

DERLEME**YENİDOĞANDA
FARMAKOLOJİK AĞRI KONTROLÜ****A. Barış AKCAN, Mert Akbaş****(ABA) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya
(MA) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Antalya****ÖZET**

Yenidoğanın ağrıyı çok iyi algıladığı, hatırladığı ve intrauterin yaşamdan itibaren ağrıyı hissedebildiği kanıtlanmıştır. Yenidoğanlarda ağrı fizyolojisinin, klinikle olan ilişkisinin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan önemli gelişmeler sayesinde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ağrı tedavisine daha çok özen gösterilmektedir. Ağrı tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler uygulanmaktadır. Bu derleme yenidoğanda ağrı yönetiminde kullanılan farmakolojik yöntemleri açıklamaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Yenidoğan; Ağrı; Farmakolojik tedaviler.

SUMMARY**PHARMACOLOGICAL PAIN CONTROL**

It has been proved that newborn could perceive and remember pain very well, and could feel pain by the time the intrauterin life starts. Significant progress in understanding the physiology, clinical correlates, and consequences of neonatal pain have resulted in greater attention to pain management in neonatal intensive care units. Pharmacological and nonpharmacological methods are used in pain management. This review article explains pharmacologic therapies for the management of pain in the neonate.

KEYWORDS: Newborn; Pain; Pharmacological therapies.

Yenidoğanda Ağrı

Ağrı terimi, IASP (International Association for the Study of Pain; Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği) tarafından Kyoto'da Kasım 2007 yılında modifiye edilmiştir (1). Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku hasarına bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişindeki deneyimlerinden etkilenen ve istenmeyen durumu uzaklaştırmaya yönelik hoş olmayan biyokimyasal ve duygusal bir durum ya da davranış olarak tanımlanmaktadır (1,2). Ağrı; tüm bireyleri fiziksel, emosyonel ve sosyal açıdan etkileyen, korku, anksiyete ve depresyona yol açan bir deneyimdir (3,4).

Ağrı, deri ve iç organlarda bulunan iki tür sinir lifiyle iletilir. Akut ve keskin ağrı, hızlı iletim yapan miyelinli A-delta lifleri ile, kronik ve künt ağrı ise yavaş iletim yapan miyelinsiz C lifleri ile taşınır. Derideki nosiseptörlerden kalkan uyarılar medulla spinaliste arka boynuza gelir. Aksonların büyük kısmı anterior komissürde çaprazlaşır ve kontralateral traktlarla talamusa ulaşır. Küçük bir kısmı direkt olarak ponsa çıkar. Talamus serebral korteksin somatosensoryel bölgelerine ve limbik sisteme bağlanır (5-9). Deri ve diğer dokularda yer alan serbest sinir uçlarından medulla spinalise gelen sinir lifleri, arka boynuzdaki laminalarda ikinci dizi nö-

ronları uyarırlar. Arka boynuzda beş ayrı hücre grubu bulunur; düşük etkili mekanoreseptör hücreler dokunma, basınç ve titreşim duyularını algılar. Termoreseptör hücreler sıcak ya da soğuğu algılar. Hareketi algılayan hücreler eklem ve kas hareketleriyle uyarılırlar. Nosiseptör nöronlar aşırı basınç, 45°C üzerindeki sıcaklık, dokuların fiziksel ya da kimyasal hasarı ile uyarılırlar ve özel olarak ağrılı uyarıların iletiminden sorumludurlar. Geniş spektrumlu nöronlar ise tüm hücre gruplarının uyarılarıyla uyarılırlar. İkinci dizi nöronlar çaprazlaşarak kortekse yükselir. Ağrı liflerinin bir bölümü bulbus, pons ve retiküler oluşumda, bir bölümü de talamusta sonlanır. Talamus medulla spinalis, beyin sapı ve serebellumdan gelen uyarıları serebral kortekse taşır. Talamusun ön çekirdeği, hipotalamus, hipokampus ve amigdalden oluşan limbik sistemin ağrının algılanması ve ağrı yanıtının oluşturulmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5-9).

Ağrı iletiminin düzenlenmesinden sorumlu çok sayıda nörotransmitter tanımlanmıştır: Substance P, somatostatin, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), vazodilatör intestinal peptit (VIP), glutamat bunlardan başlıcalarıdır (5-9).

Fetal neokorteksin gelişimi, sekizinci haftada başlar. C lifleri derideki nosiseptörlerden dorsal boynuza 22. haftada uzanmasına rağmen, çıkan nöronlara olan sinapslar 40. haftadan sonra meydana gelmektedir. Kortikotalamik liflerin gelişimi 20-24. haftada tamamlanır. Gebeliğin son döneminde, fetusta ağrıyı algılamak için gerekli anatomik, nörofizyolojik, hormonal gelişimin sağlandığı ve nörotransmitter fonksiyonların oldukça geliştiği bilinmektedir (5-8).

Melzack ve ark. (9) tarafından öne sürülen kapı-kontrol teorisi (gate-control theory) ağrı kontrol sistemlerine ışık tutmakta ve geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre geniş çaplı ve düşük eşikli mekanoreseptörlerin uyarılması ile arka boynuzdaki hücrelerin ağırlı uyarana yanıtı engellenmektedir. Bu hücreler ağrı lifleri ile beraber uyarıldıklarında, medulla spinalise daha önce ulaşarak ağırlı uyarının arka boynuzdan kortekse iletimini engeller. C liflerinin aktivitesi arttığında ise engel ortadan kalkar, kapı açılarak ağırlı uyarın kortekse iletilir.

Beynin özel bölgelerinin elektriksel olarak uyarılması ile sağlanan analjezi, diğer bir ağrı kontrol sistemidir (stimulation-produced analgesia: SPA). Somatik ve visseral nosiseptif nöronlardaki iletim bu yolla, bilinç düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadan önlenir. Opioid aracılı analjezi sistemi (Opioid-mediated analgesia system: OMAS) endojen opioidlerin rol oynadığı analjezi sistemidir. SPA ve OMAS sistemleri yanı sıra, dorsolateral pontin tegmentumda bulunan noradrenerjik nöronlarda vücudun ağrı kontrol sistemi içerisinde yer alır (4,7-10). 1980'li yıllara kadar ağrı duyusunun iletimi için sinir liflerindeki myelinizasyonun tamamlanmış olmasının gerektiği düşünülmekteydi. Yenidoğanın sinir sisteminin iyi gelişmemiş olduğu, ağrı deneyimleri için henüz belleklerinin oluşmadığı ve bu nedenle ağrıyı algılama ve yorumlamada yetersiz oldukları düşüncesi yaygındı. Ayrıca bu yıllarda analjeziklerin uygulanmasında yan etki ve bağımlılık riskinin yüksek olduğu, ağrı hissini yenidoğanı etkilemediği gibi yanlış bilgiler yenidoğanda ağrı ve etkilerinin incelenmesini geciktirdi (11,12). Bununla birlikte 1980'li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda, ağrının nöropsikolojik temelini hamileliğin ikinci trimestrinin bitimiyle kurulduğu, yenidoğanların ağrıyı çok iyi algıladıkları ve hatırladıkları kanıtlandı (4,13,14). Yenidoğanlarda ağrı fizyolojisinin klinikle olan ilişkisinin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan önemli gelişmeler sayesinde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ağrı yönetimine daha çok özen gösterildi.

Yenidoğanda ağrının algılanması ve ağrıya olan cevabın oluşmasında çeşitli faktörler yer alır. Bu faktörler; infantın kaç haftalık doğduğuna, cinsiyetine, uyanık olma durumuna, ağırlı uyarının tipine, genel sağlık duru-

muna, doğum tipine, hastalığının ciddiyetine, geçmiş deneyimlerine, kişisel farklılıklarına ve ağrı ile baş etme yeteneğine bağlıdır (15,16). Yenidoğan ağrı yönetiminde amaç ağrının hafifletilmesi ve yenidoğanın ağrı ile baş etmesine yardım etmektir. Yenidoğan bebeklerde ağrı nedeni sıklıkla rutin bakımın gereği olan örneğin; topuktan kan alma, arter ve/veya venden kan alma, intravenöz ve/veya intramusküler enjeksiyon, santral venöz kateter takılması, trakeal entübasyon, göğüs tüpü takılması, lomber ponksiyon, retinopati incelenmesi gibi işlem ve incelemelerdir (17,18). Yenidoğanların ağrı duyusunu değerlendirmek için ağrının kısa dönem değerlendirilmesinde davranışsal ve fizyolojik değişkenler, saatler ve günler süren ağrı durumlarında ise hormon düzeyleri ve metabolik parametreler daha yararlı olabilmektedir (15). Yenidoğanlarda ağrının şiddetini ölçmeye ve değerlendirmeye yönelik çalışmalar dünyada ve ülkemizde gelişmektedir. Yenidoğanda ağrıyı değerlendirirken karşılaşılan en önemli sorun ağrı yanıtının sözel ifadesinin olmamasıdır. Yenidoğanda ağrı belirtileri Tablo 1'de gösterilmektedir (15,16,19) (Tablo 1).

Ağrının şiddeti beden ısısı, kan basıncı, nabız gibi objektif olarak ölçülemez. Bu yüzden, ağrının kontrol edilebilmesi için iyi bir tanımlama gerekmektedir. Ağrı şiddetini tanımlamada çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Örneğin;

CRİES Skalası: Krechel ve Bildner (20) tarafından geliştirilen ölçek ameliyat sonrası dönemde fizyolojik ağrı yanıtlarını ölçer. Değerlendirme Apgar puanına benzeyen bir puanlama sisteminden faydalanılarak yapılır (20,21). Bu skala genellikle gebelik yaşı 32 haftanın üzerinde ve postoperatif dönemde olan bebeklerde kullanılır (Tablo 2).

NIPS (Neonatal Infant Pain Scale): Lawrence ve ark. (22) tarafından geliştirilmiş, Akdovan (23) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Prematüre ve yenidoğanlar için geliştirilmiş bir skaladır (Tablo 3).

NFCS (Neonatal Face Coding System): Granau ve ark. (24) tarafından geliştirilmiştir. Yüz hareketleri, kaç çatma, gözlerini yumma, burun kanatlarında (nazolabial) genişleme, dudak büzme, gergin dil, çene titremesi gibi kriterler değerlendirilir. Bu skala preterm ve term yenidoğanlarda ve dört aydan küçük bebeklerde kullanılır. Bebek değerlendirilirken, bebeğin durumu ve gebelik yaşına dikkat edilmelidir (19,21,24).

PIPP (Premature Infant Pain Profile): Stevens ve ark. (25) tarafından 28-36 haftalık prematüre bebekler için geliştirilmiş bir ağrı değerlendirme skalasıdır (Tablo 4).

İlaçlar olmadan ağrıyı kontrol etmede kullanılan yöntemlere farmakoloji dışı yöntemler-işlemler denir. Farmakoloji dışı yöntemler, ağrı algılamasını azaltan

DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER	FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
SES <ul style="list-style-type: none"> • Ağlama • İnleme 	ARTMALAR <ul style="list-style-type: none"> • Kalp hızı • Kan basıncı • İntrakraniyal basınç • Solunum hızı ve efor • Kaslarda gerilme • Karbondioksit basıncı • Ortalama hava yolu basıncı
YÜZ İFADELERİ <ul style="list-style-type: none"> • Yüz buruşturma • Kaş ve alında kırışmalar • Göz sıkma 	
VÜCUT HAREKETLERİ <ul style="list-style-type: none"> • Genel ve yaygın vücut hareketleri • Kol/bacakta çekilmeler, kuvvetli darbeler • Çırpınma 	AZALMALAR <ul style="list-style-type: none"> • Solunum derinliği • Oksijenizasyon • Solgunluk/kızarma
TONUSTA DEĞİŞMELER <ul style="list-style-type: none"> • Tonusta artma/gerilme/yumruk sıkma • Tonusta azalma/gevşeme • Dokunmaya zıt tepkiler DURUMLAR <ul style="list-style-type: none"> • Uyuma,uyanma periyotlarında değişimler/uyanıklık • Aktivite düzeyinde değişimler: Huzursuzlukta artma/irritabilite • Beslenme güçsüzlükleri • Rahatlama,sakinleşme, sessizlik oluşmasında güçlük • Bireylerde etkileşim yeteneğinde bozulma 	HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER <p>Artmalar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazma renin aktivitesi • Katekolamin düzeyleri (epinefrin/norepinefrin) • Kortizol düzeyleri • Büyüme hormonu, glukagon, aldosteron salınımı <p>Azalmalar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnsülin salınımı

Kategoriler	0	1	2
Ağlama	Yok	Yüksek sesle	Durdurulamaz
Oksijen Gereksinimi	Yok	< %30	> %30
Yaşam Bulgularında Artış (Kalp Atım Hızı ve Ortalama Kan Basıncı)	Yok	Artış ≤ %20	Artış > %20'den fazla
Görünüm	İyi	Yüz buruşturma	Yüz buruşturma ve inleme
Uykusuzluk	Yok	Sık uyanır	Sürekli uyanık

Kategoriler	0	1	2
Yüz İfadesi	Sakin yüz, doğal ifade	Gergin yüz kasları, kırışık alın ve çene	
Ağlama	Sessiz, ağlamıyor	Hafif inilti, aralıklı ağlama	Çığlık, feryat, yüksek sesli sürekli ağlama
Solunum Şekli	Her zamanki alışılmış solunum	Değişken, düzensiz, her zamankinden hızlı solunum, iç çekme	
Kollar	Kas rijiditesi yok, sıklıkla gelişigüzel kol hareketleri	Gergin, düz kollar, sert ve/veya hızlı ekstansiyon/fleksiyon	
Bacaklar	Kas rijiditesi yok, sıklıkla gelişigüzel kol hareketleri	Gergin, düz bacaklar, sert ve/veya hızlı ekstansiyon/fleksiyon	
Uyanıklık Hali	Sessiz, huzurlu, uyuyor ve/veya sakin	Canlı, huzursuz ve sakinleştirilemeyen	

analjeziklerle beraber kullanıldığında diğer medikasyonların etkinliğini arttıran yöntemlerdir (16). Yenidoğanda ağrı yönetiminde kullanılan farmakoloji dışı yöntemlerden bahseden derlemeler mevcuttur (26-29). Bu derlemede ise yenidoğanda ağrı yönetiminde kullanılan farmakolojik yöntemlere değinilmektedir.

Yenidoğanda Farmakolojik Ağrı Kontrolü

Yenidoğan döneminde ağrı, klinik durumu etkileyebilecek sistemik bir yanıtı yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar, yenidoğanların özellikle pretermilerin nosiseptörlerden kalkan uyarılara büyük çocuklara göre daha duyarlı olduklarını göstermektedir.

Tablo 4. Prematüre Bebek Ağrı Profili (PIPP) (25)				
Kategoriler	0	1	2	3
Gebelik Yaşı	36 hafta	32 hafta-35 hafta 6 günlük	28 hafta-31 hafta 6 günlük	< 28 hafta
Davranışsal Durum	Aktif/uyank, gözler açık, yüz hareketleri var	Sakin/uyank, gözler açık, yüz hareketleri yok	Aktif/uyuyor gözler kapalı, yüz hareketleri var	Sakin/uyuyor gözler kapalı, yüz hareketleri yok
Maksimum Kalp Atım Hızı	Dakikada 0-4 atım artış	Dakikada 5-14 atım artış	Dakikada 15-24 atım artış	Dakikadaki artış \geq 25 atım
Minimum Oksijen Satürasyonu	%2.4 azalma	%2.5-%4.9 azalma	%5-%7.4 azalma	%7.5 ve daha fazla azalma
Alnını Kırıştırma	Yok (Zamanın \leq %9)	En az (Zamanın %10)	Orta (Zamanın %40)	En çok (Zamanın \geq %70)
Gözlerini Kısma	Yok (Zamanın \leq %9)	En az (Zamanın %10)	Orta (Zamanın %40)	En çok (Zamanın \geq %70)
Burun Kanatlarında Genişleme	Yok (Zamanın \leq %9)	En az (Zamanın %10)	Orta (Zamanın %40)	En çok (Zamanın \geq %70)

Yenidoğanlar bu uyarılara tam anlamıyla fizyolojik, davranışsal, hormonal ve metabolik cevap verme kapasitesine sahiptirler. Bu cevapların kısa ve uzun dönem etkileri olabilmektedir (30,31).

Ağrılı stimulusa erken ve birçok defa maruz kalmanın, kalıcı davranış değişikliklerine ve preterm beyinlerinin duyu alanlarında hasarlara yol açmakta olduğuna dair kuvvetli deliller bulunmaktadır (32,33).

Yoğun bakım ve rutin işlemler sırasında çok sayıda ağrılı uyarana maruz kalan yenidoğan bebekte ağrının önlenmesi etik olarak zorunludur. Ağrıyı azaltmak için kullanılacak yöntem basit, uygulanması kolay, yan etkisi az ve iyi tolere edilebilir olmalıdır. Yenidoğan döneminde ağrının algılanması ve etkileri üzerinde yapılan çalışmalar, günümüzde ağrıya yaklaşımda büyük değişikliklere yol açmakla birlikte, bu bilgi birikiminin klinik uygulamaya yansımaları halen oldukça yetersizdir.

Ağrılı işlem uygulanan yenidoğanlarda ağrı kontrol prosedürleri kısıtlıdır. Son raporlara göre, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğanlara günde ortalama 16 ağrılı işlem yapılmakta ve bunların büyük çoğunluğunda etkili ağrı kontrol önlemleri alınmamaktadır (14,34).

Yenidoğanlarda ağrının önlenmesi ve kontrolü için yapılan çalışmalar; invaziv işlem sayısının azaltılması, ilaç etkinliği ve güvenilirliği, doz aralıkları, ilaç yan etkilerinden korunmak gibi konuları mutlaka içermelidir. Yenidoğanlarda analjezi ve sedasyon için birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları opioidler, barbitüratlar, benzodiazepinler, NSAID, asetaminofen, lokal anestezikler, sukrozdur (35).

Opioid Dışı Analjezik İlaçlar

Parasetamol

Narkotik olmayan analjeziklerden parasetamolün analjezik ve antipiretik etkisi vardır. Antiinflatuar etkisi yoktur. Parasetamol beyindeki COX enzimleri üzerinden prostaglandin sentezini inhibe eder. Oral dozdan

ortalama 60 dakika sonra pik serum düzeyine ulaşır. Rektal uygulamada emilim değişik düzeylerde olmakta ve uzamaktadır. Karaciğerde metabolize olmaktadır. Metabolik imatürite yüzünden parasetamolün yenidoğan dönemindeki klirensi yetişkinlerden farklıdır. Sülfat konjugasyonu yenidoğanlarda iyi gelişmiştir ve parasetamol klirensindeki ana yoldur. Glukronidasyonda küçük bir rol oynamaktadır. Trombosit agregasyonu, gastrik mukoza ve duktus arteriosus üzerine önemli bir etkisi yoktur. Solunum depresyonu oluşturmaz, analjezik etkisine tolerans gelişmez. Oral yolla her 4-6 saatte 10-15 mg kg⁻¹, rektal yolla 20-25 mg kg⁻¹ 4-6 saatte bir önerilmektedir (8,35). Yan etkileri arasında deri lezyonları, ateş, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda karaciğer hasarı ve akut tübüler nekroz, hipersensitivite reaksiyonları sayılabilir (36). Damla, suppozituar, eliksir, sıvı tarzında çok değişik formları bulunmaktadır (36). Rektal veya intravenöz formları (propasetamol) yenidoğan ve infantlarda çalışılmıştır (37,38) ve çok az klinik yan etki olduğu gösterilmiştir (39).

Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar

Daha az şiddetli ağrıyı tedavi veya daha güçlü analjezik bir ilacın toplam dozunu azaltmak için kullanılmaktadır. Aspirin, Reye sendromu ile ilişkisi, gastrointestinal yan etkiler, trombosit disfonksiyonu nedeniyle nadir kullanılır. Yenidoğan döneminde de özellikle albumine bağlanma özelliği nedeniyle tercih edilmemektedir (8,35). Bu grupta ibuprofen, naproksen ve indometazin yenidoğan bebeklerde etkinliği ve güvenliği üzerine çalışma yoktur.

Lokal Anestezikler

Yenidoğanlarda yüzeysel bölgelerde yapılan işlemlerde analjezi lokal anestezi maddelerin yüzeysel infiltrasyonu ile yapılabilir. Lokal anesteziklerin içine bikarbonat eklenmesi, lokal infiltrasyonun ağrısını azaltabilir.

Sık kullanılan EMLA® krem (lidokain-prilokain karışımı), yenidoğan döneminde methemoglobinemiye neden olabileceği için başlangıçta sık kullanılmamış, lidokain tek başına lokal anestetik olarak tercih edilmiştir. Sünnet, venöz kateter yerleşimi, arteriyel ve venöz damar yolu açma işlemlerinde analjezik olarak etkili, ancak topek delme işlemi için etkisiz bulunan EMLA® krem, son yıllarda daha çok kullanılmaktadır (8,35,36,40). Methemoglobinemi yapma potansiyeli olan ilaçlarla (sülfonamidler, asetaminofen, nitratlar, nitrogliserin, nitroprusit, fenobarbital, fenitoin) kullanılmamalıdır (8,35,36).

Benzodiazepinler

Midazolam ve lorazepam yenidoğanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Diazepam ise yenidoğanda kısıtlı metabolizması nedeniyle daha seyrek kullanılmaktadır. Benzodiazepinlerin GABA reseptörlerinin aktivasyonu sayesinde; sedasyon, anksiyolitik etki, kas gevşetici, amnezi ve antikonvülzan etkileri vardır. Buna karşılık ağrı kesici etkileri azdır (41). Asiste ventilasyonda senkronizasyonu sağlarlar. Yan etkileri arasında solunum baskılanması, hipotansiyon, tolerans gelişmesi, nöbeti taklit eden klonik aktivite sayılabilir (42).

Midazolam

Midazolam kısa etkili sedatif/hipnotik bir ajandır. Anestezi induksiyonu yapmaktadır. Dirençli nöbetlerin tedavisinde de kullanılır. Doz, intravenöz 0.05-0.15 mg kg⁻¹ olarak en az beş dakikada uygulanabilir. Gerekirse 2-4 saat arayla tekrarlanabilir. Devamlı infüzyon dozu 0.01-0.06 mg kg⁻¹ saat⁻¹ (ya da 10-60 µg kg⁻¹ saat⁻¹) olarak ayarlanabilir (36). Tedavinin ilerleyen günlerinde tolerans gelişmesi nedeniyle doz artırımları gerekebilir. İntranazal (0.2-0.3 mg kg⁻¹), sublingual (0.2 mg kg⁻¹ doz⁻¹) ya da oral (0.25 mg kg⁻¹) kullanılabilir (36). Solunum depresyonu ve hipotansiyon başlıca yan etkisidir (7,35,36). Nöbet benzeri myoklonik hareketler, devamlı infüzyon uygulanan prematüre hastaların %8'inde görülmüştür (36,43). Hemodinamik düzensizlikler ve beyin kan akımında değişiklikler yapabilir (35).

Lorazepam

Konvansiyonel tedavilere dirençli nöbetlerin tedavisinde kullanılan bir ajandır. 0.05-0.1 mg kg⁻¹ doz⁻¹ intravenöz yavaş puşe olarak kullanılır (7,35,36). Solunum depresyonu ve sedasyon amacıyla lorazepam uygulanan prematüre hastalarda ritmik myoklonik jerkler yan etki olarak görülebilir. Term bir yenidoğanda ortalama yarı ömrü 40 saattir (35,36). Yüksek oranda yağda çözünürdür. Lorazepam uygulanmasından sonra fenobarbital serum düzeyi artabilir.

Barbitüratlar

Fenobarbital

Yenidoğanlarda daha çok konvülziyon tedavisinde kullanılan bir ajandır. Sedasyon amaçlı ve yenidoğan yoksunluk sendromunda eksitasyonu azaltmak amacıyla kullanılabilir (44,45). Fenobarbital 20 mg kg⁻¹ intravenöz yüklenir, 12-24 saat sonra 3-5 mg kg⁻¹'dan idameye geçilir (8,35,36). Solunum depresyonu, hipotansiyon, tolerans gelişmesi gibi yan etkileri vardır.

Tiopental

Tiopental, anestezi induksiyonu için kullanılan kısa süreli bir barbitürattır. Plasebo kontrollü yapılan randomize bir çalışmada 6 mg kg⁻¹'dan verilen tiopentalin kan basıncını koruduğu, trakeal entübasyonun yol açtığı kalp hızı değişikliklerini önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, klinik sonuçlar örneğin intraventriküler hemoraji üzerine veya nörogelişimsel etkilerine yönelik veriler çalışılmamıştır (46).

Kloral Hidrat

Kloral hidrat yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle sedasyon gereken durumlarda (örneğin radyolojik prosedürler veya ekokardiografik inceleme) kullanılır. Analjezik etkisi yoktur, solunumu deprese edici etkisi ise azdır. Karaciğerde metabolize edilir, metabolitleri idrarla atılır. Hiperbilirubinemili bebeklerde dikkatli verilmelidir. Kloral hidrat 25-75 mg kg⁻¹ dozunda oral veya rektal yoldan verilir (35,36). Aynı doz 6-12 saatte bir tekrarlanabilir. En önemli yan etkisi uzamış sedasyondur.

Propofol

Yenidoğanda kullanımı hakkında çok az bilgi olan bir ajandır (35). Yan etkileri; solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, üst solunum yolu obstrüksiyonu, metabolik asidoz, kalp ve karaciğer yetmezliğidir (47). Yenidoğanlarda işlemlerde kullanılacaksa aşırı dikkatli kullanılmalıdır (48).

Ketamin

Analjezi, amnezi, sedasyon sağlayan bir anestetik ajandır. Kan basıncını ve kalp atımlarını artırır, bronkodilatasyon yapar (49). Beyin kan akımı üzerine olan etkisi çok azdır (50). Mekanik ventilatöre bağlı yenidoğanlarda, ağrı yönetiminde 0.5-2 mg kg⁻¹ doz⁻¹ kullanılabilir (51). Hayvan çalışmaları, immatür beyinde nöronal apoptozise yol açabileceğini belirtmektedir (52). Etkili bir analjezik, sedatif ve amnestik bir ajan olmasına karşılık, ketamin yenidoğanlarda çok kısıtlı çalışılmıştır.

Opiooidler

Analjezik etkilerinin güçlü olması, sedatif etkilerinin olması ve yan etkilerinin geri dönüşlü olması nedeniyle opiooidlerin şiddetli ağrı sırasında, cerrahi uygulamalarda ve ventilatördeki bebeklerde kullanımı gittikçe artmaktadır. Yenidoğanlarda en sık kullanılan opiooidler; fentanil, methadone, alfentanil ve morfindir (53,54). Opiooidler beyin ve medulla spinalisteki mü 1, delta ve diğer endojen opiooid reseptörlerine spesifik olarak bağlanıp, derin bir analjezi ve sedasyon sağlarlar. Birçok opiooid analjezik için uygun güvenlik ve etkinlik verileri yeterli değildir (8,53,54). Opiooidlerin başlıca yan etkileri; solunum depresyonu, tolerans ve bağımlılık, konstipasyon, bradikardi, hipotansiyon, göğüs duvarı kompliyansında değişiklikler, bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve nöbetler olarak özetlenebilir (8).

Fentanil

Fentanil, hızlı analjezi sağlaması, hemodinamik stabiliteyi bozmaması, endokrinolojik cevapları baskılaması ve ağrının indüklediği pulmoner basınç artışına yol açmaması nedeniyle yenidoğan döneminde sıklıkla kullanılan bir ajandır (55-58). Yüksek oranda lipofilik, kan-beyin bariyerini süratle geçebilen, yağlı dokularda biriken ve morfinle karşılaştırıldığı zaman daha az histamin cevabına yol açan bir ajandır. Fentanilin etkisi morfine göre daha erken başlar, daha kısa sürer. Fentanile, morfine kıyasla daha hızlı tolerans gelişir (59). Fentanil, pulmoner damar direncini düşürdüğü için persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda özellikle yararlı olmaktadır. Persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyon sendromu ve/veya diyafragma hernisi nedeniyle ekstrakorporeal membran oksijenatör (ECMO) uygulanan bebeklerde sıklıkla kullanılır (8). İstenen klinik etkiyi sağlamak için başlangıç intravenöz bolus dozu sedasyon ve analjezi için 0.5-4 µg kg⁻¹ her 2-4 saatte bir tekrarlanabilir; 1-5 µg kg⁻¹ saat⁻¹ dozunda infüzyon hızı ile gerekli analjezi sağlanabilir, anestezi dozuna ise 5-50 µg kg⁻¹ doz¹'dur (35,60,61). Fentanil infüzyonu, preterm infantlarda genel veya serebral hemodinamiyi bozmamaktadır (62). Fentanil, stres hormonlarını (katekolaminler, glukokortikoidler) ve hipoksi epizodlarını azaltır fakat ventilasyon ihtiyacını artırır (56,63). Fentanilin yan etkileri arasında vagal bradikardi, göğüs duvarı rijiditesi, uzamış kullanımda opiooid toleransı sayılabilir (8,35). Fentanilin, göğüs duvarı rijiditesini artırdığını ileri süren vaka sunumlarına rağmen, hızlı fentanil infüzyonunun, infantlarda dinamik solunum sistemi kompliyansı üzerinde bir yan etkisi olmadığını ileri süren prospektif çalışmalar da bulunmaktadır (64). Opiooidler, özellikle fentanil dört-beş günlük kısa

sürelili bir tedavi sonrası bile, hızla kesildiklerinde çekilme semptomlarına yol açabileceklerinden, beş-yedi günde azaltılarak kesilmelidirler (8,65,66). İstenmeyen yan etkiler hızlı bolus enjeksiyonlardan kaçınılarak azaltılabilir. Uygulama sık ve az miktarlar verilerek veya infüzyonla yapılmalıdır.

Fentanilin transdermal emilimi, intravenöz yolun kısıtlı kullanılabildiği hastalarda alternatif bir yol olabilir. Opiooid toleransı gelişen yenidoğanlar dışında, fentanilin transdermal kullanımı yüksek doz gerektirmesi ve yenidoğan derisinin çok geçirgen olması nedeniyle çok kısıtlıdır (67,68).

Morfin

Morfin, ağrıya karşı gelişen davranışsal ve hormonal cevapları azaltır (69). Ventilatör ile senkronizasyonu artırır (70). Postoperatif ağrıyı hafifletir (69,71). Morfinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran literatürde birçok meta analiz bulunmaktadır (44,72,73). Bu analizlere göre ventilatördeki prematüre bebeklerin verileri intravenöz morfin ve plasebo grubu ile karşılaştırılmış ve intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi veya mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Morfin infüzyonu, mekanik ventilatöre bağlı yenidoğanlarda ağrıyı ve stresi azaltmakta ancak ventilatöre bağlı kalınan gün sayısını uzatmaktadır fakat bu bulgunun klinik veriler üzerine bir etkisi yoktur (74). Mekanik ventilatöre bağlı yenidoğanlara opiooidlerin rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur. Opiooidler selektif olarak kullanılmalı, klinik olarak gerekirse veya ağrı değerlendirmesi sonucu başlanmalıdır. Eğer sedasyon gerekli ise, morfin midazolamdan daha güvenilirdir (74). Morfin, 0.05-0.2 mg kg⁻¹ dozunda 5 dakikada bir intravenöz, intramusküler ya da subkutan uygulanabilir. Devamlı infüzyon dozu ise; 100-150 µg kg⁻¹ bir saatte yükleme dozunun ardından saatte 10-20 µg kg⁻¹ dozunda infüzyon hızıyla kullanılır (36). Başlıca yan etkileri arasında solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, ileus, gecikmiş mide boşalımı, idrar retansiyonu sayılabilir (36).

Alfentanil

Alfentanil, kısa etkili bir opiooidtir. Preterm ve term yenidoğanlarda farmakokinetiği, proteine bağlanma özelliği, fizyolojik ve yan etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir. İki randomize kontrollü çalışmada, alfentanilin preterm yenidoğanlarda trakeal entübasyonda etkinliği dokümanate edilmiştir (75,76). Tüm bu yayınlara rağmen, alfentanilin preterm ve term yenidoğanlarda kullanımının etkinliği ve güvenilirliği henüz tam olarak net değildir (35).

Methadone

Opioid toleransı gelişen veya çekilme belirtileri gösteren hastalarda methadone kullanılabilir. Yenidoğanlarda kullanımının etkinliği, güvenliği ve farmakokinetiği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (8,35,66).

Tablo 5'te yenidoğanda ağrı tedavisinde kullanılan başlıca farmakolojik ajanlar özetlenmiştir.

Yazışma Adresi: Dr. A. Barış AKCAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
07070 Antalya, TÜRKİYE
Tel: +90 242 2496520
Fax: +90 242 2274320
E-posta: barisakcan@akdeniz.edu.tr

Ad	Yol	Yükleme Dozu	İdame Dozu	Başlıca Yan Etkiler
Fentanil	iv	0.5-4 µg kg ⁻¹	1-5 µg kg ⁻¹ saat ⁻¹	Vagal bradikardi, göğüs duvarı rijiditesi
Morfin	iv	100-150 µg kg ⁻¹	10-20 µg kg ⁻¹ saat ⁻¹	Solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, ileus, gecikmiş mide boşalımı, idrar retansiyonu
Midazolam		iv: 0.05-0.15 mg kg ⁻¹ intranazal: 0.2-0.3 mg kg ⁻¹ sublingual: 0.2 mg kg ⁻¹ doz ⁻¹ oral: 0.25 mg kg ⁻¹	iv: 0.01-0.06 mg kg ⁻¹ saat ⁻¹	Solunum depresyonu, hipotansiyon, nöbet benzeri miyoklonik hareketler, hemodinamik düzensizlikler, beyin kan akımında değişiklikler
Lorazepam		iv: 0.05-0.1 mg kg ⁻¹ doz ⁻¹		Solunum depresyonu, ritmik miyoklonik jerkler
Fenobarbital	iv	20 mg kg ⁻¹	3-5 mg kg ⁻¹	Solunum depresyonu, hipotansiyon, tolerans gelişmesi
Kloralhidrat	oral, rektal:	25-75 mg kg ⁻¹		Uzamış sedasyon
Parasetamol	oral rektal	20 mg kg ⁻¹ 40 mg kg ⁻¹	4x 10-15 mg kg ⁻¹ 4x20-25 mg kg ⁻¹	Deri lezyonları, ateş, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranulositoz, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda karaciğer hasarı ve akut tübül nekroz, hipersensitivite reaksiyonları

Sonuç

Yenidoğanların ağrısını çok iyi algıladıkları, hatırladıkları ve intrauterin yaşamdan itibaren ağrısını hissedebildikleri kanıtlanmıştır. Yenidoğanlarda ağrı fizyolojisinin, klinikle olan ilişkisinin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan önemli gelişmeler sayesinde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ağrı yönetimine daha çok özen gösterilmektedir (77). Multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla etkili bir ağrı kontrolü için ağrıya neden olan faktörler en aza indirilmelidir. Ağrı yönetiminde, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler uygulanmaktadır.

Yenidoğandaki ağrı ve anksiyetenin sebeplerini açıklayabilmek, sonuçlarını gösterebilmek ve tedavi edebilmek için daha fazla araştırmaya ve multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç vardır. Özetle, ağırlı işlemler uygulanması gereken yenidoğanlara hala nasıl davranacağımızı tam olarak bilememekteyiz. Ayrıca tedavisiz bırakılan yenidoğan dönemindeki ağrının uzun dönem yan etkileri veya yenidoğan analjezisi veya sedasyonunun uzun dönem etkileri de araştırmaya açık konulardır. Yenidoğanın da ağrısını hissettiğini bilmek ve medikal yaklaşımlarımızı ona göre düzenlemek zorundayız.

KAYNAKLAR

- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008; 137: 473-7.
- H.Merskey, N.Bogduk. IASP Pain Terminology Part 3: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes. Classification of Chronic Pain, 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy, I-ASP Press, Seattle; 1994: 209-14.
- Smith RP, Gitau R, Glover V, Fisk NM. Pain and stress in the human fetus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92: 161-5.
- Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 487-512.
- Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. Pediatr Clin North Am 1989; 36: 795-822.
- Bucher HU, Bucher-Schmid A. Treating pain in the neonate. In: Hansen TN, MacIntosh N (eds). Current topics of neonatology, London, WB. Saunders Company, 1996: 85-110.
- Charles RN, Robert JD. The brain stem: medulla, pons and midbrain. In: Richard WM, John JF (eds). The Human Nervous System. Basic Principles of Neurobiology. McGraw Hill Inc 1981; 268-322.
- Rahmi Ors. Yenidoğanda Ağrı ve Analjezi. Neonatolojinin Temel İlkeleri ve Acilleri. Güneş Tıp Kitabevi 2007; 551-62.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965; 150: 971-9.
- Suresh S, Anand KJS. Opioid tolerance in neonates: mechanisms, diagnosis, assessment and management. Semin Perinatol 1998; 22: 425-33.

11. Hatch DJ. Analgesia in the neonate. *Br Med J* 1987; 294: 920.
12. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31.
13. Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. *Pediatrics* 2000; 105: 454-61.
14. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300: 60-70.
15. Chiswick ML. Assessment of pain in neonates. *The Lancet* 2000; 355: 6-8.
16. Mathew PJ, Mathew JL. Assessment and management of pain in infants. *Postgraduate Medical Journal, Health & Medical Complete* 2003; 79: 438-43.
17. Stevens B, Gibbins S, Sturla Franck L. Acute pain in children. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 633-50.
18. Lago P, Garetti E, Merazzi D, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. on behalf of the Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 932-9.
19. Brady-Fryer B, Wiebe N, Lander JA. Pain relief for neonatal circumcision. *The Cochrane Library. Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18.
20. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score, initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
21. Stevens BJ, Granau RVE. Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *JOGNN* 1995; 24: 849-55.
22. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray S.B, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* 1993; 12: 59-64.
23. Akdovan T. Sağlıklı yenidoğanlarda ağrının değerlendirilmesi, emzik verme ve kucağa alma yönteminin etkisinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul, Marmara Üniversitesi, 1999.
24. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full term controls. *Pain* 1994; 58: 341-6.
25. Stevens B, Johnston C, Patrica P, Anna T. Premature infant pain profile: Development and initial validation. *Clinical Journal of Pain* 1996; 12: 13-22.
26. Cignacco E, Hamers JPH, Stoffel L, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain* 2007; 11: 139-52.
27. Sharek PJ, Powers R, Koehn A, Anand KJ. Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics* 2006; 118: S78-S86.
28. Dunbar AE, Sharek PJ, Mickas NA, et al. Implementation and case-study results of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics* 2006; 118: S87-S94.
29. Akcan AB, Akbaş M. Yenidoğanda Farmakoloji Dışı Ağrı Kontrolü. *Anestezi Dergisi* 2009; 17: 67-73.
30. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experience alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000; 77: 69-82.
31. Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ (eds). *Pain in neonates*. 2nd revised and enlarged ed. Amsterdam: Elsevier, 2000: 9-21.
32. Grunau RVE. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ (eds). *Pain in neonates*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2007: 55-76.
33. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284: 1939-47.
34. Lago P, Guadagni AM, Merazzi D, Ancora G, Bellieni CV, Cavazza A. Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 925-31.
35. Anand KJS, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F448-53.
36. Young ET, Mangum B. *Neofax* 2008. 21th edition. Thomson Reuters; 2008; 174,175,186,188,192,198,254.
37. van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F59-F63.
38. Anderson BJ, Pons G, Autret-Leca E, Allegaert K, Boccard E. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 282-92.
39. Truog R, Anand KJ. Management of pain in the postoperative neonate. *Clin Perinatol* 1989; 16: 61-78.
40. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systemic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998; 101: e1-e9.
41. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 37-47.
42. Yaster M, Kost-Byerly S, Berde C, Bilet C. The management of opioid and benzodiazepine dependence in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 135-40.
43. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufils F. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 329-32.
44. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN trial. *Lancet* 2004; 363: 1673-82.
45. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants (update of Cochrane Database Syst Rev 2002; 3:CD002053;PMID:12137641). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD002053.
46. Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wunq JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F34-7.
47. Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, Wright PM, Sneyd JR, Wolf AR. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiology* 2002; 97: 1393-400.
48. Reeves ST, Havidich JE, Tobin DP. Conscious sedation of children with propofol is anything but conscious. *Pediatrics* 2004; 114: e74-6.
49. Friesen RH, Henry DB. Cardiovascular changes in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, and ketamine. *Anesthesiology* 1986; 64: 238-42.
50. Betremieux P, Carre P, Pladys P, Roze O, Lefrancois C, Malle-dant Y. Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 9-13.
51. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, Fellman V. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: F53-6.
52. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittiquau P, Ikonomidou C. Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 2002; 12: 488-98.
53. Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain* 1997; 13: 308-12.
54. Menon G, Anand KJS, McIntosh N. Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 1998; 22: 417-24.
55. Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia.

- Anesthesiology 1987; 66: 433-5.
56. Orsini AJ, Leef KH, Costarini A, Dettorre MD, Stefano JL. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996; 129: 140-5.
 57. Anand KJS, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1: 243-8.
 58. Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, Lang P, Jonas RA, Elixson EM. Blunting of stress responses in the pulmonary circulation of infants by fentanyl. *Anesth Analg* 1985; 64: 1137-42.
 59. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care* 1998; 7: 364-9.
 60. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJS, de Almeida MF, Peres Cde A, Miyoshi MH. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr* 1998; 132: 954-9.
 61. Barrington KJ, Byrne PJ. Premedication for neonatal intubation. *Am J Perinatol* 1998; 15: 213-6.
 62. Hamon I, Hascoet JM, Debbiche A, Vert P. Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 361-5.
 63. Lago P, Benini F, Agosto C, Zacchello FL. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F194-7.
 64. Irazuzta J, Pascucci R, Perlman N, Wessel D. Effects of fentanyl administration on respiratory system compliance in infants. *Crit Care Med* 1993; 21: 1001-4.
 65. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994; 22: 763-7.
 66. Suresh S, Anand KJS. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 511-21.
 67. Barret DA, Rutter N. Transdermal delivery and the premature neonate. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1994; 11: 1-30.
 68. Barret DA, Rutter N, Davis SS. An in vitro study of diamorphine permeation through premature human neonatal skin. *Pharmaceut Res* 1993; 10: 583-7.
 69. Bouwmeester NJ, Hop WC, Van Dijk M, Anand KJ, Van Den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2009-15.
 70. Dyke MP, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 176-9.
 71. Van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, et al. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2002; 98: 305-13.
 72. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelaya E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 331-8.
 73. Simons SHP, 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.
 74. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004212.
 75. Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* 1994; 83: 151-6.
 76. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, Fellman V. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: F103-7.
 77. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Analgesia and anesthesia for neonates: summary of findings from the FDA/NICHD Task Force. *Pediatrics* 2006; 117: 9-22.