



Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan döneminde ağrı ve tedavisi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on the neonatal pain and its management

Şule Yiğit¹, Ayşe Ecevit², Özge Altun Köroğlu³

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Yiğit Ş, Ecevit A, Altun Köroğlu Ö. Turkish Neonatal Society guideline on the neonatal pain and its management. Turk Pediatr Ars 2018; 53(Suppl 1): S161-S171.

Öz

Ağrı kontrolü prematüre ve zamanında doğan yenidoğan bebeklerde dikkat edilmesi gereken önemli bir etik sorundur ve tedavinin temelini teşkil eder. Yenidoğan yoğun bakım birimlerinde izlenen bu bebeklerde ağrı kontrolünde yetersizlik, bebeklerde ileri dönem nörogelişimsel ve davranış ile ilgili sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde ağrının varlığı ile ilgili farkındalığı arttırmak, bebeklere uygulanan invaziv girişimleri mümkün olduğunca azaltmak, ağrının kaçınılmaz olduğu durumlarda ise bunu farmakolojik olmayan yollardan ya da farmakolojik tedavi ile en aza indirmek son derece önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, tedavi, yenidoğan

Abstract

Pain control is an important ethical issue to be considered and constitutes the basis of treatment in premature and term newborns. The inadequacy of pain control in these infants in neonatal intensive care units leads to neurodevelopmental and behavioral problems in the long term. For this reason, it is extremely important to raise awareness of the presence of pain in newborn infants, to reduce invasive procedures applied to infants as much as possible, and to minimize pain with non-pharmacologic or pharmacologic treatments when it is inevitable.

Keywords: Newborn, pain, treatment

Giriş

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım birimlerinde (YYBB) izlenen özellikle 24-32 haftalık bebeklerin yaşam oranı eski yıllarla karşılaştırıldığında giderek artmaktadır. Bu bebekler, beyinlerinin hızlı geliştiği ve stres algı sistemlerinin organize olduğu YYBB'de izlem sürecinde, tekrarlayan ağrılı invaziv girişimlere maruz kalırlar. Postnatal dönemde ağrıya bağlı aşırı nöral aktivite; uzun dönemde somatosensör ve ağrının işleyişi ile ilgili işlevsel prosedürde değişiklikler yapmaktadır. Bu nedenle ağrı kontrolünde yetersizlik, bebeklerde ileri dönem nörogelişimsel ve davranış ile ilgili sorunlara yol açmaktadır.

Yenidoğan bebeklerin YYBB'de izlemi sırasında yakın ve ileri dönem morbiditeyi engellemek en önemli amaçlardan biridir ve bunda ağrı kontrolünün rolü unutulmamalıdır.

Ağrının tanımı ve fizyolojisi

Yenidoğan bebekte ağrı intrauterin dönemden itibaren başlar (1). Prenatal 20. haftadan sonra korteks ve talamus arasındaki iletişim başlar (2). Doğumdan itibaren mekanik, termal ve kimyasal stimuluslar periferik hassasiyet ya da primer hiperaljiyenösisseptörlerin yanıtı oluşur ve ağrı sinyalleri somatosensör kortekse ulaşır. Bebekler ağrıya fizyolojik, davranışsal ve hormonal yanıt vermektedirler (3).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Şule Yiğit E-posta / E-mail: suleyigit6@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01802

Bu nedenle ağrı ve stresin özellikle prematüre bebeklerde yaptığı hasarları bilerek uygun ağrı kontrol stratejileri geliştirilmesi hem tıbbi hem de etik sorumluluktur (4).

Yenidoğan bebeklerin maruz kaldıkları ağrılı girişimler

Yenidoğan bebeklerin yoğun bakım ve poliklinik izlemi sırasında ensık karşılaştıkları ağrılı girişimler arasında; topuk delinmesi, venöz vearteriyel damar girişimleri, perkutanöz santral venöz kateter takılması, intramuskuler ve subkutanenjektasyonlar, nazogastrik sonda takılması, postural drenaj, sünnnet, idrar sondası takılması, trakeal entübasyon, endotrakeal aspirasyon, lomber ponksiyon (LP), göğüs tüpü takılması ve çekilmesi, pansuman değişimi, dikişlerin alınması, prematüre retinopatisi (ROP) muayenesi ve lazer tedavisi sayılabilir.

Topuğun delinmesitem ve prematüre bebeklerde, tecrübeli bir kişinin venöz girişimine göre çok daha ağrılıdır. Ağrının fazla hissedildiği endotrakeal aspirasyon zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır (5). Yine çok ağrılı bir işlem olan göğüs tüpü çekilirken ağrının kontrol edilmesi önemlidir (6).

Kronik ağrının yenidoğan için kesin bir tanımı yoktur. Yenidoğan bebeklerde ‘uzun süreli’ ya da ‘inatçı’ ağrı terimi kullanılabilir. Yenidoğan bebeklerde uzun süreli ağrıya neden olan hastalıkların başında nekrotizan enterokolit (NEK), menenjit, kemik kırığı, osteomyelit, septik artrit, doku iskemisi ve nekrozu, sinir lezyonu, cilt hasarı gelir. Bu tür ağrı da akut ağrı gibi yenidoğanda nörolojik sorunlara yol açmaktadır.

Ayrıca cerrahi işlem sonrasında ağrının kontrol altına alınması kritik önem taşır (7).

Yenidoğanlarda ağrı yanıtının değerlendirilmesi

Ağrı yanıtının değerlendirilmesindeki ana amaç; bebeğin ağrılı durumunun saptanması, ağrı düzeyinin belirlenmesi ve buna yönelik girişim gereksiniminin ortaya konulmasıdır. Böylece yetersiz ya da gereksiz tedaviden kaçınılması hedeflenir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği’nin yenidoğan ağrı kontrol programı kapsamında hem belirli aralıklarla rutin olarak; hem de ağrılı girişimler öncesinde ve sonrasında değerlendirme yapılması önerilmektedir (7).

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.

Yenidoğanlarda ağrının değerlendirilmesinde yapılandırılmış yöntemlerin kullanılması ile daha objektif değerlendirilme sağlanabilir. Bu yapılandırılmış yöntemlerin çok yönlü; yani fizyolojik, davranışsal ya da diğer değişkenlerden bir kaçını içerecek şekilde olması tercih edilir. Ağrı yanıtını değerlendirmekte kullanılacak yöntem gebelik yaşına uygun olmalıdır.

Fizyolojik değişkenler

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ağrılı girişimler sırasında gözlenen fizyolojik değişiklikler arasında kalp hızında artış, kan basıncında yükselme, oksijen doyumluğunda düşme, solunum sayısında ve intrakraniyal basınçta artış ve avuç içlerinde terleme sayılabilir. Bu değişikliklere ek olarak solunum paterni, deri rengi ve pupil boyutlarında da ağrılı uyarıları takiben değişiklikler olduğu bilinmektedir (8). Bazı çalışmalarda elektroensefalografi (EEG) ya da elektromiyografi (EMG) paternleri de ağrıyı değerlendirmek için kullanılmış olsa da bu yöntemler henüz klinik uygulamaları yönlendirmek için tam olarak güvenilir kabul edilmemektedir (9).

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, avutulabilirlikyenidoğan bebeklerin ağrıya verdikleri davranışsal yanıtlar arasında sayılabilir (8).

Ağrı yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan yapılandırılmış yöntemler

Yenidoğanlarda ağrı yanıtının değerlendirilmesinde kırkın üzerinde metot mevcuttur. En sık kullanılanlar, “Premature Infant Pain Profile” (PIPP), “Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression, Sleeplessness” (CRIES), “Neonatal Infant Pain Scale” (NIPS), “Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale” (N-PASS), “Neonatal Facing Coding System” (NFCS), “Pain Assessment Tool” (PAT), “Scale for Use in Newborns” (SUN), “Echelle de la Douleur Inconfort Nouveau-Ne” (Neonatal Pain and Discomfort Scale, EDIN) ve “Bernese Pain Scale for Neonates” (BPSN)’dir (7, 8).

Ağrı yanıtını değerlendiren yöntemlerin bazıları (N-PASS ve COMFORT) beraberinde sedasyonun da değerlendirilmesini sağlar.

Ağrı değerlendirmesi için yöntem seçimi

Yenidoğanlarda ağrı yanıtını değerlendirmek için seçilecek yöntemin değerlendirilecek ağrı türüne uygun olması önemlidir.

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. Yenidoğan yoğun bakım biriminde en sık karşılaşılan ağrı türüdür.

Postoperatif ağrı: Cerrahi sonrası yenidoğan bebeklerde ilk 24-48 saat içinde gözlenen ağrı türüdür. Son yıllarda geliştirilen N-PASS ve COMFORT skorlama sistemleri ise ağrı beraberinde sedasyonu da değerlendirme olanağı sunarak postoperatif ağrı yanıtının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (10, 11).

Uzamış/inatçı/kronik ağrı: Çocuk ve erişkinlerdeki kronik ağrı kavramının üç 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. Bu amaçla kullanılacak ağrı skorlamaları arasında N-PASS, COMFORT neo ve EDIN skorlamaları bulunmaktadır (8).

Yenidoğan yoğun bakım biriminde ağrı skorlamaları arasından hasta profiline uygun olarak bir ya da iki skorlama seçilerek bu yöntemler üzerinde skorlamayı yapacak doktor ve özellikle de hemşirelerin eğitilmeleri gerekmektedir.

Yenidoğanda ağrı tedavisi

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.

Ağrılı girişimlerin azaltılması

Ağrılı olayı azaltmanın ilk yolu yenidoğandaki girişimlerin azaltılmasıdır. 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.

Çevresel ve davranışsal önlemler

Ağrılı olmayan bakım, tedavi ve tetkik işlemleri mümkün olduğu kadar bir araya toplanmalıdır (7). Bebeklerin dokunulmadan rahatça uyuyabilecekleri aralıklar rutin işleyiş içerisinde mutlaka yaratılmalıdır. Bu nedenle bir invaziv girişimden sonra en az 2 saat başka bir invaziv girişim planlanmaması önerilmektedir (12).

Yenidoğan bebeklerin ağrı algısında davranışsal durumları da önemlidir. Acil olmayan girişimler için bebek uykusundan uyandırılmamalı; sakin uyanıklık durumu tercih edilmelidir (12). Ses ve ışık düzeyinin preterm bebeklerde ağrı yanıtları üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmasa da klinik deneyimler ağrılı 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 ağrılı 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 (13).

Farmakolojik olmayan yöntemler

Emzirme ve anne sütü, emzik, cilt-cilde temas, bebeğe pozisyon verilmesi, dokunma, masaj, ses ve koku ile ağrısız duyuşsal uyarı sağlanması preterm ve term bebeklerde rahatsızlık ve ağrıyı etkin bir şekilde azaltabilir (14).

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. Sütün ağrı kesici etkisinin, tat etmesinin yanı sıra yağ ve protein bileşenlerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Emzirme şekerli solüsyonlar ile benzer bir etkinliğe sahiptir (15). Ancak entübe ve henüz ememeyen çok prematüre bebeklere uygulanması mümkün olmamaktadır.

Emzirmenin kontaktetmenleri dışında yalnız anne sütünden kaynaklanan etkisi araştırıldığında, term bebeklerde venöz kan almadan 2 dak önce 2 mL sağılmış anne sütü verilmesi %25 glukozdan daha az olacak şekilde ağrı yanıtlarında anlamlı düşüşe neden olmaktadır (16). Preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada ise 5 mL sağılmış anne sütü ağrı skorlarında anlamlı düşüşe yol açmıştır (17). Son olarak da yakın zamanda ROP muayenesi sırasında sağılmış anne sütü verilmesinin analjezik etkinliği gösterilmiştir (18).

Yapılan çalışmaların ışığında; 2-5 mL sağılmış anne sütü tercihen sonsüt olarak hafif ve orta düzeyde ağrıya yol açan girişimlerden önce verilebilir.

Besleme amaçlı olmayan emzirme

Beslenme amaçlı olmayan emzirme (emzik kullanımı) yenidoğan ağrı tedavisinde en yaygın araştırılan farmakolojik olmayan yöntem olup; hem preterm hem term bebeklerde ağrı ile ilişkili stresi azaltmakta etkindir (14). Şekerli solüsyonlara batırılmış emzik verilen bebeklerde ağrı kontrolü daha iyi sağlanabilir.

Pozisyon verme

Ağrılı girişimler sırasında bebeklerin orta hatta fleksiyonpostürüne yakın tutulmaları sakinleştirmelerini kolaylaştırabilir. Bebeğin girişimler sırasında gevşek bir şekilde kundaklanması fizyolojik ve davranışsal ağrı yanıtları üzerine etkin bulunmuştur (19).

Diğer farmakolojik olmayan yöntemler

Dokunma, masaj, konuşma, müzik ve in-utero sesleri dinletme ile hareketli oyuncaklardan oluşan görsel stimülasyonun, ağrıyı azaltıcı etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13). Bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım verilmesi, vanilya aroması koklatılması ve girişimler sırasında anne-baba tarafından elle kundaklama uygulanması da etkin diğer yöntemler arasında bulunmaktadır.

Farmakolojik tedavi

Şekerli solüsyonlar

Ağızdan sukroz, glukoz, sakkarin ve früktoz gibi şekerli sıvılar verilmesi, yenidoğanlarda analjezik etkinliğe sahiptir (20). Şekerli solüsyonların emzik ile birlikte verilmeleri etkinliklerini artırır.

Şekerli solüsyonlar minör ağrılı girişimler öncesinde (topuk delme, venöz kan alma, venöz kateterizasyon, arteryel kan alma, mesane sondası takılması, intramuskuler ya da subkutanenjeksiyon, nazogastrik takılması, pansuman değişimi, yapışkan bantların çıkarılması gibi) kullanılabilir. Topikal anestetikler ile birlikte sukroz uygulaması ROP muayenesi sırasında oluşan ağrının tedavisinde etkili görülmüştür (21).

Şekerli solüsyonların etkilerinin gözlenebilmesi için tat alma bantlarının büyük çoğunluğunun bulunduğu dilin ön kısmına girişimden 2 dak önce verilmelidir. Ağrılı girişim gerçekleşmeden geçen 2 dak'lık aralıkta sukrozun şekerli tadı ile endojenopiya salınımını gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

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 bilinmektedir (22). Sukrozun yenidoğan ağrı tedavisinde etkin olduğu gösterilen miktarı 0,012 ile 0,12 g (0,05-0,5 mL %24 sukroz solüsyonu) arasında değişmektedir (22). Preterm bebeklerde 0,2-0,3 mL term bebeklerde ise 1-2 mL %12-24 konsantrasyonunda sukroz solüsyonu verilebilir. Ülkemizde erişilebilirliği azdır. Sukrozun postkonsepsiyonel yaş göz önüne alınarak doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (22).

Glukoz solüsyonları

Ülkemiz koşullarında daha kolay olarak ulaşılabilecek glukoz solüsyonları şekerli solüsyonlar içinde sukroza alternatif olarak düşünülebilir. Term bebeklerde venöz kan alma girişimden önce 2 mL %30 glukoz verilmesinin klinik olarak analjezik etkinliği gösterilmiştir. Ancak %30 glukoz solüsyonun etkinliği aynı konsantrasyondaki sukroz solüsyonundan düşüktür. 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 baskılar. Topuk delme ya da venöz kan alma girişimlerinde %20'nin üzerinde konsantrasyonlarda ancak analjezik etkinlik gözlenebilmektedir (23). Dizinde %20

-30 glukozun minör ağırlı girişimler için sukroza alternatif olabileceği düşünülmüştür (24).

Glukoz solüsyonları daha düşük gestasyonel haftadaki bebeklerde %20-30 konsantrasyonlarında 1-2 mL olarak verilebilir (12).

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 nekrotizanenterokolit gibi potansiyel yan etkileri vardır. Gestasyonel haftası düşük bebeklerde nörolojik kısıtlılıklar açısından kaygılar sürmektedir. Yaşamın ilk yedi günü içinde her ağırlı 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 bulunmuştur (25). 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 gözlenmemiştir (26). Sukrozun olası yan etkilerini değerlendiren Holsti ve ark. (27); 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.

Topikalanestezikler

Topikalanestezikler 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. Topikal lidokain ve prokain preparatlarının bazı durumlarda methemoglobinemi yaptığı bilinmektedir. EMLA krem kullanıldığında etkin olduğu gösterilmiştir (28). EMLA kremin preterm bebeklerde dikkatle kullanılması önerilir. Diğer topikal analjeziklerden tetrakain kullanılabilir (29). Topikal kremlerin komplikasyonları methemoglobinemi ve deri döküntüleri olabilir (30).

Lidokain

Sodyum iyon kanallarını bloke ederek aksonal iletimi bozar, sünnet için kullanılır.

Opiyatlar (morfin, fentanil, remifentanil, alfentanil, sufentanil)

Orta şiddetli ağrı azaltılmasında opiyatlar çok etkili tedavi sağlarlar. Morfin ve fentanil en sık kullanılan ajanlardır analjezi ve sedasyon yaparlar. Bazı YYBB'lerinde daha güçlü olan sufentanil ya da daha kısa etkili olan alfentanil, remifentanil ya da karma opiyatların (tramadol) kullanımı önerilmektedir (31-34). Morfin yenidoğanda anestezide en sık kullanılan ajandır, ancak ventile edilen bebeklerde rutin kullanımı hipotansiyon ortaya çıkması, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, enteral beslenmenin gecikmesi nedeniyle önerilmektedir (35).

Fentanilin hemodinamik etkisi daha azdır, daha hızlı analjezi sağlar. Fentanil hızlı opiyat etkisi istendiğinde ve postoperatif ağrıda kullanılabilir, önemli yan etkileri bradikardi, hipotansiyon, laringospazm ve göğüs rijiditesidir (36). Hipotansiyonu olan yenidoğanlardaya da 22-26 haftalık prematüre bebeklerde fentanil kullanırken hipotansiyon, bradikardi, intraventriküler kanama, bağırsak motilitesinde bozulma, nörogelişimsel bozukluklar yönünden dikkatli olunmalıdır.

Remifentanilin kimyasal yapısı fentanile benzer ancak analjezik etkisi üç kat fazladır ve 3-15 dak içinde en yüksek etkiyi gösterir. Entübasyona da santral kateter yerleştirilmesi gibi kısa süreli işlemler için kullanılabilir. Alfentanilin 20-30 dak.'lık etkisi vardır. Opiyad kullanımına bağlı göğüs duvarı rijiditesi gelişen olgularda opiyad antagonisti naloksanile; eğer naloksan yok ise kas paralizi uygulanarak göğüs rijidite çözülebilir.

Opiyatların sürekli kullanıldığında yoksunluk bulgularının ortaya çıkmaması için azaltılarak kesilmelidir. Çeşitli kliniklerde farklı yaklaşımlar olmakla birlikte Şekil 1'de morfin kullanım zamanları ve Finnegan skorumu göre azaltma yaklaşımlarından biri verilmiştir (37).

Nonopiyat tedaviler

Deksmedetomidin

Selektif alfa 2 adrenerjik reseptör agonistidir. Güçlü sedatif ve analjezik etkisi vardır, solunum depresyon etkisi azdır. Yenidoğanlardaki bradikardi ve hipotermiyeden olabildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (38). Gebelik yaşı 28 – 40 hafta arasında değişen 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 analjezi ve sedasyon sağlandığı bildirilmiştir (39).

Asetaminofen (Parasetamol)

Siklooksijenaz (COX)-2 enzimini inhibe eder, cerrahi sonrası kullanılan opioidlerin miktarını azaltır. En önemli toksisitesi karaciğer üzerinedir, ancak uygun dozlarda güvenilir ve etkilidir. 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 (40).

Son yayınlanan Cochrane analizinde parasetamolün ağrıyı azaltmadığı, ağırlı işlemler sırasında kullanılmaması gerektiği, morfin dozunu azaltmadaki etkisinin araştırılması gerektiği bildirilmiştir (41).

Nonsteroidalantiinflatuvar ajanlar (NSAID)

Yenidoğanda daha çok duktus kapatılması için kullanılan ilaçlardır. Etkisini COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek analjezik, antipiretik ve antiinflatuvar etkileri vardır. Yenidoğanda analjezik etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Yan etkileri böbrek işlev bozukluğu, plateletişlev bozukluğu ve pulmoner hipertansiyondur (42). İnsanda serebral dolaşım üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

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 entübasyonya da ekstrakorporal membran kanülasyonu için iyi bir seçenektir (43). Bir çalışmada endotrakeal aspirasyon sırasında 2 mg/kg kullanılmıştır (44). Gelişmekte olan beyin üzerine nörotoksik etkileri olabilir (45).

Diğer sedatifler

Fenobarbital

Opiyatlarla birlikte sedasyon için kullanılabilir. 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. Hipotansiyon, kalp hızı ve satürasyonda düşmeye neden olabilir (46).

Kloral hidrat

Daha çok sedasyon amaçlı kullanılabilir, analjezik etkisi çok güçlü değildir. Bir çalışmada term ve preterm bebeklerde apne ve desatürasyoninsidansını artırdığı gözlenmiştir (47). Ayaktan ve yatan hastalarda kloral hidrat kullanılırken canlandırma uygulayabilecek bir doktor ve gerekli tıbbi gereçler hastanın yanında bulunmalıdır. Kloral hidrat uygulanan hastalar tam uyanıklık sağlanana kadar gözetim altında tutulmalıdır.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler gama aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini aktive ederler, ancak analjezik etkisi yoktur. Bu ilaçlar sedasyon ve kas gevşemesi sağlarlar. Yan etkileri myoklonikjerkler, solunum depresyonu ve hipotansiyondur. Midazolam en sık kullanılan benzodiazepindir. Yenidoğan yoğun bakım birimin desedatif olarak midazolam kullanımına ilişkin şüphelerin giderek arttığı ve yenidoğanlardamidazolamın güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir (48). Özellikle asfiktik ve prematüre yenidoğanlarda bilirubin metabolizmasında yavaşlamaya neden olabilir. Rutin kullanımı önerilmez.

Mekanik ventilasyon için analjezi

Mekanik ventilasyonYYBB'de kronik ağrının en sık nedenidir. Ancak çeşitli çalışmalara rağmen ventile edilen hastalarda ideal analjezi yöntemi belirlenmemiştir. Ventile edilen bebeklerde devamlı ağrı kesicilerin ya da sedatiflerin kullanılması konusundaki çalışmalardan birinde yedi gün ya da daha kısa süreli morfin kullanımının hastaların nörolojik sonuçları üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür (49). Diğer çalışmada ise 14 güne kadar kullanılan morfinin mekanik ventilasyon süresini uzattığı saptanmıştır (50). Fentanil verilenlerde de ventilatör tedavi süresinin uzadığı gösterilmiştir. Özellikle kısa dönem entübasyon gerektiğinde remifentanil kullanılabilir (33).Bütün bunlara karşın NEOPAIN çalışmasında morfin verilen olguların okul yaşındaki nörogelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (50).

Girişimlere yönelik öneriler

Burada yenidoğan bebeklere sık uygulanan ağırlı girişimlere yönelik kontrol yöntemleri uluslararası öneriler doğrultusunda sunulmaktadır (51).

Topuk delme: Topuk delme öncesinde ısıtma, asetaminofen ya da lokal anestetik (EMLA krem) uygulamaları ağrı kontrolünde etkisizdir. Mekanik lanset kullanımı daha az ağırlıdır. Girişim öncesinde bebeğin dikkatini dağıtacak görsel – işitsel uyaranlar anne ya da hemşire tarafından verilebilir. Anne ile cilt teması sağlanması,

anne girişim sırasında bebeğin yanında değilse şekerli solüsyonlar ya da sağılmış anne sütü ile birlikte emzik verilmesi ve bebeğin klinik durumuna uygun diğer ilaç dışı yöntemler kullanılabilir.

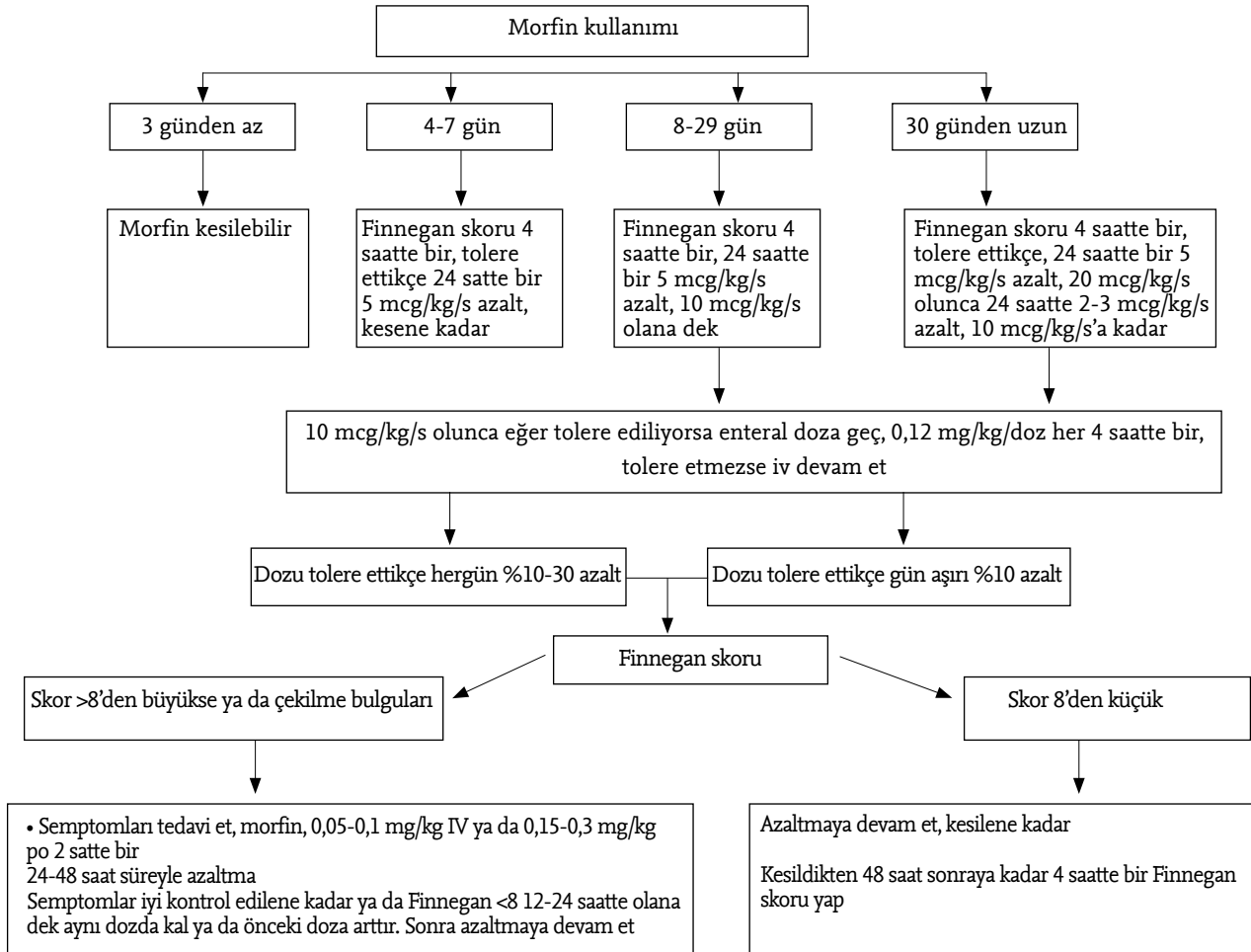
Venöz, arteryel girişimler ve periferik yerleşimli santral kateter takılması: Girişim yapılmadan önce bebeğe nazikçe pozisyon verilmelidir. Eğer mümkünse ince kanüller (24–26 G) tercih edilmelidir. Bebeğin klinik durumuna uygun şekerli solüsyonlar, anne sütü ve emzik gibi ilaç dışı yöntemler mutlaka 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 opioid, seçilmiş olgularda ketamin verilmesi düşünülebilir. Arteryel girişimler venöz girişimlerden çok

daha fazla ağrılıdır. Arteryel girişimlerden (arteryel kan alma ya da periferikarteryeldamaryolu açma) ve periferik yerleşimli santral kateter uygulamalarından önce lokal anestetik uygulaması yapılabilir.

Umbilikal arter ve venkateterizasyonu: Göbek kordunda sinir ağrı bulunmaz. Kateterler sabitlenirken dikiş atılıyorsa, deriye değil kord dokusuna dikiş atılmalıdır. İlaç dışı yöntemler uygulanmalıdır.

Santral kateter takılması: Hastanın klinik durumuna uygun şekilde düşük doz opioid ya da derin aneljezi ve sedasyon verilebilir.

İntramusüler ya da subkutanenjeksiyon: Eğer mümkünse tedavilerin intravenöz yoldan uygulanması tercih edilmelidir. Tedavi mutlaka intramusüler ya da subkutan yoldan uygulanacaksa ince uçlu iğneler kulla-



Şekil 1. 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)

nılmalıdır. İlaç dışı yöntemlere ya da girişim öncesi lokal anestetik krem kullanılabilir.

Trakealentübasyon ve ekstübasyon: Elektiftrakealentübasyon sırasında uygun ağrı kontrolü ve sedasyon uygulanması, girişimin daha kısa sürede daha az denemede gerçekleşmesini kolaylaştırırken, bebekteki fizyolojik dalgalanmaları ve ağrı hissini azaltabilir. Elektiftrakealentübasyon 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. Trakealentübasyon sırasında analjezi ve sedasyon verilmesi ile solunum dürtüsü baskılanabileceğinden hastanın kısa süreli entübasyonu planlandığında (örn. surfaktan verilmesi için); asetaminofen, 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. Yakın zamanda elektiftrakealentübasyon sırasında kullanılan farklı analjezik ve sedatif ilaç kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece fentanil ve midazolam kombinasyonunun klinik ağrı skorlarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir. 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 aspirasyon: Mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde gerekmedikçe aspirasyon yapılmasından kaçınılmalıdır. Aspirasyon işleminin hızlı bir şekilde; aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün ucundan çıkmadan gerçekleştirilmelidir. İlaç dışı yöntemler (örn. bebeğin el ve ayaklarına fleksiyon postürü verilmesi gibi) uygulanabilir. Düşük doz (0,3 mcg/kg) fentanil sistemik olarak verilebilir.

Göğüs tüpü takılması: İlaç dışı yöntemlere ek olarak acil olmayan durumlarda lokal anestetik krem, acil durumlarda ise subkutan lidokain enjeksiyonu yapılmıştır. Hasta zaten entübe ve mekanik ventilatörde ise sistemik opioid; entübe olmayan yenidoğanlarda ise ketamin verilmesi düşünülebilir. 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, gerektiğinde sistemik analjezi verilebilir.

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

Lomber ponksiyon: 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 vardır.

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, gerektiğinde 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 solusyonlar verilebilir. Ret Cam taramalarında %0,4'lük oksibuprokain ya da %1'lik tetrakain ile lokal anestezi sağlanabilir, gerektiğinde intravenöz opioid ya da ketamin kullanılabilir.

Türk Neonatoloji Derneği önerileri

1. Prematüre ve term bebeklerde ağrının modülasyonu büyük çocuklar gibi yapılamamaktadır. Bu nedenle ağrıyı daha fazla hissederler.
2. Tekrarlayan ağrılı girişimlerin tedavi edilmediği yenidoğanlar, ileride nörolojik ve davranışsal olarak kalıcı sorunlar yaşayabilirler; ağrı alguları ve nöroendokrin stres yanıtları bozulabilir.
3. Ağrı YYBB'de sürekli değerlendirilmesi gereken bir vital bulgudur.
4. Ağrı yanıtının değerlendirilmesindeki ana amaç; bebeğin ağrılı durumunun saptanması, ağrı düzeyinin belirlenmesi ve buna yönelik girişim gereksiniminin ortaya konulmasıdır.
5. Değerlendirme için yapılandırılmış ve çok yönlü yöntem kullanılmalıdır. Ülkemiz koşullarında N-PASS ölçeği kullanılabilir (N-PASS ve diğer ağrı ölçekleri için bakınız: "Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi Rehberi 2015")
6. Ağrı yanıtının değerlendirilmesinde kas paralizisi uygulanan, mekanik ventilatörde olan ya da nö-

rolojik hasarlı bebeklerde kısıtlılıklar olabilir. Bu durumlarda fizyolojik ağrı yanıtları (kalp hızı değişkenliği, pupildilatasyonu gibi sempatik uyarı bulguları) yakından izlenmelidir.

7. Ağrı kontrolünde en etkin yaklaşım ağırlı girişimlerin azaltılmasıdır. Bu nedenle aşağıdaki yaklaşımların benimsenmesi önerilir:
 - a. Kan almak için kateterlerin kullanılması
 - b. Tetkiklerin tek girişim ile alınması
 - c. İnvaziv olmayan monitorizasyon seçenekleri
 - d. Periferik yerleşimli santral kateter yerleştirilmesi
 - e. Mekanik ventilatördeki hastalarda rutin aspirasyondan kaçınılması
8. Postoperatif ağrı: Cerrahi sonrası yenidoğan bebeklerde ilk 24-48 saat içinde gözlenen ağrı türüdür. Postoperatif ağırlı deneyimlerin gelişmesi sağlık çalışanı tarafından zaten beklenir, bu nedenle de daha iyi monitorize edilir. N-PASS kullanılarak 23. gestasyonel haftadan itibaren yaşamın ilk 100 günü içinde postoperatif bebeklerde ağrı ve sedasyon değerlendirilebilir.
9. Kullanılabilecek çevresel ve davranışsal önlemler şunlardır
 - a. Ağırlı olmayan girişimlerin biraraya toplanması
 - b. Ağırlı bir girişimden sonra en az 2 saat başka bir ağırlı girişim yapılmaması
 - c. Acil olmayan girişimler için sakin uyanıklık durumunun tercih edilmesi
 - d. Girişime başlamadan bebeğin kendisini güvende hissetmesinin sağlanması
 - e. Ağırlı girişimler sırasında ışık ve ses düzeyinin düşük tutulması
 - f. Topuk delme için mekanik lanset kullanılması
 - g. Term bebeklerde kan miktarına göre venöz kan almanın tercih edilmesi
 - h. Flasterlerin bebekte ağrıya neden olmayacak şekilde (silikon yapışkan sökücülerin kullanılması ya da flasterlerin ıslatılması) çıkarılması
 - i. Girişimlerin deneyimli sağlık çalışanı tarafından yapılması
10. Hafif ve orta düzeyde ağırlı girişimler için bebeğin klinik durumuna uygun olarak, öncelikle farmakolojik olmayan, gerekiyorsa farmakolojik yöntemler sinerjistik etkileri hedeflenerek birkaçı birlikte olacak şekilde uygulanmalıdır.
 - a. En fizyolojik yöntem annenin bebeği emzirmesidir. Anne girişim sırasında bebeğin yanında bulunabiliyor ise; emzirme gerçekleştirilemiyorsa bile girişim süresince cilt cilde temas sağlanmalıdır.

- b. Annenin bebeği emzirmesi mümkün değilse; 2-5 mL sağılmış anne sütü, tercihen sonsüt verilebilir.
- c. Emebilen tüm bebeklerde ağırlı girişimler sırasında emzik kullanımı sağlanmalıdır.
- d. Şekerli solüsyonların gestasyonel haftası düşük bebeklerde miktar ve verilme sıklığı çok yüksek olmamalıdır. Ağırlı girişimlerden 2 dak önce dilin ön kısmına mümkünse emzik ile verilebilir.
 - i. Sukroz: Preterm bebeklerde 0,2-0,3 mL, term bebeklerde ise 1-2 mL %12-24 konsantrasyonlarında (pahalı olması, ülkemizde güç bulunması nedeniyle glukoz tercih edilebilir)
 - ii. Glukoz: 1-2 mL, %20-30 konsantrasyonlarında
- e. Diğer yöntemler: Kolaylaştırılmış pozisyon verme, dokunma, masaj, konuşma, göz teması sağlanması, müzik ya da in-utero seslerin dinletilmesi, hareketli oyuncaklardan oluşan görsel stimülasyon, bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım prensiplerinin uygulanmasıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *NEJM* 1987; 317: 1321-9.
2. Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 2007; 31: 275- 82.
3. Giannakoulouopoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344: 77-81.
4. Van Howe RS, Svoboda JS. Neonatal pain relief and the Helsinki Declaration. *J Law Med Ethics* 2008; 36: 803-23.
5. Alinejad-Naeini M, Mohagheghi P, Peyrovi H, Mehran A. The effect of facilitated tucking during endotracheal suctioning on procedural pain in preterm neonates: a randomized controlled crossover study. *Glob J Health Sci* 2014; 6: 278.
6. Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 302-8.

7. 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: 2231.
8. Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga M V. Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol* 2013; 40: 457-69.
9. 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: 1552-8.
10. 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: 55-60.
11. 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: 2059-64.
12. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV; Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr* 2009; 98: 932-9.
13. Franck LS, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol* 1998; 22: 434-43.
14. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD006275.
15. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004950.
16. 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: 203-7.
17. 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: 15-21.
18. 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: 135-8.
19. McNair C, Campbell Yeo M, Johnston C, Taddio A. Non-pharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clin Perinatol* 2013; 40: 493-508.
20. 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: 894-902.
21. Gal P, Kissling GE, Young WO, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1029-33.
22. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD001069.
23. Bellieni CV, Stazzoni G, Tei M, et al. How painful is a heelprick or a venipuncture in a newborn? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 202-6.
24. Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag* 2013; 18: 153-61.
25. Johnston CC, Filion F, Snider L, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2002; 110: 523-8.
26. Stevens B, Yamada J, Beyene 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: 543-8.
27. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: 1042-7.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Schmidt B, Adelman C, Stutzer H, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr* 2010; 222: 62-6.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Nelson N, (ed). *Current therapy in neonatal-perinatal medicine*. 2 ed. Ontario: BC Decker; 1990.

38. 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
39. 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: 276-82.
40. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child* 2011; 96: 573-4.
41. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD011219.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014; 26: 155-60.
46. 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.
47. Litman RS, Soin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg* 2010; 110: 739-46.
48. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD002052.
49. 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: 2419-27.
50. 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: 1673-82.
51. Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014; 41: 895-924.