sedatif verirken; en azından 2-4 saatte 1 değerlendirilmelidir.
 - o Analjezik ilaç verildikten 30-60 dk sonra tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.
 - o Cerrahi operasyonlardan sonra; en azından 24-48 saat süreyle 2 saatte 1, daha sonra analjezi/sedasyon kesilene kadar 4 saatte 1 değerlendirilmelidir.

• Nöromusküler blokaj

- Nöromusküler paralizi uygulanan bebeklerde ağrı davranışlarını değerlendirmek mümkün değildir. Bu bebeklerde sakinken verilen uyarın ile görülen kalp hızı ve kan basıncı artışları analjezik ihtiyaçlarının tek göstergesi olabilir.
- Yetersiz analjezi semptomları görülmeksizin tolerans gelişimi nedeni ile opioid dozları her 3-5 günde bir %10 artırılabilir.

Ek 2: Modifiye Finnegan Neonatal Yoksunluk Sendromu Skorlaması¹⁶⁴

Modifiye Finnegan Skoru*		
Merkezi Sinir Sistemi Bulguları		
Yüksek sesli ağlama <5 dakika		2
Devamlı yüksek sesli ağlama >5 dakika		3
Beslenme sonrası uyku < 1 saat		3
Beslenme sonrası uyku < 2 saat		2
Beslenme sonrası uyku < 3 saat		1
Hiperaktif Moro Refleksi		2
Belirgin hiperaktif Moro Refleksi		3
Uyarı ile hafif tremor		1
Uyarı ile orta ve ciddi tremor		2
Uyarısız hafif tremor		3
Uyarısız orta ve ciddi tremor		4
Artmış kas tonusu		2
Deride soyulma		1
Myoklonik atım		3
Jeneralize konvülsiyon		5
Metabolik, vazomotor, solunumsal bulgular		
Terleme		1
Ateş (37,2-38,3 C°)		1
Ateş (>38,4 C°)		2
Sık esneme (>3-4 kez)		1
Beneklenme		1
Burun tıkanıklığı		1
Hapşırma (>3-4)		1
Nazal akıntı		2
Solunum hızı >60 /dk		1
Solunum hızı >60/dk ve retraksiyonlar		2
Gastrointestinal bulgular		
Artmış emme		1
Kötü beslenme		2
Regürjitasyon		2
Projektil kusma		3
Yumuşak gayta		2
Sulu dışkılama		3
Toplam Skor		

7. KAYNAKLAR

1. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *NEJM*. 1987; 317(21):1321-1329.
2. Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):275-82.
3. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*. 2006;26(14):3662-6.
4. Whit Hall R, Anand KJ. Physiology of Pain and Stress in the Newborn. *NeoReviews*. 2005, February(6)2: e61 -e68.
5. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1998;73(1):1-9.
6. Gilles FJ, Shankle W, Dooling EC. Myelinated tracts: growth patterns. In: Gilles FH, Leviton A, Dooling EC, eds. *The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology*. Boston: John Wright, 1983: 117-83.
7. Bellieni CV. New insights into fetal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;24(4):101001. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.001. Epub 2019 Apr 6. PMID: 31160226.
8. Giannakouloupoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*. 1994 Jul 9;344(8915):77-81.
9. Schulte FJ. Neurophysiological aspects of brain development. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med* 1975; 6:38-47.
10. Whit Hall R, Anand KJ. Physiology of Pain and Stress in the Newborn. *NeoReviews*. 2005, February(6)2: e61 -e68.
11. van Ganzewinkel CJ, Anand KJ, Kramer BW, Andriessen P. Chronic pain in the newborn: toward a definition. *Clin J Pain*. 2014 Nov;30(11):970-7.
12. Marchant A. Neonates do not feel pain: a critical review of the evidence. *Bioscience Horizons*. 2014; 7 :1-9.
13. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, Fitzgerald M. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain*. 2010 ;14(3):321-6.
14. 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 prolong analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(4):331-338.
15. Johnston CC, Stevens B, Craig KD, Grunau RV. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain*. 1993 ;52(2):201-8.
16. Anand KJ, Scalzo FM. Can Adverse Neonatal Experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biology of the Neonate*. 2000; (77):69-82.
17. Bartocci M, Bergqvist L, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 2006;122:109-117.
18. Hermann C, Hohmeister J, Demiraçça S, Zohsel K, Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*. 2006 Dec 5;125(3):278-85.
19. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, Moiseev A, Ribary U, Herdman AT, Miller SP, Cepeda IL, Synnes A, Grunau RE. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain* 2013;154(10):1946-1952.
20. Suellen M. Walker. Long-term effects of neonatal pain . *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24(4):101005.
21. Mc Pherson C , Miller S, Mohamed El-Dib , Massaro A, Inder T. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res*. 2020 Aug;88(2):168-175.
22. Allegaert K, Naulaers G, Debeer A, Breyssem L, Ferens I, Vanhove C, Devlieger H, Tibboel D. The use of methohexital during chest tube removal in neonates. *Paediatr Anaesth*. 2004 Apr;14(4):308-12.
23. Van Howe RS, Svoboda JS. Neonatal pain relief and the Helsinki Declaration. *J Law Med Ethics*. 2008 Winter;36(4):803-23.
24. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):60-70.
25. Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain management in newborns: From prevention to treatment. *Pediatr Drugs*. 2010;12(6):353-365..
26. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231.
27. Anand KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*. 2007;119(3):605-607
28. Hall RW, Anand KJS. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):895-924.
29. Van Dijk M, Tibboel D. Update on Pain Assessment in Sick Neonates and Infants. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1167-1181.
30. Beacham PS. Behavioral and physiological indicators of procedural and postoperative pain in high-risk infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 33(2):246-255.
31. Anand KJS. Assessment of neonatal pain. http://www.up-todate.com/contents/assessment-of-neonatal-pain?source=search_result&search=assesment+of+newborn+pain&selectedTitle=1~150
32. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-1232.
33. Fabrizi L, Slater R, Worley A, et al. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol*. 2011;21(18):1552-1558.

34. Weissman A, Zimmer EZ, Aranovitch M, Blazer S. Heart rate dynamics during acute pain in newborns. *Pflügers Arch - Eur J Physiol.* 2012;464(6):593-599.
35. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, Storme L. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain.* 2010 Nov-Dec;26(9):777-82. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181ed1058. PMID: 20973153.
36. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:7747-7750.
37. de Jesus JAL, Tristao RM, Storm H, da Rocha AF, Campos D. Heart rate, oxygen saturation, and skin conductance: a comparison study of acute pain in Brazilian newborns. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:1875-1879.
38. Ranger M, Albert A, MacLean K, Holsti L. Cerebral hemodynamic response to a therapeutic bed for procedural pain management in preterm infants in the NICU: a randomized controlled trial. *Pain Rep.* 2021 Jan 12;6(1):e890. doi: 10.1097/PR9.0000000000000890. PMID: 33490850; PMCID: PMC7808560.
39. Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga M V. Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):457-469.
40. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-396..
41. Anand KJ, Brown MJ, Causon RC, Christofides ND, Bloom SR, Aynsley-Green A. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Pediatr Surg.* 1985;20(1):41-48.
42. Anand KJ, Brown MJ, Bloom SR, Aynsley-Green A. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery. *Horm Res.* 1985;22(1-2):115-128.
43. Srinivasan G, Jain R, Pildes RS, Kannan CR. Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. *J Pediatr Surg.* 1986;21(8):718-721.
44. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain.* 2005;113(3):293-300.
45. Slater L, Asmerom Y, Boskovic DS, et al. Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. *J Pain.* 2012;13(6):590-597.
46. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain.* 1996;12(1):13-22.
47. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth.* 1995;5(1):53-61.
48. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol.* 2007;28(1):55-60.
49. Valkenburg AJ, Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT-behavior scale is useful to assess pain and distress in 0- to 3-year-old children with Down syndrome. *Pain.* 2011;152(9):2059-2064.
50. Porter FL, Wolf C, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics.* 1997;100:626-632
51. Gibbins S, Stevens B, Asztalos E. Assessment and management of acute pain in high-risk neonates. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:475-483
52. Lago P, Garetti E, Merazzi D, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98(6):932-939..
53. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain.* 1989;39(1):31-36.
54. Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain management in newborns: From prevention to treatment. *Pediatr Drugs.* 2010;12(6):353-365.
55. Long JG, Lucey JF, Philip AG. Noise and hypoxemia in the intensive care nursery. *Pediatrics.* 1980;65(1):143-145.
56. Franck L, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editors. *Pain in infants.* 2 ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 203-216.
57. Franck LS, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol.* 1998;22(5):434-443.
58. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD006275.
59. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004950.
60. Bucsea O, Pillai Riddell R. Non-pharmacological pain management in the neonatal intensive care unit: Managing neonatal pain without drugs. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug;24(4):101017. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.009. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021
61. Taddio A, McMurtry M, Shah V, Pillai Riddell RR, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 2015;187:975-82
62. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, et al. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr.* 1999;158(1):63-66.

63. Bilgen H, Ozek E, Cebeci D, Ors R. Comparison of sucrose, expressed breast milk, and breast-feeding on the neonatal response to heel prick. *J Pain*. 2001;2(5):301-305.
64. Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Joshi M, Paul VK, Deorari AK. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatr*. 2004;93(4):518-522.
65. Blass EM, Miller LW. Effects of colostrum in newborn humans: dissociation between analgesic and cardiac effects. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(6):385-390.
66. Altun O, Ozek E. Analgesic effect of expressed breast milk: lactose or fat content--which one is important? *Acta Paediatr*. 2005;94(7):980.
67. Sahoo JP, Rao S, Nesargi S, Ranjit T, Ashok C, Bhat S. Expressed breast milk vs 25% dextrose in procedural pain in neonates, a double blind randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):203-207.
68. Ou-Yang MC, Chen IL, Chen CC, Chung MY, Chen FS, Huang HC. Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Paediatr*. 2013;102(1):15-21.
69. Rosali L, Nesargi S, Mathew S, Vasu U, Rao SP, Bhat S. Efficacy of expressed breast milk in reducing pain during ROP screening--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(2):135-138.
70. Bresesti I, Vanzù G, Redaelli F, Daniele I, Zuccotti GV, Cerritelli F, Lista G, Fabiano V. New perspective for pain control in neonates: a comparative effectiveness research. *J Perinatol*. 2021 Mar 4. doi: 10.1038/s41372-021-01025-6. Epub ahead of print. PMID: 33664472.
71. Campos RG. Soothing pain-elicited distress in infants with swaddling and pacifiers. *Child Dev*. 1989;60(4):781-792.
72. Akman I, Ozek E, Bilgen H, Ozdogan T, Cebeci D. Sweet solutions and pacifiers for pain relief in newborn infants. *J Pain*. 2002;3(3):199-202.
73. Porter FL, Miller JP, Cole FS, Marshall RE. A controlled clinical trial of local anesthesia for lumbar punctures in newborns. *Pediatrics*. 1991;88(4):663-669.
74. Porter J, Bonello E, Reynolds F. Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. *Anesthesiology*. 1998;89(1):79-85.
75. McNair C, Campbell Yeo M, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clin Perinatol*. 2013;40(3):493-508.
76. Corff KE, Seideman R, Venkataraman PS, Lutes L, Yates B. Facilitated tucking: a nonpharmacologic comfort measure for pain in preterm neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1995;24(2):143-147.
77. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Anand KJ, et al. Oral sucrose and "facilitated tucking" for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;129(2):299-308.
78. Peyrovi H, Alinejad-Naeini M, Mohagheghi P, Mehran A. The effect of facilitated tucking position during endotracheal suctioning on physiological responses and coping with stress in premature infants: a randomized controlled crossover study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1555-1559.
79. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2002;51(4):460-463.
80. Gray L, Watt L, Blass EM. Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*. 2000;105(1):e14.
81. Sizun J, Ansquer H, Browne J, Tordjman S, Morin JF. Developmental care decreases physiologic and behavioral pain expression in preterm neonates. *J Pain*. 2002;3(6):446-450.
82. Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, Bullinger A, Lequien P. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol*. 2003;42(2):171-180.
83. Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Hum Dev*. 2006;82(4):241-247.
84. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271.
85. Harrison D, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Stevens B. Analgesic effects of sweet-tasting solutions for infants: current state of equipoise. *Pediatrics*. 2010;126(5):894-902.
86. Akcam M. Oral fructose solution as an analgesic in the newborn: a randomized, placebo-controlled and masked study. *Pediatr Int*. 2004;46(4):459-462.
87. Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics*. 1997;99(6):825-829.
88. Blass EM, Shide DJ. Some comparisons among the calming and pain-relieving effects of sucrose, glucose, fructose and lactose in infant rats. *Chem Senses*. 1994;19(3):239-249.
89. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses*. 1995;20(1):29-35.
90. Taddio A, Shah V, Hancock R, Smith RW, Stephens D, Atef E, et al. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *CMAJ*. 2008;179(1):37-43.
91. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1029-1033.
92. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):F166-168.
93. Gursul D, Hartley C, Slater R. Nociception and the neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;24(4):101016.

- doi: 10.1016/j.siny.2019.05.008. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31201139; PMCID: PMC6728629.
94. Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates--a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 1997;86(8):837-842.
 95. Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res.* 1999;48(1):35-43.
 96. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD001069.
 97. Anand KJ. Prevention and treatment of neonatal pain. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain>
 98. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):217-220.
 99. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ.* 1999;319(7222):1393-1397.
 100. Ling JM, Quah BS, Van Rostenberghe H. The safety and efficacy of oral dextrose for relieving pain following venipuncture in neonates. *Med J Malaysia.* 2005;60(2):140-145.
 101. Isik U, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D. Comparison of oral glucose and sucrose solutions on pain response in neonates. *J Pain.* 2000;1(4):275-278.
 102. Okan F, Coban A, Ince Z, Yapici Z, Can G. Analgesia in preterm newborns: the comparative effects of sucrose and glucose. *Eur J Pediatr.* 2007;166(10):1017-1024.
 103. Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, et al. A systematic review and meta-analysis of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):153-161.
 104. Beken S, Hirfanoglu IM, Gucuyener K, Ergenekon E, Turan O, Unal S, et al. Cerebral hemodynamic changes and pain perception during venipuncture: is glucose really effective? *J Child Neurol.* 2014;29(5):617-622.
 105. Bembich S, Cont G, Baldassi G, Bua J, Demarini S. Maternal holding vs oral glucose administration as nonpharmacologic analgesia in newborns: a functional neuroimaging study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):284-285.
 106. Johnston CC, Fillion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics.* 2002;110(3):523-528.
 107. Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, et al. Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain.* 2005;21(6):543-548.
 108. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(5):1042-1047.
 109. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, et al. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e211-8.
 110. Stevens B, Johnston C, Taddio A, et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr.* 1999;20:216-221
 111. Jain A, Rutter N, Ratnayaka M. Topical amethocaine gel for pain relief of heel prick blood sampling: a randomized double blind controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F56-F59
 112. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A, Papazian O. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. *J Pediatr.* 2002;141:285-286
 113. Hui-Chen F, Hsiu-Lin C, Shun-Line C, et al. The effect of EMLA cream on minimizing pain during venipuncture in premature infants. *J Trop Pediatr* 2013;59:72-3.
 114. Lemyre B, Hogan DL, Gaboury I, et al. How effective is tetracaine 4% gel, before a venipuncture, in reducing procedural pain in infants: a randomized doubleblind placebo controlled trial. *BMC Pediatr* 2007;7:7.
 115. Taddio A, Lee CM, Parvez B, et al. Contact dermatitis and bradycardia in a preterm infant given tetracaine 4% gel. *Ther Drug Monit* 2006;28:291-4.
 116. Frey B, Kehrer B. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine-containing cream and peridural prilocaine. *Eur J Pediatr* 1999;158:785-8.
 117. Lander J, Brady-Fryer B, Metcalfe JB, et al. Comparison of ring block, dorsal penile nerve block, and topical anesthesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial *JAMA* 1997;278:2157-62
 118. Schmidt B, Adelman C, Stutzer H, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr* 2010;222:62-6.
 119. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, et al. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F103-7.
 120. e Silva YP, Gomez RS, Marcatto Jde O, et al. Early awakening and extubation with remifentanyl in ventilated premature neonates. *Paediatr Anaesth* 2008;18:176-83
 121. Alencar AJ, Sanudo A, Sampaio VM, et al. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F24-9.
 122. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, et al. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F362-7.

123. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, et al. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005;115:1351–9.
124. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr* 2013;163:645–51.e1.
125. Fahrenstich H, Steffan J, Kau N, et al. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000;28:836–9.
126. Burtin P, Daoud P, Jacqz-Aigrain E, Mussat P, Moriette G. Hypotension with midazolam and fentanyl in the newborn. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1545–6. doi: 10.1016/0140-6736(91)93235-2. PMID: 1675391.
127. Welzing L, Roth B. Experience with remifentanyl in neonates and infants. *Drugs* 2006;66:1339–50
128. Marlow N, Weindling AM, Van Peer A, et al. Alfentanil pharmacokinetics in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990;65:349–51
129. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(1):CD002052.
130. Bhatt-Meht V, Annich G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2005;20:309–15.
131. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, et al. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 2010;20:605–11.
132. Betremieux P, Carre P, Pladys P, et al. Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:9–13.
133. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, et al. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F53–6.
134. Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014 Apr;26(2):155–60. doi: 10.1097/ANA.000000000000027. PMID: 24275940.
135. Elalouf C, Le Moing AG, Fontaine C, Leke A, Kongolo G, Gondry J, Tourneux P. Prospective follow-up of a cohort of preterm infants <33 WG receiving ketamine for tracheal intubation in the delivery room: Neurological outcome at 1 and 2 years. *Arch Pediatr*. 2018 May;25(4):295–300. doi: 10.1016/j.arcped.2018.03.001. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628409.
136. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2019 Dec;46(4):673–692. doi: 10.1016/j.clp.2019.08.004. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31653302.
137. Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:203–5
138. 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 e271–273.
139. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, Ransom JL, Carlos RQ, Dimaguila MA, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:252–62.
140. Litman RS, Sooin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg* 2010;110: 739–46.
141. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child* 2011;96:573–4.
142. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child* 2011;96:575–80.
143. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 25;6:CD011219
144. van den Hoogen NJ, de Kort AR, Allegaert KM, Joosten EA, Simons SHP, Tibboel D, van den Bosch GE. Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;24(4):101012. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.004. Epub 2019 May 10. PMID: 31221544.
145. Allegaert K, Vanhole C, de Hoon J, et al. Nonselective cyclo-oxygenase inhibitors and glomerular filtration rate in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2005;20: 1557–61.
146. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2419–2427
147. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet*. 2004;363:1673–1682
148. Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul;95(4):F241–51. doi: 10.1136/adc.2008.150318. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19531519.
149. Suellen M, Walker. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24(4):101005.
150. 8. Mc Pherson C, Miller S, Mohamed El-Dib, Massaro A, Inder T. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res*. 2020 Aug;88(2):168–175.

151. McPherson C, Ortinau C, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *Journal of Perinatology* (2021) 41:383–395.
152. van den Anker JN, van Dijk M, Tibboel D. Impaired neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: much too easy to blame it just on morphine! *J Pediatr*. 2016;172:7–8.
153. Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, et al. Smaller cerebellar growth and poorer neurodevelopmental outcomes in very preterm infants exposed to neonatal morphine. *J Pediatr*. 2016;172:81–87 e82.
154. Avella-Garcia C, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016 Dec 1;45(6):1987-1996.
155. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *European Journal of Epidemiology* (2021).
156. Vinal J, Grunau R. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014 ;75(5):584-7
157. Burnett A.C, Cheong J L.Y, Doyle L.W. Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants . *Clinics in Perinatology*, 2018,(45), 485-500.
158. Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*. 2014 ;41(4):895-924.
159. Turan O, Akkoyun I, Anuk Ince D, Doğanay B, Tugcu U, Ecevit A. Effect of breast milk and sucrose on pain and perfusion index during examination for retinopathy of prematurity. *JMFN Med*. 2021 ;34(7)1138-1142.
160. Caroline Hartley, Fiona Moultrie, Amy Hoskin, Gabrielle Green, Vaneesha Monk, Jennifer L Bell, Andrew R King, Miranda Buckle, Marianne van der Vaart, Deniz Gursul, Sezgi Goksan, Edmund Juszcak, Jane E Norman, Richard Rogers, Chetan Patel, Eleri Adams, Rebecca Slater, Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial, *The Lancet*, Volume 392, Issue 10164, 2018, Pages 2595-2605,
161. Lago, P, Spada, C., Lugli, L., Garetti, E., Pirelli, A., Savant Levet, P, Ancora, G., Merazzi, D. and (2020), Pain management during therapeutic hypothermia in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*, 109: 628-629. <https://doi.org/10.1111/apa.15071>.
162. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol*. 2011 Jun;31(6):377-86. doi: 10.1038/jp.2010.146. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21183927; PMCID: PMC3552186.
163. Acıkgöz A, Çiğdem Z, Yıldız S, Demirüstü C, Akşit A, Yazar M. N-PASS: Yenidoğan ağrı/ajitasyon, sedasyon ölçeğinin türkçe uyarlaması – Akut ağrıda geçerlilik-güvenirlilik ve uygulama çalışması. *Osmangazi Tıp Derg*. 2011;33(2):19-31.
164. Wexelblatt SL. Abstinence Syndromes In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2020; Chapter 126, 976-982.e1

