T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TEKRARLAYAN AĞRININ AĞRI YANITINA ETKİSİ

DR. GAMZE GÖKULU

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. HÜLYA SELVA BİLGEN

İSTANBUL, 2014



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TEKRARLAYAN AĞRININ AĞRI YANITINA ETKİSİ

DR. GAMZE GÖKULU

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. HÜLYA SELVA BİLGEN

İSTANBUL, 2014

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Gamze Gökulu
10.08.2014

ÖNSÖZ

‘Uzman doktor’ olmak ne kadar da uzak bir hayaldi. O çok uzun günler, bitmeyen nöbetler meğersem ne kadar kısaymış. Dört yıl dediğin şey, dört aymış sanki. Şimdi sözüm ona hayaller gerçek oluyor ama ben gözlerimi sımsıkı yummak istiyor; bu rüyadan uyanıp, kendimi gerçek dünyada bulmaktan korkuyorum. Buradan ayrılıp bilmediğim yerlerde, bilmediğim insanlarla olmak istemiyorum. Biryandan da orada bize ihtiyacı olan çocukları düşünüyorum. Bu kadar emek, uykusuz geceler bugünler için değil miydi? Bugünler için yetiştirilmedik mi? O minik eller, minik ayaklar canlanıyor gözümde. Ağrılarını dindirebilmek, gözyaşlarını silebilmek fikri içimi ısıtıyor. Sonra kendimle gurur duyuyorum, mensubu olduğum pediatri ailesiyle gurur duyuyorum. Ve bugünlere gelmemde desteğini esirgemeyen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimimin ve tez çalışmamın her döneminde, gece-gündüz-tatil demeden, bitmeyen sabrıyla, hoşgörüsüyle ve engin bilgisiyle hep yanımda oldu. Asistanlık hayatımın başlarında, ikinci ayda tanıdım kendisini. Altunizade’ deki hastanemizde çalışan arkadaşlarım hatırlar o upuzun koridoru. O gün o upuzun koridorda, her çömez asistan gibi, ’Acaba doğru yerde miyim?’ diye düşünürken; yenidoğana girdiğimde, onun bebeklere bakışını görünce, tam olarak doğru yerde olduğumu anladım. Her şeyden önce yumuşacık kalbine, şefkatine, mütevaziliğine hayran kaldım. Araştırmayı, keşfetmeyi, bilimi onunla daha çok sevdim. Eğitimimizi kendi sağlığı dahil her şeyin üzerinde tutan, insani ve ahlaki değerleriyle örnek edindiğim, duyduğum sonsuz saygının yanı sıra, kalbimde çok büyük bir yeri olan, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen’ e ömür boyu minnettar kalacağım; kendisine büyük katkılarından dolayı çok çok teşekkür ediyorum,

Tez departmanım olan aynı zamanda asistanlığımın önemli bir bölümünü beraber geçirdiğimiz Yenidoğan ekibinin tüm üyelerine şükranlarımı sunuyorum. Asistanlığımın başında topuk delip kan alamayan bir asistanken onlar yanımdaydı ve sona birkaç aya kala bambaşka bir şekilde yine onlarlaydım. Bu değişimde katkıları büyüktü. Başta öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Eren Özek’e, en zor günlerimde desteklerini esirgemeyen sevgili ablalarım Uzm. Dr. Hülya Özdemir’e ve Yard. Doç. Dr. Aslı Memişoğlu’ na

ve tüm yandal asistanı ablalarım, abilerime yardımlarımdan dolayı teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kıvılcım Gücüyener' e ve Doç. Dr. Cem Çelik' e de çok teşekkür ediyorum.

Üzerimde çok büyük emekleri olan, eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım, ne mutlu bana ki sizin öğrenciniz olma şansına sahip olabildim. Bunun gururunu ve onurunu ömür boyu yaşayacağım. Ailemizin büyükleri olarak hep yanımızdaydınız. Anabilimdalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Işıl Berat Barlan bu ailenin en büyük uslu çocuğunu, en küçük yaramazından ayırmadı hiçbir zaman. Kocaman, değerli bir ailenin önemli bir parçası olduğumuzu her zaman hissettirdi. Bilimin, bilginin önemini ve ne kadar büyük bir güç olduğunu ondan öğrendim. Emeklerinizin karşılığı kadar büyük bir teşekkür bulamıyorum. Bir kuşu daha eğittiniz; yuvadan uçuyor… Yenileri gelecek… Ve ben onları şimdiden çok kıskanıyorum.

Marmara Üniversitesi'nde geçirdiğim yıllar boyunca beraber çalıştığım ve üzerimde emeği olan sayısız insan vardır. Tez araştırmama yardım etmek için kendi yemek ve dinlenme saatlerinde bile benimle çalışan güzel insan, bebek hemşiremiz Güler Çokan' a, onun nezdinde tüm hemşirelerimize ve diğer anabilim dalı çalışanlarımıza da teşekkür borçluyum.

Ve onlarsız bu yıllar çok daha zor geçerdi biliyorum. Aile kelimesine anlam kazandıran, kardeşim, ablam, abim olan tüm asistan ve yan dal asistanı arkadaşlarım. İsimleriniz sığmaz buraya, ne mutlu bana ki o kadar çoksunuz. O upuzun yorucu gecelerde beraber uykusuz kaldık, kahkahalar attık, ağladık. Bazen yılbaşı, bazen bayram, bazen doğum günleri… Bazen eşimiz yoktu yanımızda, bazen çocuğumuz… Ama biz hep beraberdik. Beraber olmasak üstesinden nasıl gelirdik? Sadece nöbetler değil elbette Doğumlar, düğünler, ölümler Hep yanımda oldunuz. Yanımda da olacaksınız biliyorum. Hepinizi çok seviyorum. Sağ olun, hep var olun!

Benim canım annem, canım babam, küçük Gamze büyüdü. Soyadımdan önce öğrettiğiniz gibi; '…İlkem, küçüklerimi korumak, büyüklerimi saymak, yurdumu, milletimi özümden çok sevmektir!..' Kendi oğlumu büyütürken daha iyi anlıyorum değerinizi. Size layık olabilmek için çalıştım hep, ama artık anladım ki emeklerinizin karşılığında ne yapsam bu imkansız. Sevgili Hande, canım kardeşim

benim. Hayatıma ilk girdiğinde çok hoşlanmamıştım senden. Kimse ile ilgili önyargılı olmamayı küçücükken öğrendim sayende. En yakın dostum, can yoldaşım, neşemsin. Beni bugünlere getirip 'ben' yaptığınız, her koşulda arkamda durduğunuz, dünyanın en mükemmel ailesi olduğunuz için hepinize sonsuz teşekkür ediyorum.

Ve hayattaki en büyük şansım, biricik eşim Göksun, gideceğim her yerde yanımda olacağını bilmek içimi aydınlatıyor. Seni çok seviyorum. Hayatıma kattığın tüm güzelliklerin yanında, sayende sanki yıllardır onlarlaymışım gibi beni kabullenen muhteşem bir aileye daha sahip oldum. İyi günde, kötü günde elimi hiç bırakmadığın ve bu zorlu yolda benimle yürümeyi seçtiğin için çok teşekkür ediyorum.

Çocukların yüzlerini güldürebilmek dileğiyle…

Tezimi yaşından ve boyundan beklenmeyecek kadar büyük bir sabır ve olgunlukla bitmesini dört gözle bekleyen oğlum Ahmet Levent'e ithaf ediyorum.

Dr. Gamze Gökulu

Ağustos 2014

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Ağrı, Tekrarlayan ağrı, NIRS, NIPS, Stres detektörü

Amaç: Yenidoğan döneminde tekrarlayan ağrıya maruz kalmanın, kısa dönemde ağrı yanıtı üzerindeki etkisini incelemek ve ağrı değerlendirme yöntemlerini gözden geçirmek.

Metod: Araştırmaya Ocak 2014- Temmuz 2014 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğan, beş kez ve üzerinde ağrılı uyaran almış sağlıklı, term, LGA bebekler ile hiç ağrılı uyaran almamış sağlıklı, term, AGA bebekler annelerinden yazılı onam alındıktan sonra dahil edildi. Anneye ve bebeğe ait demografik veriler ile tüm annelerin OGTT sonuçları, LGA bebeklerin annelerinin HbA1c düzeyleri, doğumdan sonra bebeğe ait bez ve giysi değişim sayısı ve uygulanan ağrılı işlemlerin sayısı kaydedildi. Nabız oksimetresi, NIRS cihazı ve stres detektörüne bağlanan bebeklerin; ulusal tarama programı nedeniyle topuk kanı alınma işlemi sırasında video kayıtları yapıldı. Bebeklerdeki ağrı yanıtını değerlendirmek için, video kayıtlarından hesaplanan ağlama süresi, NIPS (neonatal infant pain scale) ağrı ölçeği, kalp tepe atımı sayısı (KTA), periferik oksijen satürasyonu (SaO2) ve cihazlara ait belleklerden elde edilen NIRS ve stres detektörü ölçümleri kullanıldı. Bu ölçümlere ait değerler grupların kendi içinde ve gruplar arasında değerlendirildi. Ağrı değerlendirme yöntemlerinin birbiri ile ilişkileri incelendi.

Sonuçlar: Çalışmadaki gruplar arasında, anneye ve bebeğe ait demografik özelliklerde, bebeğin doğum ağırlığı, boy, baş çevresi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm annelerin OGTT sonuçları ile çalışma grubundakilerin HbA1c düzeyleri normal sınırlardaydı. Bebeklerin aldığı dokunma uyaran sayısını değerlendirmek için kaydedilen bez ve giysi değişim sayıları gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Ağrılı uyaran öncesi, gruplar arasında davranışsal durum dağılımları ve fizyolojik değişkenlerde fark saptanmadı ($p>0,05$). Ağrılı uyaran

sonrası, ağlama süresi (p=0,018) ve NIPS ağrı skoru (p=0,032), çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Fizyolojik değişkenler olan KTA, SaO2, rScO2 ve deri iletkenliği aktivitesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da ağrı sonrası serebral oksijenasyonun azaldığı, deri iletkenliği aktivitesinin ise arttığı saptandı. NIRS ile diğer ağrı değerlendirme yöntemleri olan NIPS ağrı skoru, ağlama süresi, KTA ve deri iletkenliği aktivitesi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Tekrarlayan ağrının akut dönemdeki etkileri, ağlama süresi, NIPS ağrı skoru ve SaO_2'de saptanan anlamlı farkla ortaya çıkarken, NIRS ve deri iletkenliği aktivitesi ölçümleri ile tekrarlayan ağrı grubunda anlamlı bir fark saptanamamıştır. NIRS ve deri iletkenliği aktivitesi ölçümleri ile grupların kendi içlerinde saptanan anlamlı fark, akut ağrıya verilen yanıtın her iki teknikle de değerlendirilebildiğini, ancak tekrarlayan ağrının oluşturduğu farkın ölçümlere yansımadığı şeklinde yorumlanmıştır.

ABSTRACT

Keywords: Newborn, Pain, Recurrent pain, Near infrared spectroscopy (NIRS), Neonatal /infant pain scale (NIPS), Stress detector

Aim: To evaluate the effect of exposure to recurrent pain in the neonatal period on short-term pain response and to compare the results of different pain assessment methods used in this study.

Methods: The study was conducted between January 2014 and June 2014 at the postnatal ward of Marmara University Pendik Training and Research Hospital. Healthy, term LGA infants who had received at least five painful stimuli and healthy, term, AGA infants who had not received any painful stimulus were included. Written consents were obtained from the mothers of the study babies and maternal and infant demographic data forms were filled. OGTT results of all the mothers and HbA1c levels of the mothers who had LGA babies, together with the number of diaper and clothing changes and the number of painful procedures after birth were recorded. Pulse oximeter, NIRS device and stress detectors were connected to babies during a heel lance to obtain blood for newborn national screening test and video recordings were made throughout the whole procedure. The results of pain response assessments made by the crying time, NIPS (neonatal infant pain scale), heart rate, peripheral oxygen saturation (SaO2), stress detector and NIRS measurements were compared within groups and between groups. The correlation between different pain assessment methods were examined.

Results: There were no statistically significant differences between the demographic characteristics of the mothers and the babies in the study and control groups, except for birth weight, length and head circumference. OGTT results of all the mothers and HbA1c levels of the study group were within normal limits. The tactile stimuli density, evaluated by the number of diaper and clothing changes, were similar between groups ($p > 0.05$). There were no significant differences in the behavioral states and physiological variables before the painful stimulus between the groups ($p>0.05$). The crying time ($p=0.018$) and NIPS scores ($p=0.032$) after the painful stimulus was significantly higher in the study group. Physiological variables like the heart rate, peripheral oxygen saturation (SaO2), regional cerebral oxygen saturation

(rScO2) and skin conductance activity did not differ significantly between the groups. After the painful stimulus, a reduction in cerebral oxygenation and an increase in skin conductance activity were detected in both groups. There was no significant correlation between NIRS and other pain assessment methods (the NIPS pain score, crying time, heart rate, skin conductance activity).

Conclusion: Newborn babies who had previous exposure to recurrent pain showed significant differences in crying time, NIPS scores and SaO2 values. Although there was a significant difference before and after the heel stick in both groups regarding NIRS and skin conductance activity measurements, this significance was not found between the groups; both measurements did not reflect the differences between groups.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ iii
ÖZET vi
İNGİLİZCE ÖZET viii
KISALTMALAR xii
TABLOLAR DİZİNİ xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ağrı Tanımı 3
2.2. Yenidoğanda Ağrı 3
2.2.1. Yenidoğanda Ağrı Fizyolojisi 5
2.2.2. Fetusta Ağrı Yolaklarının Gelişimi 8
2.2.3. Yenidoğanda Ağrı Yanıtına Bağlı Kısa Dönemde Gelişen Değişiklikler 12
2.2.4. Yenidoğanda Ağrı Yanıtına Bağlı Uzun Dönemde Gelişen Değişiklikler ve Tekrarlayan Ağrının Etkileri 13
2.2.5. Yenidoğanlarda Ağrının Değerlendirilmesi 16
2.2.5.1. Fizyolojik Değişkenler 16
2.2.5.2. Serebral Oksijenizasyonun NIRS (Near- Infrared Spektroskopi) ile Ölçümü 17
2.2.5.3. Deri İletkenliği Aktivitesinin Stres Dedektörü ile Ölçümü 22
2.2.5.4. Davranışsal Değişiklikleri Değerlendiren Ölçekler 26
2.2.5.4.1. NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)..... 28
2.2.5.5. Hormonal Değişkenler 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Araştırmanın Şekli 31
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman..... 31
3.3. Araştırmaya Ait Örneklem Büyüklüğü 31
3.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi 31
3.5. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri 33

3.6. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Grubuna Uygulanan İşlemler 33
3.7. Verilerin Elde Edilmesi 34
3.7.1. Davranışsal Durum 35
3.7.2. Kalp Tepe Atımı ve Oksijen Satürasyonu 35
3.7.3. NIRS ile Serebral Oksijenizasyonun Değerlendirilmesi 36
3.7.4. Deri İletkenliği Aktivitesi 36
3.7.5. NIPS Ağrı Skoru 36
3.7.6. Ağlama Süresi 37
3.8. Verilerin İncelenmesi 37
3.9. Etik Kurul Onayı 38
3.10. İstatistiksel Yöntemler 38
4. BULGULAR 39
4.1. Anneye Ait Demografik Verilerin Karşılaştırılması 40
4.2. Bebeğe Ait Demografik Verilerin Karşılaştıtılması 41
4.3. Bebeklerin Davranışsal Durumlarının ve Ağrı Öncesi Fizyolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması 43
4.4. Ağrılı İşlem Sonrasında Fizyolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması 46
4.5.Ağrılı İşlem Sonrası NIRS (Near Infrared Spektroskopi) ile Ölçülen Serebral Oksijenizasyon Değerlerinin Karşılaştırılması 48
4.6. Deri İletkenliği Aktivitesinin Karşılaştırılması 53
4.7. NIPS Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması 55
4.8. Ağlama Sürelerinin Karşılaştırılması 56
4.9. NIPS Ağrı Skoru ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki 57
4.10. NIPS Ağrı Skoru ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki 57
4.11. Ağlama Süresi ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki 58
4.12. Ağlama Süresi ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki 58
4.13. Oksijen Satürasyonu ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki 58
4.14. Oksijen Satürasyonu ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki 58
4.15. Serebral Oksijenizasyon ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki . 59
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 60
6. KAYNAKLAR 73
7. EKLER 85

KISALTMALAR:

AHCPR : Agency for Healt Care Policy and Reseach

AGA : (Approppiate for gestational age)Doğum haftasına gore uygun

FTOE : (Fraksiyonel tissue oxygenation extraction) Fraksiyonel doku oksijenizasyon ekstraksiyonu

IASP : International Association for the Study of Pain

İVK : İntraventiküler kanama

KTA : Kalp tepe atımı

LGA : (Large for Gestational Age) Doğum haftasına göre iri

NIPS : (Neonatal /infant pain scale) Yenidoğan/infant ağrı skalası

NIRS : Near infrared spectroscopy

NFSC : (Neonatal facing coding system) Yenidoğan yüz kodlama sistemi

PIPP : Prematüre infant pain profile

PVL : Periventriküler lökomalazi

rScO2 : (Regional cerebral oxygen saturation) Bölgesel serebral oksijen satürasyonu

SaO2 : Periferik oksijen satürasyonu

TOI : (Tissue oxygenation index) doku oksijenizasyon indeksi

VAS : Visual Analog scale (Görsel Analog Skala)

YDYBÜ : yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ:

Tablo 1. Yenidoğanda ağrı nedenleri 4
Tablo 2. Stres dedektörü ölçümlerinin değerlendirilmesi 25
Tablo 3. Term ve preterm bebeklerde kullanılan skorlama sistemleri 27
Tablo 4. NIPS değerlendirme parametreleri..... 29
Tablo 5. Davranışsal Durum Değerlendirilmesi..... 35
Tablo 6. Annelerin demografik verileri..... 40
Tablo 7. Bebeklerin demografik verileri 41
Tablo 8. Ağrı öncesi uyaranların değerlendirilmesi..... 43
Tablo 9. Bebeklerin ağrı öncesindeki davranışsal durumlarının değerlendirilmesi..... 44
Tablo 10. İşlem öncesi fizyolojik değişkenler..... 45
Tablo 11. Ağrılı uyaran sonrası fizyolojik değişimlerin değerlendirilmesi 46
Tablo 12. Ağrılı uyaran sonrası fizyolojik değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması..... 47
Tablo 13. Ağrılı uyaran ile NIRS ile ölçülen serebral oksijenizasyondaki değişimin değerlendirilmesi..... 48
Tablo 14. Ağrılı uyaran ile serebral oksijenizasyondaki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması..... 49
Tablo 15. Sağ ve sol hemisfer oksijenizasyon değerlerinin karşılaştırılması..... 50
Tablo 16. Ağrılı uyaran öncesi ve sonrası FTOE değerlerinin grupların kendi içinde karşılaştırılması 51
Tablo 17. FTOE değerlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması ... 52
Tablo 18. Ağrı öncesi ve sonrasındaki 30 saniye süresince deri iletkenliği aktivitelerinin karşılaştırılması..... 53
Tablo 19. Ağrı öncesi ve sonrasındaki 45 saniye süresince deri iletkenliği aktivitelerinin karşılaştırılması..... 53
Tablo 20. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki deri iletkenliği aktivitesinin karşılaştırılması 54
Tablo 21. NIPS ağrı skorunun ağrı öncesinde ve sonrasında değerlendirilmesi..... 55
Tablo 22. Ağrı skorunun iki grup arasında karşılaştırılması..... 55
Tablo 23. Bebeklerin ağrılı uyaran sonrası ağlama sürelerinin karşılaştırılması 56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ağrı algısı için primer sinir sistemi bağlantıları 1
Şekil 2. Nosisepsiyonun fetal dönemdeki gelişim zamanı 8
Şekil 3. Nöron ve aksonu saran miyelin kılıfı..... 10
Şekil 4. Erişkin ve yenidoğan spinal kordunun arka boynuzları arasındaki farklar 11
Şekil 5. Serebral Oksimetre Cihazının Genel Görünümü..... 18
Şekil 6. NIRS sensörünün ışık kaynakları ve dedektörleri 19
Şekil 7. Serebral oksimetre sensörlerinin frontal bölgeye yerleştirilmesi 21
Şekil 8. Stres Dedektörünün Genel Görünümü..... 22
Şekil 9. Stres dedektörünün değerlendirdiği fizyolojik süreç..... 23
Şekil 10. Stres dedektörünün elektrodlarının erişkin (a) ve bebeklerde (b) yerleşimi... 24
Şekil 11. Araştırılan paremetrelerin zaman akış çizelgesinde gösterilmesi..... 37
Şekil 12. Araştırmaya dahil edilen bebek sayısı 39
Şekil 13. Bebeklere ait ağrılı uyaran sayısının dağılımı 42
Şekil 14. Bebeklerin ağrı öncesindeki davranışsal durumlarının değerlendirilmesi..... 44
Şekil 15. Sağ ve Sol Hemisferde NIRS ile ölçülen serebral oksijenizasyon değerlerinin değerlendirilmesi..... 50
Şekil 16. Serebral fraksiyonel doku oksijeni ekstraksiyon değerleri..... 52
Şekil 17. Deri İletkenliği Aktivitesinin Değerlendirilmesi..... 54
Şekil 18. Ağrılı uyaran öncesi ve sonrasında grupların NIPS ağrı skoru 56
Şekil 19. Bebeklerin ağrılı uyaran sonrası ağlama süreleri..... 57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde yenidoğanların ağrıyı çok iyi algıladıkları ve ağrının bebekte fizyolojik, psikolojik ve metabolik değişimlere yol açtığı bilinmektedir (1,2). Ağrının tekrarlanması bu değişimlerin etkilerini artırmakta ve bebekler üzerinde kısa ve uzun dönemde birçok soruna neden olabilmektedir (3,4). Yapılan çalışmalar, hayatın erken döneminde sık ağrıya maruz kalma ile büyüme– gelişme geriliği, sinir sistemi hastalıkları, davranış bozuklukları gibi önemli sorunlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak günümüzde ağrı mekanizması ve bebek üzerindeki etkileriyle ilgili cevap aranan birçok bilinmeyen mevcuttur (5,6).

Yenidoğanlar doğduğu andan itibaren rutin tıbbi bakımın gereği olarak birçok ağrılı işlemle karşılaşmaktadırlar. Diyabetik anne bebeği ve LGA (Large for Gestational Age =Doğum yaşına göre iri) bebekler hipoglisemi ve polisitemi gibi riskleri nedeniyle daha fazla ağrılı uyaran almaktadır. Bu bebeklerde tekrarlayan ağrının olumsuz etkileri daha çok önem kazanmaktadır.

Literatürde tekrarlayan ağrının term bebekler üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bazı araştırmacılar tekrarlayan ağrılı uyaran almış olan diyabetik anne bebeklerinde ağrı yanıtının arttığını bildirmiş, bir diğer grup ise daha önce ağrıyla karşılaşan bebekler ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, ağrı skorları, fizyolojik parametreler ve serebral oksijenizasyon değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (7,8,9).

Yenidoğanda ağrıdaki temel sorun, ağrının sözel ifadesinin olmaması ve değerlendirilmesinde kullanılacak altın standart bir yöntemin bulunmamasıdır. Ağrılı uyaran sonucunda davranışsal, fizyolojik, hormonal ve metabolik değişimler meydana gelmektedir (1,2). Ağrının şiddetini tanımlamada gelişen bu değişiklikleri yansıtan fizyolojik, hormonal ölçümler ve bazı ağrı skorlarının yanısıra NIRS ve deri iletkenliği aktivitesini ölçen cihazlar da günümüzde kullanım alanı bulmaya başlamışlardır (10-12). Literatürde yer alan son çalışmalar, ağrı çalışmalarında tek bir ölçeğin kullanılmasından çok, fizyolojik ve davranışsal ölçeklerin bir arada kullanılmasını önermektedir.

Çalışmamızda, standart ağrılı işlem (intramusküler enjeksiyon ile yapılan K vitamini ve Hepatit B aşısı) uygulanan term AGA bebekler ile bu işlemlere ilave olarak tekrarlayan minör ağrıya maruz kalan term LGA bebeklerin ağrıya yanıtlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Tekrarlayan ağrının ağrı yanıtına etkisi, davranışsal parametreleri içeren NIPS, ağlama süresi, fizyolojik parametreler (kalp tepe atımı ve periferik oksijen satürasyonu) ve objektif ölçekler olarak kullanılan cilt iletkenliği aktivitesinin ve prefrontal korteks aktivasyonunun NIRS tekniği değerlendirilerek karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Tanımı

İnsanoğlunun var olduğu günden beri deneyimlediği, geçmişi insanlık tarihi kadar eski bir sorun olan Ağrı (Pain) 'Ceza, intikam, ,işkence' anlamlarına gelen, Latince 'poenna' sözcüğünden türemiştir. İlk çağlardan beri değişik şekillerde tanımlanmış ve nedeni araştırılmıştır. Aristokrat, yaradan içeri giren şeytanların ağrıya neden olduğunu savunmuştur. Hipokrat ağrının nedeninin vücuttaki sıvı dengesinin bozulmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. İbn-i Sina 11. yy da ağrının dokunma, gıdıklanma gibi duyulardan birisi olduğunu düşünmüştür. İlk olarak 1664 Rene Decartes 'Treatise of Man' isimli kitabında ağrının periferden uzun sinirler boyunca beyne ulaştığını yazmıştır (13).

Evrensel bir deyim olan ve insanoğlunun uzun yıllardır açıklamaya çalıştığı ağrı kavramının günümüzdeki en geçerli tanımı; Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) tarafından yapılmıştır (14). 'Var olan veya olası doku hasarı ile birlikte olan, hoşa gitmeyen duysal veya emosyonel deneyimdir'. Ağrının her zaman subjektif olduğu ve kişinin önceki hayatındaki deneyimlerine dayandığı belirtilmiştir. Yenidoğanlar gibi kendini sözel olarak ifade edemeyen yaş gurubunda bu tanımlamanın eksik kaldığı düşünülmüş, 2001 yılında iletişim yetersizliği olan bireylerin de ağrı duyduğu ve bu ağrının tedavi edilmesi gerektiğinin yadsınamayacağı vurgulanmıştır (15).

2.2. Yenidoğanda Ağrı

Uzun yıllar boyunca yenidoğanların ağrıyı duymadıklarına ilişkin yanlış inanışlar, ağrıyı önlemeye ilişkin stratejilerin geliştirilmesini geciktirmiştir. Geçmişte, yenidoğanların sinir sistemindeki immatüriteden dolayı ağrıyı hissetmedikleri, hissetseler bile yorumlayamadıkları ve yaşamış oldukları ağrılı deneyimleri unuttuklarına inanılmıştır (16). Bu yanılgı analjezik ilaçların yan etkilerinin abartılı korkuları ile birleşmiştir. Diğer yandan da ağrı ile ilgili araştırmaların etik sorunlar yaratması nedeniyle araştırmalar ancak 1980 lerden sonra başlamıştır (1). Bir diğer sorun ise yenidoğanların ve özellikle prematürelerin ağrı

yanıtını değerlendirmedeki güçlüktür (17,18). Tüm bu nedenlerle yenidoğanlarda pek çok ağrılı işlem anestezi ve analjezi uygulanmaksızın gerçekleştirilmiştir (19).

Yenidoğanlar doğduğu andan itibaren rutin tıbbi bakımın gereği olarak birçok ağrılı işlemle karşılaşmaktadır. Her sağlıklı yenidoğana doğum sonrasında K vitamini ve Hepatit B aşısı intramusküler enjeksiyon ile yapılmakta, ulusal tarama testleri için topuk delinerek kan alınmaktadır. Anne yanında izlenen riskli bebeklere ise bahsedilen işlemlerin yanı sıra ortaya çıkabilecek sorunları saptamaya yönelik daha fazla ağrılı uyaran verilmektedir. Örneğin LGA bebeklerde hipoglisemi, hiperviskozite, hiperbilirubinemi, elektrolit bozuklukları gelişme olasılığı diğer bebeklere göre daha fazla olduğundan, doğumdan sonra belirli saatlerde topuktan veya venden kan örneği alınarak kan şekeri, hematokrit, bilirubin ve bazen elektrolit takibi yapılmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebekler ise çok daha fazla sayıda ağrılı invaziv işlemle karşılaşmaktadır. Bir araştırmada 23. gestasyon haftasında doğan bir prematürenin ilk yatışı boyunca ortalama 488 ağrılı işleme maruz kaldığı bildirilmiştir (20). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan ağrılı işlemler Tablo.1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanda ağrı nedenleri

Tanı amaçlı girişimler
• Arteriyal kateter uygulaması
• Bronkoskopi
• Endoskopi
• Topuktan kan alma
• Lomber ponksiyon
• Fundoskopik muayene
• Suprapubik mesane ponksiyon
• Venöz kan alma
Tedavi amaçlı girişimler
• Üriner kateter takılması
• Santral kateter takılması/çıkarılması

• Göğüs tüpü takılması/çıkarılması
• Solunum fizyoterapisi
• Pansumanların değiştirilmesi
• Gavaj tüpü takılması
• İntramusküler enjeksiyon yapılması
• Periferik venöz kateter takılması
• Mekanik ventilasyon
• Postural drenaj
• Flasterlerin çıkarılması
• Dikişlerin alınması
• Trakeal entübasyon tüpü takılması
• Trakeal aspirasyon
Cerrahi girişimler
• Sünnet
• Diğer cerrahi girişimler

Yapılan çalışmalar yenidoğanların ağrıyı hissettiklerini, hatta erişkinlere göre çok daha şiddetli hissettiklerini göstermiştir (21-23). Erişkine kıyasla çok daha fazla ağrı stresi yaşarken ağrı ile başa çıkma mekanizmaları daha yetersizdir (24-29). Yenidoğan döneminde bebeklerin karşılaştığı minör ağrılı uyaranların dahi yakın ve uzun dönemdeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda günümüzde halen pek çok bilinmeyenin olduğu, ağrı konusunun araştırılmaya çok açık olduğu söylenebilir (30,31).

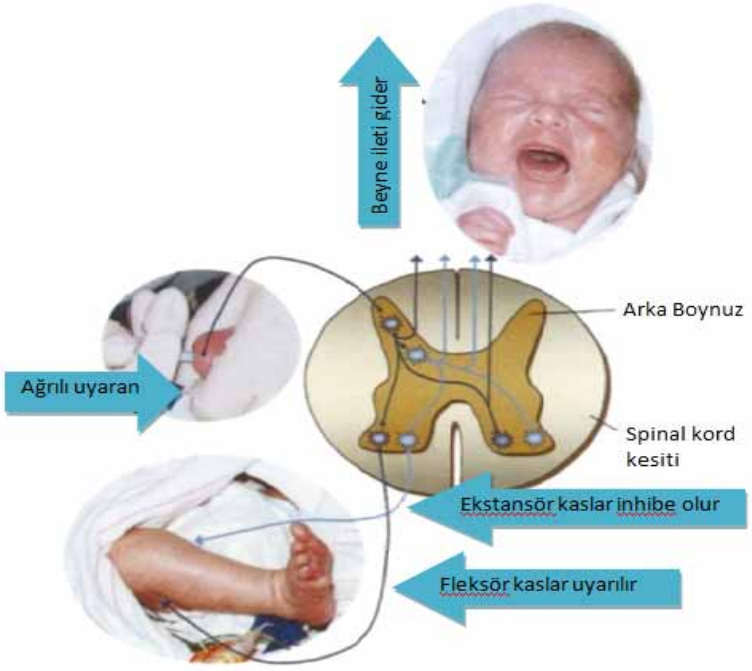
2.2.1. Yenidoğanda Ağrı Fizyolojisi

Ağrının sinir sistemindeki iletimini anlamanın en iyi yolu olarak kabul edilen model, klasik üç nöron modelidir (32)(Şekil 1). Nosiseptörler, primer afferent sinir uçlarındaki, doku hasarı ile oluşan stimuluslara duyarlı nörolojik reseptörlerdir. Cilt, subkutanöz yapılar, periost, eklemler, adaleler ve viseral dokularda bulunurlar. Kimyasal, mekanik ve termal uyarı ile aktive olurlar. Nosiseptörler ile alınan uyarılar, afferent sinir lifleri ile omuriliğe gelir. Omurilik arka boynuzundaki

laminalarda ikinci dizi nöronlar uyarılır. İkinci dizi nöronların küçük bir kısmı doğrudan ponsa çıkarken diğerleri anterior kommissürde çaprazlaşarak kortekse yükselir. Ağrı liflerinin bir bölümü bulbus, pons ve retiküler oluşumda, bir bölümü de talamusta sonlanır. Talamus, serebral korteksin somatosensoryal bölgelerine ve limbik sisteme bağlanır. Ağrının algılanması ve ağrı yanıtının oluşturulmasında talamusun ön çekirdeğinin, hipotalamus, hipokampüs ve amigdaladan oluşan limbik sistemin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (33,34).

Bebekler ve çocuklarda ağrının algılanmasındaki temel mekanizmalar, yetişkinlerde tanımlanmış bu model ile benzerlik gösterir. Ağrının algılanması yenidoğan bebeklerin nörofizyolojik ve kognitif immatüritesi sebebi ile bazı farklılıklar gösterse de transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon evrelerini içerir (33).

Transdüksiyon: İlk evre olan transdüksiyon ağrı bilgisinin nosiseptörler tarafından periferden algılanıp elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Mekanik doku hasarı gibi olaylar, hücrelerden bazı hassaslaştırıcı maddelerin (prostoglandin, bradikinin, substans P, histamin) salgılanmasına neden olur. Bu maddeler tarafından ağrı bilgisi bir uyarıya dönüştürülür (Şekil 1) (33,35).



Şekil 1.Ağrı algısı için primer sinir sistemi bağlantıları.

Transmisyon: İlgili yapılardaki bilgilerin santral sinir sistemine iletilmesini ifade eder. Ağrı bilgisi afferent sinir lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna geldikten sonra iki yöne gönderilmektedir. Ağrı bilgisi bir grup sinir lifi ile ani bir refleks ile geri çekme reaksiyonu oluşturmak için perifere geri gönderilirken (otonomik farkındalık), diğerleri eş zamanlı olarak talamik bölgeden beyin korteksine gider (kortikal farkındalık) (36,37). Talamik bölge, ağrılı uyaranın lokalizasyonunu ayırt etmeyi sağlarken diğer yandan ağrı bilgisinin korteks boyunca yayılmasını kolaylaştırır. Kortikal farkındalık, bireyin ağrının nereden geldiğini, ondan nasıl uzaklaşacağını ve gelecekte nasıl önleyeceğini hatırlamasını sağlar (27,36).

Modülasyon: Son evredir ve ağrı iletisinin diğer nöronal yolaklar ile azaltılmasıdır. Modülasyon ağırlıklı olarak omurilikte gerçekleşir. Ayrıca beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı anti-nosiseptif aktivite ortaya çıkabilir. Özellikle opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak santral sinir sistemi içinde, inen kontrol sistemi yolakları vardır (38). Bu sistemin nörotransmitterleri, enkefalinler ve serotonindir. Beynin birçok bölgesinde bulunan opiyat reseptörleri bulunmaktadır. Beta-endorfin, met-enkefalin, lev-enkefalin ve dinorfin endojen opiyatlardır (38-40). Supraspinal bölgelerdeki kontrol alanlarından inhibitör nörotransmitterlerin salınması ile desendan modülasyon gerçekleşir. Bu bölgelerin elektriksel stümilasyonu ile bulbustaki serotonin nöronları uyarılır ve arka spinal köklerden giren birçok ağrı sinyali baskılanır (40). Ağrı engellenmesinde uygulanan bazı tedaviler de bu yol üzerinden çalışmaktadır. Sukrozun minör ağrılı işlemlerde analjezik etkisinin olduğu bilinmektedir. Oral sukroz, tat alma duyusunu stimüle ederek endojen opioid sistemini aktive eder. Endojen opioidler aracılığı ile anti-nosiseptif etkisi ortaya çıkar (41).

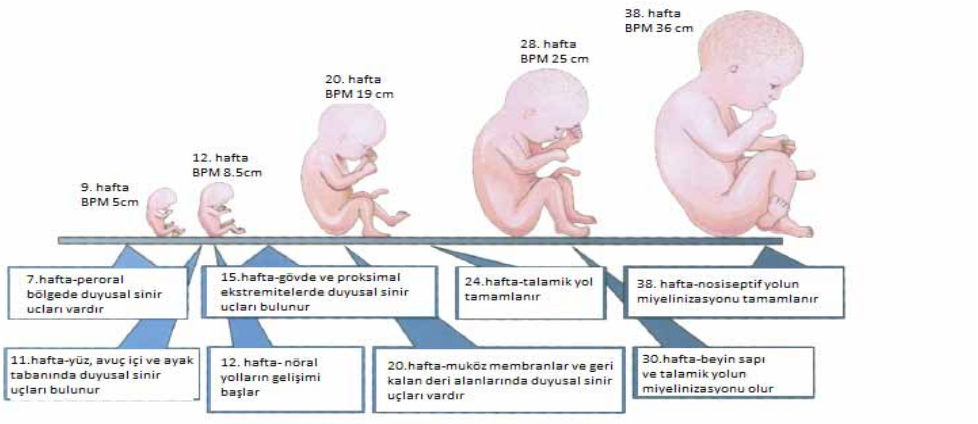
Ağrının iletiminde bir durak olarak bilinen omuriliğin bir durak olmadığı, ağrı modülasyonunda başlı başına ağrıyı engelleyen bir organ olarak çalıştığı gösterilmiştir (32). Patrick Wall ve Ronald Melzack 1965 yılında Kapı Kontrol (Gate Control) Teorisini açıklamış ve ağrı algılanmasının modülasyonunu sağladığını ileri sürmüşlerdir (42,43). Eksik yönleri bulunmasına karşın günümüzde halen

geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre deriden gelen uyaranlar spinal kord arka boynuzda uğradıkları yerde bazı engelleme ve kolaylaştırmalarla karşılaşırlar. Geniş çaplı liflerin ve mekano-reseptörlerin uyarılması ile kapı hücreleri aktive olur ve kapı kapanır. Kapının kapanmasıyla ağrılı uyaran üst merkezlere iletilemez. Örneğin ağrı bölgesini ovuşturma, başparmakla bastırma, sıcak ya da soğuk uygulama gibi cildi uyaran manevralar büyük çaplı lifleri aktive ederek ağrının iletimini engeller. Bu hücreler inhibe olduğunda ise kapı açık kalır ve ağrılı uyaran çıkan yollarla üst merkezlere doğru taşınır (42,44-47)

2.2.2.Fetusta Ağrı Yolaklarının Gelişimi

Günümüzde halen ağrı algısı ve üst merkezlerde işlenmesi ile ilgili birçok bilinmeyen mevcuttur. Fakat yenidoğanlarda ağrı iletimi için gerekli anatomik ve fonksiyonel yapıların erken embriyonik dönemden itibaren var olduğu ve ağrıyı hissettikleri kanıtlanmıştır (48).

Embriyoda duyusal sinir uçları ilk olarak 7. gestasyon haftası boyunca perioral bölgede gelişir (Şekil 2) (18,24). Tüm yüz, el parmakları ve ayak tabanına uzanan sinir uçları 11. gestasyon haftası boyunca, gövde ve proksimal ekstremitedekiler 15. gestasyon haftasında, müköz membranlar ve kalan cilt alanları ise 20. haftada gelişmektedir. Yirminci gestasyon haftasından sonra bir fetusta yetişkine kıyasla daha fazla ağrılı uyaran algılayan nosiseptif sinir ucu bulunmaktadır (25,26).

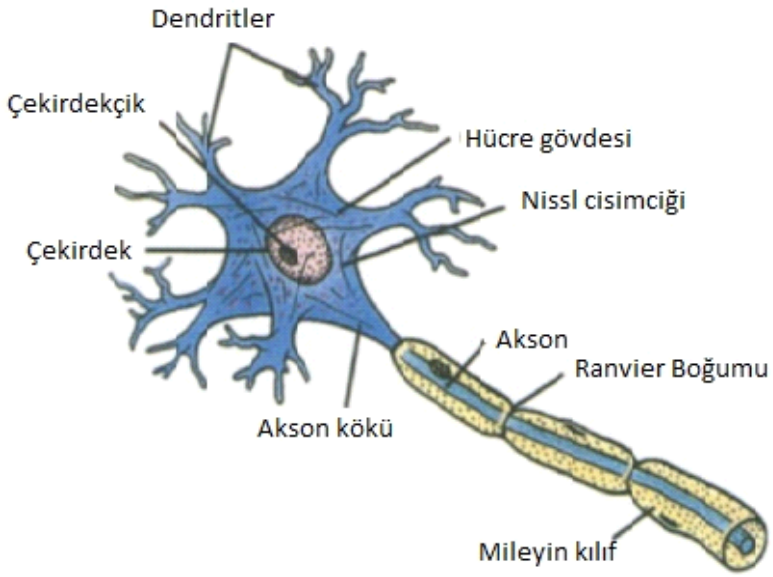


Şekil 2. Nosisepsiyonun fetal dönemdeki gelişim zamanı. (BPM: Baş-popo mesafesi) (Moore and Persaud. *Before We Are* Born. 5th Ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998:102)

Yaklaşık 12. gestasyon haftasında, periferik nosiseptif sinir uçlarını ve spinal arka boynuz hücrelerini birbirine bağlayan nöral yol oluşmaya başlar. Spinal arka boynuz hücrelerinden serebral kortekse uzanan yol ise 12. haftadan 20. haftaya kadar tamamlanır. Bu nedenle bu dönemde fetus ağrı hissinin veya kaynağının bilişsel farkındalığına sahip değildir. Fetus sadece ağrılı uyarana refleks olarak çekme hareketi yapabilir (19).

Spinal arka boynuz hücrelerini beyne bağlayan yolak (talamik yol) 24-26. gestasyon haftalarında tamamlanır (1, 49). Bu zamandan sonra kortikal ağrı algılanmakta ve fetus veya yenidoğan ağrının nereden geldiğini bilebilmekte, ondan uzaklaşabilmekte ve zararlı uyarana karşı reaksiyon verebilme yeteneklerine sahip olabilmektedir (29). Yaklaşık 24. gestasyon haftasından itibaren fetusta ağrı algısı ve yanıt verme yeteneği olmasına karşın, bu algı ve yanıtı erişkininkinden farklıdır ve olgunlaşması zaman alır.

Örneğin preterm bebeklerde ağrı erişkin veya term bebeklere göre miyelinsiz sinir lifleri ile daha yavaş iletilir. Miyelin nöronun aksonunu saran, fonksiyonu aksonu izole etmek ve uyarı iletiminin hızını artırmak olan lipid bir kılıftır (Şekil 3) (50). Periferik sinirler A (alt grupları; alfa, beta, gama, delta), B ve C olarak sınıflandırılmışlardır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifleri miyelinsizdir. Nosiseptörler, A-delta ve C liflerinin uçlarıdır ve nosiseptif bilgiyi omuriliğe taşırlar (34). Erişkinde kalın, miyelinli, hızlı ileti yapan A-delta lifleri, keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilen karakterde ağrı iletirler. İnce, miyelinsiz, yavaş ileti yapan C lifleri ise künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluştururlar (34). Yenidoğan bebeklerin ağrı iletimleri ağırlıklı olarak C lifleri aracılığı ile gerçekleşir (51). Beyin sapı ve talamik yolun miyelinizasyonu 30. gestasyon haftasında tamamlanırken nosiseptif sistem miyelinizasyonu tam olarak 37-38. haftada gelişir (51).



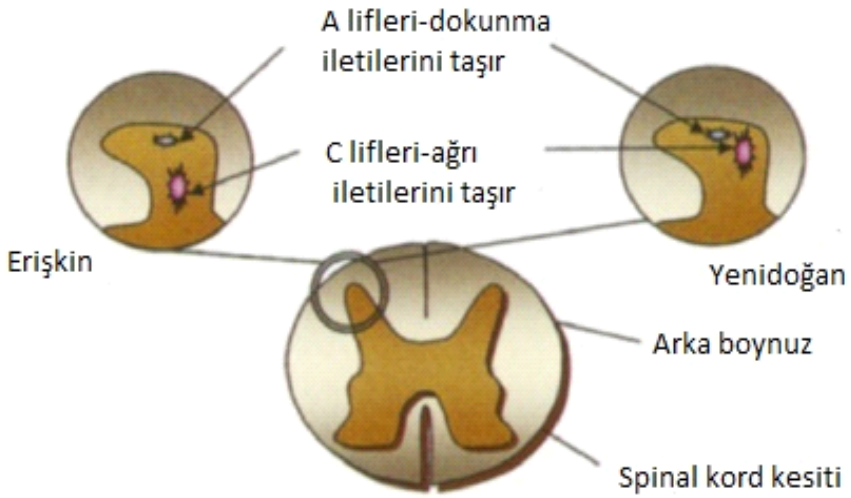
Şekil 3. Nöron ve aksonu saran miyelin kılıfı

Bebeklerdeki nöronlar arası mesafe erişkinlere göre kısadır. Ağrı uyarıları erişkinlere göre miyelinsiz sinir yolları ile daha yavaş iletilse de nöronlar arası mesafenin daha kısa olması nedeniyle hız faktörü dengelenmiş olur (52).

Yenidoğanlar, özellikle pretermler erişkinlerden farklı olarak ağrıyı hissetmelerinin yanısıra ağrılı uyaranlara aşırı duyarlılık ‘‘hiperaljezi’’ gösterebilirler (). Nosiseptif çıkan nöral yollar 24. gestasyon haftasında gelişse de, inhibitör inen nöral yolların gelişiminin postnatal dönemde gerçekleşmesi hiperaljeziye yol açar (21,36,53). Bunun yanı sıra pretermlerde daha belirgin olmakla beraber yenidoğan bebeklerde desendan inhibisyonu düzenleyen nörotransmiterlerin (norepinefrin, serotonin, endojen opioidler, GABA ve asetilkolin) eksikliği de abartılı veya uzamış ağrı yanıtı ile sonuçlanır (48,54).

Bebekler erişkinlerden farklı olarak dokunma duyusunu ağrı gibi algılayabilirler. Normal şartlar altında erişkinlerde uyarılar sinir yolu boyunca hareket etmektedir. Bebeklerde ise bir uyarının bir sinir yolundan atlayarak diğerine geçebildiği düşünülmektedir (Şekil 4)(25). Ağrı mesajlarını taşıyan spinal kordun arka boynuzundaki lifler bebeklerde dokunma duyusunu taşıyan liflerin çok yakınında yer aldığından dokunma uyarıları bu liflerden atlayıp bebek tarafından ağrı

gibi algılanabilir. Yenidoğan farelerde ağrı duyusu yolları sık sık veya devamlı olarak aktive edildiğinde bu durumun daha sık olduğu gösterilmiştir. Bebek büyüdükçe erişkin döneme gelindiğinde bu mesafe artar. Bu nedenle bazı bebekler bez ve giysilerin değişimi gibi bakımlarda, hatta nazikçe dokunmada bile ağrılı uyarandaki gibi çekme hareketi gösterip abartılı tepkiler verebilirler (55).



Şekil 4. Erişkin ve yenidoğan spinal kordunun arka boynuzları arasındaki farklar.

Bebeklerin ağrı eşikleri erişkinlere göre daha düşüktür. Prematürelerde daha da düşük olan ağrı eşiği gestasyonel yaş ile orantılı olarak artar (22,29). Tekrarlayan ağrılı uyaranların ilerleyen dönemlerde ağrı eşiğini azalttığı gösterilmiştir (56).

Yenidoğanlardaki ağrı erişkinlerden farklı olduğu gibi bireylerin kendi yaş grubu içinde de ağrı yanıtları farklılık gösterir (33). Yenidoğanda ağrı algısı ve yanıtı üzerine etkili olduğu düşünülen faktörler: genetik varyasyon, doğum şekli, cinsiyet, nörolojik matürasyondur.

Sonuç olarak tüm bu çalışmaların ışığı altında gelişim fizyolojisi yenidoğanların ve hatta fetusun ağrıyı algıladığı, tepki verdiği ve yorumladığına dair güçlü kanıtlara sahiptir. Bebeklerde ağrı üzerine etkili anatomik ve fonksiyonel yapıların gelişimi devam ettiğinden ağrı algısı erişkinden farklıdır.

2.2.3. Yenidoğanda Ağrı Yanıtına Bağlı Kısa Dönemde Gelişen Değişiklikler:

Normal fizyolojik koşullar altında ağrının rolü, organizmayı zararlı bir saldırıdan korumaktır. Ağrı doku hasarında uyarıcı olabileceği gibi, akut bir rahatsızlığın tanısının konulmasında veya tedavinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Bununla beraber ağrının çeşitli sistemik olumsuz etkileri de bilinmektedir. Ağrılı uyaran ile bazı fizyolojik, hormonal, metabolik ve davranışsal değişiklikler oluşmaktadır (2).

Ağrı stres etkisi ile otonom sinir sistemini aktive eder. Ağrılı uyaran yenidoğanda kalp atım hızı, kalp hızı değişkenliği, kan basıncı, solunum hızı, ortalama havayolu basıncı ve karbondioksit parsiyel basıncında artışa yol açar. Arteriyel oksijen satürasyonu ve cilt kan akımı ise azalır(18). Akut ağrı, intratorasik basıncı ve solunum hareketlerini artırır. Serebral kan akımındaki artışa paralel olarak intrakraniyal basınç da yükselir. Özellikle pretermlerde erken intraventriküler kanamaya yol açabilir (2,57) . Bunların dışında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucunda solukluk veya kızarıklık, terleme (özellikle palmar terleme) pupillerde dilatasyon da meydana gelebilir. Ağrı kas tonusunda artışa yol açabilir (38,57,58).

Ağrıya karşı gelişen endokrinolojik cevap ağrı uyarısının ilgili merkeze ulaşmasıyla başlar (2,33,59). Ağrıya yanıt olarak salgılanan katekolamin (epinefrin, norepinefrin), glukagon ve steroidler karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında değişiklikler ve metabolik yanıtın tetiklenmesine yol açar. Tekrarlayan ve devam eden ağrı uzamış hiperglisemiye, serum laktat, piruvat, keton ve esterifiye olmamış yağ asidi düzeylerinde yükselmeye, protein yıkımında artmaya yol açar (2,33,54). Ağrının bahsi geçen bu katabolik etkisi, yetişkinlere göre metabolizması daha hızlı, buna karşın depoları daha düşük olan yenidoğanlarda daha fazla zarar verebilir.

Ağrı kısa dönemde bazı davranışsal değişikliklere de yol açabilir. Bunlar ağlama, yüz ifadesi ve vücut hareketleri olarak üç kategoride toplanırlar (33). İşlemsel ağrıya yanıt olarak ağlamanın, cinsiyet, uyku-uyanıklık durumu, hastalık ve postnatal yaş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda term veya terme yakın, sağlıklı ve uyanık bebeklerin prematüre, uykulu ve hasta bebeklerden daha fazla ağladıkları saptanmıştır (4). Davranışsal değişikliklerin önemli bir

bölümünü yüz ifadesindeki değişiklikler oluşturmaktadır. Ağrılı uyaranı takiben yenidoğanların gözlerinin kısılması, kaşlarının belirginleşmesi, burun deliklerinin genişlemesi ve belirginleşmesi, ağız şeklinin değişmesi ve dilin gerginleşmesi yüz ifadesinde görülen değişikliklerdir (60,61). Ayrıca bebeklerde ağrılı uyaran sonrası kollar ve bacaklarda fleksiyon ve ekstansiyon gibi kaba motor hareketler artmaktadır (61,62).

2.2.4. Yenidoğanda Ağrı Yanıtına Bağlı Uzun Dönemde Gelişen Değişiklikler ve Tekrarlayan Ağrının Etkileri:

Ağrı özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebekler için önemli bir stres kaynağıdır. Hergün tanı ve tedavi amaçlı çok sayıda ağrılı girişim yapılmakta ve birçoğu için ağrıyı önlemeye yönelik herhangi bir tedavi uygulanmamaktadır (63). Ağrılı işlemlerin 'Savaş veya kaç' yanıtını tetiklemesiyle sempatik sinir sistemi aktive olmakta ve birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Yenidoğanlarda özellikle prematüre bebeklerde tekrarlayan ağrılı invaziv işlemlerin intrakranyal basınç değişiklikerine yol açarak erken dönemde intraventriküler kanama (İVK), uzun dönemde ise periventriküler lökomalazi (PVL) gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (2).

Ağrılı uyaran fizyolojik değişimlerin yanı sıra katabolik hormonlarda (2) glukokortikoidler) artışa yol açar. Tekrarlayan veya devam eden ağrıda bu artışa bağlı olumsuz etkiler daha fazla gelişebilmektedir. Hücre bölünmesini ve gelişimini, protein sentezini ve nöronal miyelinizasyonu inhibe ederler; bu nedenle uzun dönemde yenidoğanın tüm yapılarının özellikle de sinir sisteminin gelişimi olumsuz etkileyebilirler (65).

Hayvan çalışmaları erken dönemde yaşanan ağrı ve stres ile beyin gelişimi ve sonraki davranış bozuklukları arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (48).Yenidoğan bir fare ile 24. gestasyon haftasındaki prematürenin nörolojik olgunlukları ve ağrı yolları benzerlik gösterdiğinden bu ilişkinin yenidoğanlarda da olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada neonatal farelerin periferik doku hasarının sinir yollarındaki yapısal değişiklikler ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

Bir çalışmada farelerin ekstremiteleri irritan bir madde uygulanarak hasara uğratılmış daha sonra sinirleri ve beyinleri incelenmiştir (66). Hasar tarafında spinal korddaki sinir hücrelerinin tepkisi ve sayısının arttığı, o ekstremitede çekme yanıtının azaldığı saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise, yenidoğan farelere yedi günlük oluncaya dek günde dört kez iğne batırılarak ağrılı uyaran verilmiş, bu farelerin 16. ve 22. günlerde değerlendirilen ağrı eşiklerinin anlamlı ölçüde düştüğü bulunmuştur. Ayrıca erişkin dönemde bu farelerde daha fazla alkole eğilim ve artmış anksiyete gözlenmiştir (37,67,68).

Hayvan çalışmalarının yanı sıra bebeklik döneminde karşılaşılan ağrının uzun dönemdeki etkileri de araştırılmıştır. Sünnet edilmiş erkek bebeklerde sünnet edilmemiş bebeklere göre 4 ve 6. ay aşıları yapılırken ağrı yanıtının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak, aynı araştırmacılar prospektif bir çalışmada minör analjezik (topikal anestetik krem) verilerek sünnet edilen bebekleri; analjezik verilmeden (plasebo) sünnet edilenler ve sünnet edilmeyen bebekler ile karşılaştırmışlardır. Dördüncü ayda aşılama sırasındaki ağrı yanıtları değerlendirildiğinde, anestetik almayanların, alanlara göre daha yüksek ağrı yanıtı gösterdiği, anestetik alanların da sünnet edilmeyenlere göre daha yüksek ağrı yanıtı gösterdiğini saptamışlardır (70).

Yine Taddio ve arkadaşları, beş kez ve üzerinde tekrarlayan ağrılı uyaran alan diyabetik anne bebeklerinde ağrı yanıtının arttığını göstermişlerdir (7). Bir diğer çalışmada tekrarlayan ağrılı uyaran alan bebeklerin, almayan bebeklere göre, sonraki kan alma işlemi sırasında daha yüksek PIPP (Premature Infant Pain Profile) ve VAS (Visual Analog Scale) skorları aldığını bildirmişlerdir (8).

Ozawa ve arkadaşları daha önce ağrıyla karşılaşan bebekler ile ağrı deneyimi yaşamamış bebekleri karşılaştırdıklarında, ağrı skorları, fizyolojik parametreler ve serebral oksijenizasyon değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ancak bu çalışmada ağrı deneyiminin sayısı ve niteliği ilgili bir veri sunulmamıştır (9). Önceki çalışmalardan farklı olarak, ağrı yanıtında fark bulunmaması, ağrıya maruz kalan gruptaki bebeklerin, arada fark oluşturacak sıklıkta ağrılı uyaran ile karşılaşmamış olmalarına bağlanabilir.

Tekrarlayan ağrının, ağrı skorlarını artırmak dışında da istenmeyen etkileri mevcuttur. Fetusta dakikada onbinlerce yeni beyin hücresi üretilmektedir. Kortikal nöronların sayısı 17 ve 28. gestasyon haftası arasında 10 katına çıkmakta, 28 ve 32 hafta arası tepe yapmakta ve 40. haftaya kadar bu hızlı artış sürmektedir(71). Bu hücreler beyinde spesifik bölgelere göç edecek şekilde programlanmıştır. Gereksiz hücreler apopitoza uğrar ve nöronlar arasında sinapslar oluşur. Beyinde bu tür gelişimler devam ederken, bir nöronal yolağın aşırı uyarılması başka bir yolağın az uyaran almasına ve az gelişmesine neden olabilir (68). Örneğin, bebeğin tekrarlayan ağrılı uyaran alması, ağrı dışındaki iletileri taşıyan yollarda (dokunma gibi) yetersizliğe yol açabilir.

Erken dönemde tekrarlayan ağrıya maruz kalmak plastisiteyi ve beyin gelişimini etkileyebilir ve erişkin dönemde devam eden nörolojik ve psikolojik problemlere neden olabilir (72-74). Yenidoğanın her deneyimi, plastisite olarak bilinen beyin gelişimini değiştirme potansiyeline sahiptir (75). Plastisite 'şekillendirilebilme' yeteneğidir. Yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş bebeklerin beyninde, orada yaşadığı deneyimlerden sonra, hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler görülmektedir (36,37). Benzer değişimler aynı deneyimi yaşayan yetişkinlerde gözlenmez. Bu durum muhtemelen gelişimini tamamlamış erişkin beyninin ileti yollarını değiştirebilme yeteneğini kaybetmesinden kaynaklanmaktadır. Perinatal beyin plastisitesi yararlı olabileceği gibi bazen bebek için zararlı olur. Olumlu tarafı, fetus ve infant beyninin yeniden şekillenirken nöronların rejenere olmasına olanak sağlamasıdır. Diğer taraftan erken dönemde yaşanan istenmeyen deneyimler ise (tekrarlayan ağrılı uyaran gibi) anormal gelişim ve davranışlara neden olabilir (73). Yapılan bir çalışmada 1977 ve 1979 yılları arasında doğan preterm, çok düşük doğum ağırlıklı 242 bebek ile 233 term, sağlıklı bebek karşılaştırılmıştır. Prematüre bebeklerde daha düşük oranda ortalama IQ ve daha düşük akademik başarı saptanmıştır (76).

Yine, okul çağındaki çocuklardan prematüre doğanlarda, termde doğanlara göre, kognitif bozukluklar, öğrenme bozuklukları, motor defisitler, davranış problemleri, dikkat eksiklikleri, azalmış sosyal kontrol gibi patolojilere daha sık rastlanmaktadır (77,78). Bahsi geçen nörolojik sonuçlarda bebeğin doğumdaki

gestasyon haftası, geçirdiği hastalıkların ciddiyetinin yanı sıra bebeğin yoğun bakımdaki yatışı sırasında karşılaştığı tekrarlayan ağrılı uyaranların ve stresin de rolü olduğu düşünülmektedir (79,80).

Yenidoğanlarda ağrının istenmeyen sonuçlarının olduğu açıktır. Özellikle yoğun bakımlarda major stres kaynağı olan ve beyin gelişimini etkilediği düşünülen tekrarlayan ağrılı uyaranların etkisi ile ilgili birçok bilinmeyen mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olduğu ve farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

2.2.5. Yenidoğanlarda Ağrının Değerlendirilmesi

Bebeklerde pek çok istenmeyen etkisi bulunan ağrıyı tedavi etmekteki temel problem, ağrı tanısının koyulması ve niteliğinin belirlenmesindeki zorluklardır. Yenidoğanlarda ağrının sözel ifadesinin olmaması, bilim adamlarını uygun tanılama araçlarını araştırmaya yöneltmiştir. Yenidoğanlarda ağrının şiddetini ölçmeye ve değerlendirmeye yönelik çalışmalar sürmekte, bu ölçümlerin geçerlilik ve güvenirliğini araştıran çalışmalar artmaktadır (46).

AHCPR (Agency for Healt Care Policy and Reseach)'e göre yenidoğanda ağrı değerlendirilirken, güvenilir ve geçerli ölçme yöntemleri kullanılmalı, değerlendirmeler düzenli aralıklarla yapılmalı, davranışsal ve fizyolojik belirtileri içeren çok boyutlu değerlendirme yapılmalıdır (81).

Yenidoğanlarda ağrıyı ölçmek için geliştirilen ölçekler genellikle fizyolojik parametrelerdeki değişimleri, davranışsal yanıtları ve stres hormonlarının salınımını temel almaktadır (82). Yenidoğanın ağrıya verdiği yanıtta ağrıyla karşılaşma süresi de önemli bir faktördür. Kısa süre ağrı ile karşılaşıldığında davranışsal ve fizyolojik değişkenler, saatler ve günler süren ağrı durumlarında ise hormon düzeyleri ve metobolik parametreler daha yararlı olabilmektedir (83,84).

2.2.5.1. Fizyolojik Değişkenler;

Ağrı stres etkisi ile otonom sinir sistemini ve kompansatuar mekanizmaları aktive eder. Akut girişimsel ağrının değerlendirilmesinde kullanılan fizyolojik değişkenler arasında kalp atım hızı, oksijen satürasyonu, kısmi arteryel oksijen

basıncı, kan basıncı, intrakranyal basınç, solunum hızı, ortalama havayolu basıncı, serebral oksijenizasyon, avuç içlerinde ve ayak tabanında terleme sayılabilir (18,58,83). Bu parametreler, nazofaringeal ve endotrakeal aspirasyon, topuktan kan alma, perkütan kateter yerleştirilmesi, arteryel ve venöz girişimler ve lumbar ponksiyon gibi girişimler sırasında, yenidoğan bebeklerin ağrı yanıtlarını değerlendirmede faydalı bulunmuşlardır (83,84).

Kalp tepe atımı ve oksijen satürasyonu hasta başında nabız oksimetresi ile kolaylıkla ölçülebildiklerinden ağrının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ağrılı uyaran sonrası kalp tepe atımında artış saptanması, analjezi kullanıldığında kalp tepe atımında değişikliklerin daha az olması ve ağrılı-ağrısız uyaranlara cevabın farklı olması, kalp tepe atımının ağrının ölçülmesinde fizyolojik bir değişken olarak kullanılmasının doğru olacağını düşündürmektedir (57). Ağrı çalışmalarında kalp atımındaki artış miktarının ağrının yoğunluğu ile paralelel olduğu ileri sürülmüş ve ağrının göstergesi olarak kabul edilmiştir (85).

Sünnet ve diğer cerrahi girişimler sırasında yenidoğan bebeklerin transkutanöz oksijen satürasyonlarında oldukça ciddi düşüşler yaşanmaktadır. Lokal anestetik ve opioid kullanımı ile bu düşüşlerin engellenebildiği gösterilmiştir (1,86-88). Bu nedenlerle oksijen satürasyonu da ağrı yanıtını değerlendirmede kullanılan başka bir parametredir.

Vital bulgulardaki değişiklikler ağrıya spesifik olmadığından, tek başına kullanılmaları ağrıyı değerlendirmede yeterli değildir. Davranışsal değişkenler ve ağrı skoru gibi diğer ölçekler ile kombine edilerek kullanılmalıdır. Vital bulgularda gözlenen değişiklikler akut ağrı yanıtını değerlendirmede faydalı bulunsa da, bu değişikliklerin uzun süreli ağrıda sürdürülemediği unutulmamalıdır (33).

2.2.5.2. Serebral Oksijenizasyonun NIRS (Near- Infrared Spektroskopi) ile Ölçümü

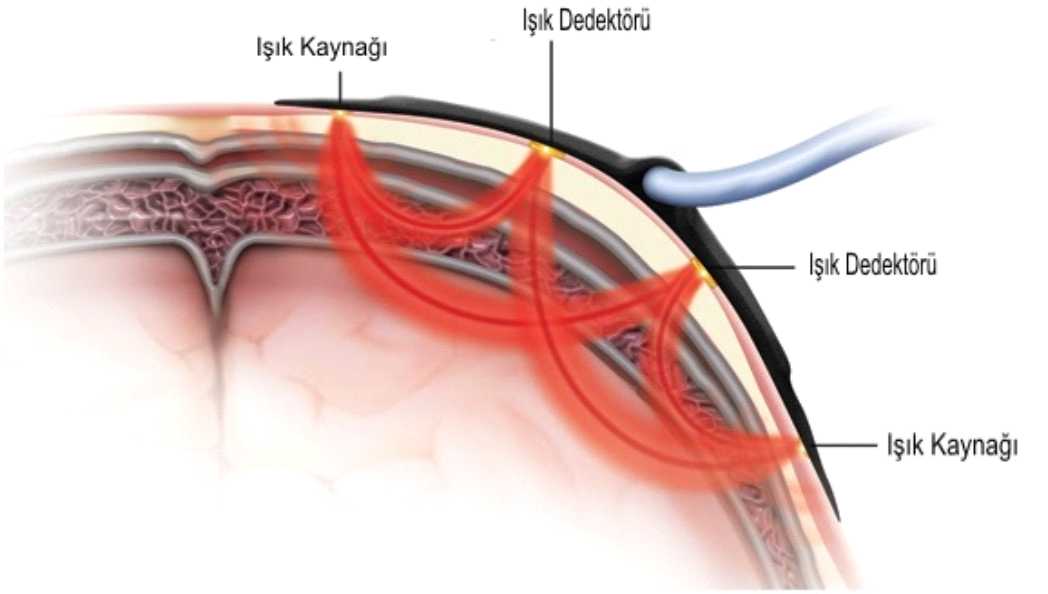
NIRS doku tarafından absorbe edilen ışığı ölçme yolu ile beynin oksijenizasyonunu hesaplayan ve teknik olarak nabız oksimetresi ile benzer özellikleri olan bir cihazdır. Serebral oksijenasyonun monitorizasyonu için NIRS kullanımı ilk defa 1977 yılında Jobsis tarafından ortaya atılmıştır (89) (Şekil 5).

Yenidoğanlara uygulanması ise ilk kez 1985'te Brazy ve arkadaşları tarafından olmuştur (90).



Şekil 5. Serebral Oksimetre Cihazının Genel Görünümü

NIRS ışığın bir noktada yayıldığı ve biyolojik doku gibi bir ortamdan geçtikten sonra ikinci bir noktada bir dedektör tarafından algılandığı bir sistemle çalışmaktadır (91)(Şekil 6). Somasensör vasıtasıyla diyot, kızılötesine yakın ışık saçar. Zararsız kızılötesine yakın ışık hastanın alnından kafatasını ve saçlı derisini geçer. Biyolojik dokunun ışığı 700-1000 dalga boyu spekturumunda absorbe etme özelliğinden dolayı saçılan ışığın bir kısmı dokuda kalırken, bir kısmı ilerleyip sensör detektörüne ulaşmaktadır. Dokudaki bu absorbe etme özelliğini veren esas yapı hemoglobin içinde yer alan 'kromofor'dur. İlerleyen ışık fotodedektör tarafından algılanır. Işık kaynağından farklı mesafedeki dedektörler ile farklı penetrasyon derinlikleri ölçülür. Birden fazla sayıda ölçümün yapılmasının nedeni ekstrakraniyal dokuların neden olabileceği sapmaları en aza indirgemektir. Sinyal dönüşleri sensörlerin altındaki beyin korteksindeki kanın oksijenizasyonunu tespit etmek için alınır, incelenir ve bu sayısal bilgi olarak cihazın ekranında görüntülenir (89-91).



Şekil 6. NIRS sensörünün ışık kaynakları ve dedektörleri

NIRS bize mutlak bir bölgesel doku oksijen satürasyonu değeri sunmaktadır. Piyasada NIRS sistemini kullanan farklı cihazlar bulunmaktadır. Beyne ait oksijen satürasyonu cihazın özelliklerine göre '*serebral doku oksijenizasyon indeksi' (TOI=tissue oxygenation index)* veya *'rejyonel serebral oksijen satürasyonu' (rScO2= regional cerebral oxygen saturation)* gibi farklı şekillerde ifade edilmektedir. Bazı cihazlarda ilerleyen ışık 30 mm uzaklıkta bulunan yüzeyel doku fotodedektörü ve 40 mm uzaklıkta bulunan derin doku fotodedektörü olmak üzere iki tane fotodedektör tarafından algılanırken (rScO2'yi verir), bazılarında birbirine çok yakın mesafedeki üç adet fotodedektör tarafından ışık algılanır (TOI'yi verir). Cihazlar farklı kızılötesine yakın ışık kaynakları (laser, LED) , fotodedektör, hesaplama formülleri kullansa da hepsinin alışma prensibi benzerdir (92*94)

NIRS' la ölçülen TOI veya rScO2 değerlerinin her ikisi de yaklaşık olarak %70-80 oranında venöz, %20-25 arteriyel, %5 kapiller kana ait beyindeki oksijen satürasyon değerlerini yansıtmaktadır. Bu nedenle serebral doku kan oksijen satürasyonu değerleri genellikle arteriyel oksijen satürasyonu değerlerinden veya nabız oksimetre SaO2 değerlerinden düşük ve beyin venöz oksijen satürasyonu (Örneğin sefal kateter, internal jugular ven oksijen satürasyonu) değerlerinden yüksektir (97,98).

NIRS ile ölçülen değer kan oksijen saturasyonu ve serebral oksijen arz ve talebi arasındaki dengeyi göstermektedir (99). Bilateral yerleştirilen sensörler ile beynin her iki yarım küresinde ölçülen satürasyon değerlerinin sağlıklı deneklerde benzer çıktığı gösterilmiştir(103). Yenidoğanlardaki serebral oksijenizasyonun normal değerleri %55-85 arasında değişmektedir (103). Beyin oksijenizasyon değerinin %55'in altında olması serebral hipoksi, %92'nin üzerinde olması ise serebral hiperoksi olarak tanımlanmaktadır.

Beyindeki oksijenizasyona ait kullanılan bir başka parametre *'fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu'* (FTOE=fractional tissue oxygen extraction) dur. Nabız oksimetresi ile ölçülen arteryel oksijen satürasyonu (SaO2) ve NIRS ile ölçülen beyin oksijen satürasyonu (rScO2) değerleri kullanılarak;

$$FTOE = (SaO2 - rScO2) / SaO2$$

formülü ile hesaplanır. Vücuttaki oksijenin ne kadarının beyin tarafından kullanıldığını göstermektedir. Beyne ait oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengeyi değerlendirmede değerli bulunmuştur. Beyin aktivitesinin arttığı durumlarda artan metabolizmaya bağlı yükselmesi beklenir (104,105).

NIRS tekniğinin çok sayıda avantajları vardır. Nabız oksimetriden farklı olarak pulsatil akım gerekmez ve bu nedenle aygıt kardiyopulmoner arrest ve diğer pulsatil olmayan durumlarda da çalışır (106). NIRS serebral dokunun oksijen satürasyonunun devamlı ve eş zamanlı olarak monitörizasyonunu mümkün kılar. Güvenlidir, çok sayıda deneysel ve pratik durumlara adapte edilebilir. Taşınabilir ve elektrofizyolojik, nöromagnetik görüntüleme metodları gibi diğer tekniklerle kombine edilebilir. Yenidoğan bebeklerde ve süt çocuklarında kullanilabilir (107). Yenidoğanlarda cilt, ciltaltı yağ dokusu, kemik ince olduğundan bu dokulara ait sapmalar azdır.

En önemli dezavantajı ise, derin beyin dokularını değerlendirememesi, sade korteksi değerlendirmesidir. Yüzeyel alandan ölçüm yaptığından cilt hasarı veya ödeminin bulunduğu durumlarda kullanımı kısıtlıdır (89).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde; asfiktik doğan bebeklerde, gestasyon hahfası 32 haftanın altında olan pretermlerde, konjentital kalp hastalığı olanlarda ve genel durumu kötü olan (sepsis, metabolik hastalık, İVK) tüm bebeklerde serebral

oksijenizasyonun izlenmesi önem taşımaktadır. Serebral doku dışında diğer organların oksijenizasyonunun da değerlendirilmesi için kullanılabilir (böbrek, intestinal sistem gibi) (89).

Bunların dışında günümüzde ağrının değerlendirilmesinde objektif bir yöntem olarak kullanılmaktadır(95,97). Ağrıyı ifade edemeseler de, prematüre bebeklerin dahi ağrılı uyarana beyindeki duyusal alanların en üst seviyesinde yanıt verdikleri gösterilmiştir (95,96). Yapılan çalışmalarda taktil ve ağrılı uyaranın kortikal aktivasyon üzerindeki yanıtları değerlendirilmiştir. NIRS probları duyusal alan olan frontal korteksin her iki tarafına ve oksipital kortekse yerleştirilmiştir. (Şekil 7) Uyaran sonucunda frontal kortekste, kontralateralde daha fazla olmak üzere, artmış kan akımı saptanırken; oksipital kortekste akım değişmemiştir. Yapılan bu ve benzeri çalışmalarda ağrı ile beyin kan akımı artışı gösterilmiştir(95-97).



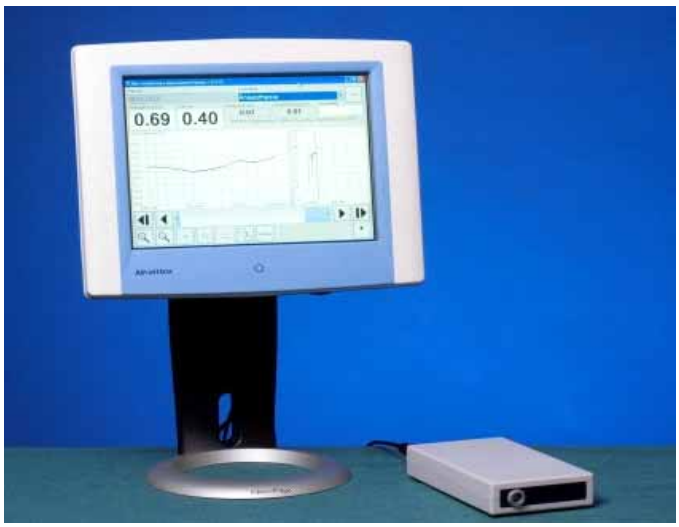
Şekil 7 : Serebral oksimetre sensörlerinin frontal bölgeye yerleştirilmesi

Tekrarlayan ağrılı uyaranların bebeğin beyin dolaşımı ve oksijenizasyon üzerindeki etkisi açık değildir. Ozawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce ağrı deneyimi olan ve olmayan bebekler karşılaştırılmıştır. Öncesinde ağrıya maruz kalan bebekler ile kontrol grubu arasında ağrı skorları, fizyolojik parametreler, rScO2 değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ancak ağrı skorunun yüz bulgularını ayrı değerlendirdiklerinde daha önce ağrıyla karşılaşan bebeklerde anlamlı farklılık bulmuşlardır (9). Çalışmanın eksik yönü ağrı deneyimi olan

bebeklerin kaç kez ağrılı uyaran aldığına dair verilerin ve türünün eksik belirtilmiş olmasıdır. Tekrarlayan ağrı deneyiminin serebral oksijenizasyon üzerine etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğu literatürde vurgulanmaktadır.

2.2.5.3. Deri İletkenliği Aktivitesinin Stres Dedektörü ile Ölçümü

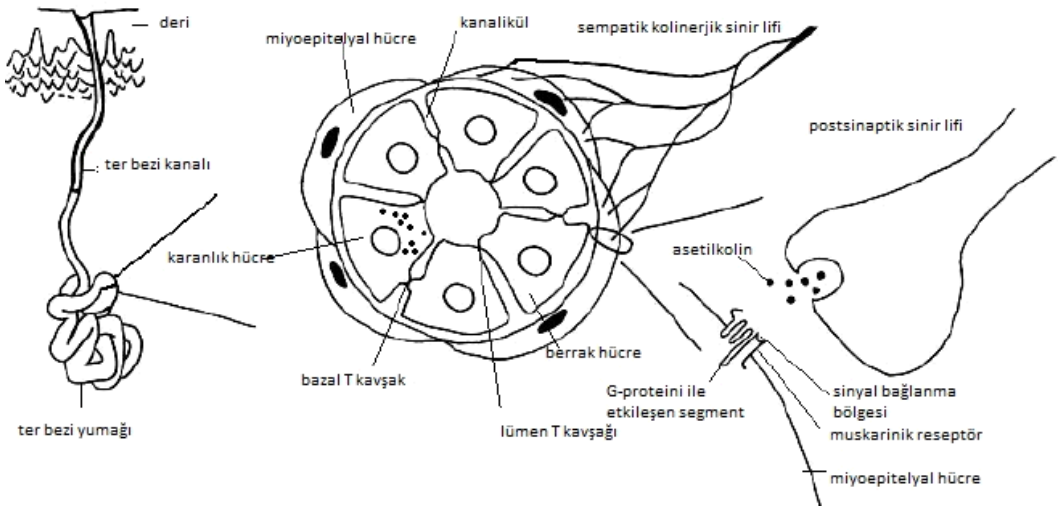
Günümüzde yenidoğanlarda ağrıyı değerlendirmek için kullanılan objektif yöntemlerden biri deri iletkenliği aktivitesidir. Ağrının neden olduğu stres sonucunda otonom sinir sistemi aktivasyonunun yol açtığı terlemenin, derinin iletkenliğini artırma esasına dayanarak çalışan bir cihazdır. Erişkinlerde 19. yüzyıldan beri stres ve ağrı araştırmaları için kullanılmaktadır (12). Elektrodermal aktivite ya da cilt iletkenliği yanıtı olarak bilinen yöntem 'yalan makinesi' olarak da bilinen alet ile aynı prensiple çalışmaktadır (108-110)(Şekil 8).



Şekil 8. Stres Dedektörünün Genel Görünümü

Terleme, termoregülasyon için organizmanın ısı kaybını sağlayan fizyolojik sürecin bir parçasıdır; termoregülasyonun kontrolü dışında cildin nemliliği ve sıvı-elektrolit dengesinin korunmasına yardımcıdır (111,112). Bunların yanı sıra stres gibi emosyonel durumlarda ter bezlerinin aktive olduğu bilinmektedir. Ter bezleri sempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sempatik sinir liflerinin uyarılması ile asetilkolin salgılanır ve muskarinik reseptörler uyarılarak aktive olur (Şekil 9)(112). Vücutta iki tip ter bezi vardır; bunlar ekrin ve apokrin ter bezleridir. El içi ve ayak

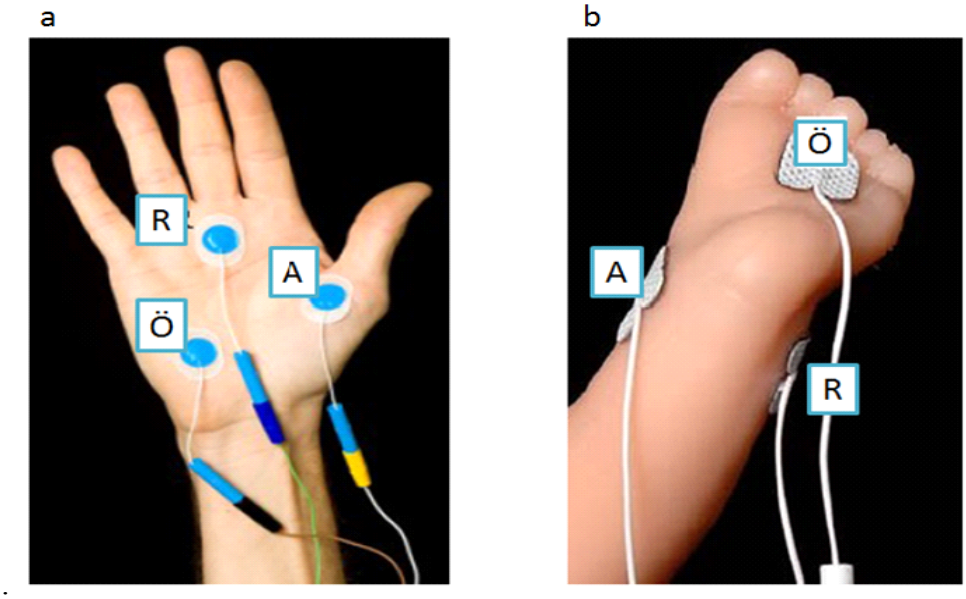
tabanında en çok ekrin ter bezleri; koltuk altı, meme başı ve genital bölgede ise en çok apokrin ter bezleri bulunur. Termal uyaranlara bağlı terlemede her iki tip bez de aktive olmasına karşın koltuk altı, genital ve anal bölgede bulunan ve kıl köklerine açılan ter bezlerinin aktivasyonu ön plandadır. Stres gibi emosyonel uyaranlarda ise el, ayak tabanları ve aksilladaki ekrin ter bezleri ağırlıklı olarak cevap verir (112-113). Uzun yıllar iki aylıktan küçük bebeklerde palmar ve plantar terlemenin olmadığına inanılmıştır. Günümüzde periferik sempatik sinirlerin ter bezlerini 18. gestasyon haftasından sonra inerve ettiği, 28. gestasyon haftasından sonra ise ter bezlerinin önemli ölçüde geliştiği bilinmektedir (114). Harpin ve Rutter 37. gestasyon haftasındaki bebeklerde topuk delme işlemini takiben palmar terlemeyi göstermişlerdir (115). Streste daha ön planda yer alması ve cevap eşiğinin daha yüksek olması nedeniyle deri iletkenliği aktivitesi araştırmalarında el ve ayak bölgeleri kullanılmaktadır (108,110)(Şekil9).



Şekil 9. Stres dedektörünün değerlendirdiği fizyolojik süreç

Stres dedektörü olarak da bilinen cihazın elektrodları avuç içine veya ayak tabanına yerleştirilir. Elektrodlar ölçüm kolaylığı nedeniyle erişkinlerde avuç içine yerleştirilirken, küçük çocuklarda ve bebeklerde el parmaklarının fleksiyonunun engellenememesi ve yüzey alanı darlığı nedeniyle ayak tabanı tercih edilmektedir. Cihaza ait üç elektrod bulunmaktadır: 1- akım elektrodu, 2- ölçücü elektrod, 3-

referans elektrodu (Şekil 10). Strese bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonuyla ayak tabanındaki ve avuç içindeki ter bezleri aktive olur; nemli cildin iletkenliği artar ve akım elektrodundan verilen elektrik akımının ölçücü elektrodun altından geçer. Cilt kuru olduğunda ise direnç artar ve iletkenlik düşer. İletkenlik için kullanılan birim, direncin karşılığı olan 'siemens' tir. Cihaz mikrosiemens düzeyinde iletkenlikteki çok küçük değişimleri ölçer. İletkenlik değerlendirilirken 88 Hertz 50 milivoltluk elektirik akımı ölçülmektedir(116,117). Bu düşük frekanstaki elektirik iletkenliği cihazın elekrodlarının kutuplaşması için yeterlidir ve cildin stratum korneum tabakasındaki ter bezlerinin dolmasıyla oluşan iyonik iletkenliği yansıtabilmektedir. Bu akım cildin katmanlarına zarar vermeyecek kadar düşüktür. Terleme sonucu oluşan iletkenlikteki bu değişiklik, kısa dönemde dalgalanmalar halinde oluşur. Oluşan dalgalanmadaki pik sayısı, ortalama pik amplitüdü ve bazal düzeyi stres dedektörünün yazılım programı ile hesaplanır ve cihaza ait monitöre yansıtılır. Terlemeye bağlı 'galvanik cilt cevabı' olarak adlandırılan cilt iletkenliğinin bu üç değişkeninin (dalgalanmadaki pik sayısı, ortalama pik amplitüdü ve bazal düzeyi) ağrıyı yansıttığı gösterilmiştir (108). 2001 den itibaren kullanılan cihaz (Medstorm) ve onun yazılım programı, 29. gestasyon haftasında büyük preterm ve term bebeklerde iletkenlikteki küçük dalgalanmaları kaydedebilmektedir (108).



Şekil 10. Stres dedektörünün elektrodlarının erişkin (a) ve bebeklerde (b) yerleşimi. A: Akım elektrodu, Ö: Ölçücü elektrod, R: Referans elektrodu.

Stres dedektörünün kullanımı kolaydır. Ağrının değerlendirilmesinde sözel ifade yeteneği olmayan yenidoğanlar, Alzheimer veya demans gibi hastalığı olan yaşlı hastaların yanısıra operasyonda veya mekanik ventilatörde genel anestezi altındaki davranışsal yanıtı olmayan hastalarda da umut verici olmuştur(118). Asetilkolinin uyardığı muskarinik reseptörlere bağlı olduğu için, nöromuskuler-bloker ve beta-bloker gibi ilaçlardan, ortam ısısından ve kan akımındaki değişikliklerden etkilenmediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (118).

Kalp pili olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Elektrodların yerleştirileceği alanlarda cilt hasarı olan hastalarda kullanımı da önerilmemektedir.

Yenidoğanlardaki ağrının değerlendirilmesinde kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. İlk olarak 2000 de Storm H ve arkadaşları bebekleri uykuda ve ağlarken değerlendirmiş, 29. gestasyon haftasından itibaren cilt iletkenliğinin davranışsal durumla uyumlu olduğunu göstermişlerdir (108). Takip eden yıllarda birçok çalışma yapılmış, topuk delme işlemi gibi ağrılı uyaran sonrası cilt iletkenliğinin arttığını göstermişlerdir (109,110). Cihazın iletkenlikle ilgili değişkenlerinden bebeklerde en çok dalgalanmadaki pik sayısının değerli olduğu ileri sürülmüştür (108). Cihazın ekranına 'pik/saniye' cinsinden yansıyan bu değere göre ekranın rengi değişmektedir. Renklerin karşılığı olan davranışsal durum Tablo 2' de gösterilmiştir.

Literatürde tekrarlayan ağrı ile ilgili herhangi bir çalışmada kullanımı bulunmamaktadır.

Tablo 2: Stres dedektörü ölçümlerinin değerlendirilmesi

BEYAZ: 0,00- 0,07 pik/ sn	Bebek sakin
AÇIK SARI: 0,14 pik/ sn	Bebek sakin ve hareketli
SARI:0,21- 0,27 pik/ sn	Bebek aktif, ağrı eşiğine ulaşmış- rahatsız- gözlemleyin
TURUNCU: 0,33 pik/ sn	Bebek büyük olasılıkla ağrı yaşıyor- rahatsız- durum değerlendirin
KIRMIZI: 0,40 pik/ sn ve üzeri	Bebeğin ağrısı, rahatsızlığı var

2.2.5.4. Davranışsal Değişkenleri Değerlendiren Ölçekler

Yenidoğanda ağrı yanıtını değerlendirmede davranışsal değişkenlerden sıklıkla yararlanılmaktadır. Ağlama, yüz ifadesi ve vücut hareketleri olarak gruplandırılabilen davranışsal değişkenler, term ve preterm bebeklerde ağrı yanıtının bir kısmını oluşturmaktadır (33).

Bebeklerin iletişim kurmak için kullandığı en önemli yöntem ağlamadır (119). Ağrılı uyaran sonrasında başlayan ağlamanın süresinin, ağrı yanıtının değerlendirilmesinde değerli bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar vardır (119,120). Ağlama değerlendirilirken yüz ifadesi de göz önünde bulundurulmalı, sesli ağlamanın yanında sessiz ağlama süresi de ölçülmelidir (119).

Davranışsal parametreler arasında en geniş kapsamlı çalışılmış olanı yüz ifadesindeki değişikliklerdir (33). Ağrılı uyaranı takiben oluşan gözlerin kısılmasının, kaşların belirginleşmesinin ve nazolabial oluğun derinleşmesinin en duyarlı, dilin gerginleşmesinin ve ağzın vertikal açılmasının ise en özgül göstergeler olduğu bildirilmiştir (60). Literatürde yüz ifadesindeki değişiklikler kullanılarak oluşturulmuş 'Yenidoğan yüz ifadesi kodlama sistemi' (NFSC: Neonatal Facing Coding System) ve 'Prematüre Bebek Ağrı Profili' (PIPP: Premature Infant Pain Profile) gibi kodlama sistemleri ile ağrının şiddeti derecelendirilmeye çalışılmıştır (119).

Bebeklerdeki ağrıyı ölçmede kullanılan diğer davranışsal değişkenler ise vücut hareketleridir. Ağrı ile gövdede germe, dönme, bükülme, kıvrılma; kollar, bacaklar ve başta ise ekstansiyon ve fleksiyon gibi hareketler gözlenir. 'Yenidoğan Vücut Hareketleri Kodlama Sistemi' ile kaba motor yanıtlar değerlendirilerek ağrının şiddeti derecelendirilmeye çalışılmıştır (60,61).

Davranışsal değişkenleri temel alarak geliştirilen ağrı skorlarının bir kısmı fizyolojik değişkenleri de içerir. Ağrı yanıtını değerlendirmek üzere seçilen ölçeklerin ağrının türüne ve bebeğin gestasyon haftasına uygun olmasına dikkat edilmelidir. Tablo 3'de term ve preterm bebeklerde sıklıkla kullanılan skorlama sistemleri sunulmuştur.

Tablo 3. Term ve preterm bebeklerde kullanılan skorlama sistemleri

ÖLÇME SİSTEMİ	DÖNEM	İLGİLİ STİMULUS
Davranışsal Ağrı Skoru	Preterm ve term bebek	Ventilatördeki bebeklerde işlemsel ağrı
CRIES (Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness	Term bebek	Postoperatif ağrı
Yüz İfadesi Kodlama Sistemi (NFCS: Neonatal Facial Coding System)	Preterm ve term bebek	İşlemsel ağrı
Vücut Hareketleri Kodlama Sistemi	Preterm ve term bebek	İşlemsel ağrı
Liverpool Yenidoğan Distres Skalası	Term bebek	Postoperatif ağrı
Yenidoğan Ağrı Skalası (NIPS: Neonatal Infant Pain Scale)	Preterm ve term bebek	İşlemsel ağrı
Prematüre Ağrı Profili (Premature İnfant Pain Profile)	Preterm ve term bebek	İşlemsel ağrı
DAN Skoru	Preterm ve term bebek	İşlemsel ağrı

Sonuç olarak ağrının değerlendirilmesinde ideal olan geçerlilik ve güvenirliği sağlanmış, farklı gestasyonel yaştaki bebekler için uygun, akut- kronik-postoperatif ağrı için duyarlı, davranışsal ve fizyolojik göstergeleri içeren çok boyutlu ölçeklerin kullanılmasıdır (122,123).

2.2.5.4.1. NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)

Yenidoğan Bebek Ağrı Ölçeği (NIPS) 1993' te Lawrence ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 1999 yılında Akdovan tarafında ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılan, yenidoğanlarda ağrının değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir (123,124). NIPS ağrı skoru 1985 yılında McGrath ve arkadaşları tarafından çocuklarda ameliyat sonrası dönemde ağrıyı ölçmek için geliştirilen davranışsal ve fizyolojik parametreleri içeren bir ölçek olan ''Children's Hospital of Easern Ontorio Pain Scale''den (CHEOPS) uyarlanarak geliştirilmiştir (123).

NIPS ağrı skoru yüz ifadesi, kol ve bacak hareketi, ağlama ve uyanıklık durumunu içeren beş davranışsal parametre ile solunum şeklini içeren bir fizyolojik göstergeden oluşur (123). Tablo 3'te NIPS ağrı skorunun parametreleri gösterilmektedir. Ağlama hariç diğer davranışlar için 2 ayrı puan (0-1 puan) verilirken, ağlamada 3 ayrı puan (0-1-2) verilmektedir. Toplam puan 0-7 arasında değişmektedir (Tablo 4). Ağrının şiddeti arttıkça elde edilen puan da yükselmektedir (123).

Lawrence ve arkadaşları, NIPS' in güvenirlik katsayısını. 92 - .97 arasında bulmuşlardır (123). Akdovan çalışmasında ''Cronbach Alfa'' değerlerini. 83 - .83 - .86 olarak bulmuştur (124). Uyan ve arkadaşları minör ağrılı işlemler sırasında oluşan ağrıyı üç farklı ölçek (DAN: Douleur Aiguedu Novveau-ne, NFCS, NIPS) ile değerlendirip karşılaştırdıklarında, ağlama süresi ile en iyi korelasyonu NIPS ağrı skorunun gösterdiğini bildirmişlerdir (125). Araştırmacılar NIPS'in topuk delme gibi minör ağrılı işlemlerde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu ileri sürmüşleridir (125).

Tablo 4 : NIPS değerlendirme parametreleri

Yüz ifadesi 0- Rahat 1- Yüz Buruşturma	Sakin rahat bir yüz, doğal (etkilenmemiş) ifade Gergin yüz kasları, çatık kaş, alın ve çenede kırışıklık (burun, kaş ve ağız dahil yüzde negatif/olumsuz bir ifade)
Ağlama 0-Ağlama Yok 1- İnleme 2- Kuvvetli Ağlama	Sakin, ağlama yok Orta derecede kesik kesik inleme Çığlık şeklinde yükselen, tiz, sürekli ağlama (Not: bebek entübe ise; ağız ve yüz hareketleri belirginse sessiz ağlama puanlanabilir)
Solunum Şekli 0- Rahat (Düzenli) 1- Solunumda Değişme Var	Normal bebek solunumu İç çekme, düzensiz, normalden hızlı solunum, öğürme, nefes tutma
Kollar 0- Serbest/ Kısıtlı (Sınırlı) 1- Fleksiyon/Ekstansiyon	Kaslarda sertlik yok, arasıra, rastgele (spontan)kol hareketleri Gergin düz kollar, sert (şiddetli) ve / veya hızlı ekstansiyon/fleksiyon
Bacaklar 0- Serbest/ Kısıtlı (Sınırlı) 1- Fleksiyon/ Ekstansiyon	Kaslarda sertlik yok, arasıra, rastgele (spontan) bacak hareketleri Gergin düz bacaklar, sert (şiddetli) ve / veya hızlı ekstansiyon/ fleksiyon
Uyanıklık durumu 0- Uykulu/ Uyanık 1- Huzursuz	Sessiz, sakin (huzurlu), uyku halinde yada uyanık ve sakin Uyanık, huzursuz, çırpınma, tepinme

2.2.5.5. Hormonal Değişkenler

Yenidoğan ağrı çalışmaları Anand ve arkadaşlarının 1980 li yıllarda postoperatif dönemde saptadığı endokrinolojik değişiklikler ile başlamıştır (1). Ağrı yanıtının tanımalanan ilk komponenti olmalarına karşın hormonal değişkenlerin pratikte kullanımı sınırlıdır.

Doku hasarlanmasının ardından afferent sinirler ile taşınan uyarıların pitüiter hormonların salınımını artırmasıyla başlayan süreç ve sonrasında oluşan endokrinolojik yanıttan daha önce bahsedilmiştir. Hormonal ve metabolik değişiklikler daha çok cerrahi geçiren yenidoğanlar üzerinde çalışılmış olup, venöz kan alma ve diğer minör ağrılı işlemlerde oluşan endokrinolojik yanıtlar ile ilgili bilgiler sınırlıdır (126,127).

Minimum anestezi ile cerrahi uygulanan term ve preterm yenidoğanlarda yapılan detaylı endokrinolojik araştırmalarda ağrılı uyaran ile katekolamin (adrenalin ve noradrenalin), büyüme hormonu, glukagon, kortizol, aldesteron ve diğer kortikosteroid hormon düzeylerinde artış, insülin salınımında ise baskılanma saptanmıştır (126,127).Günümüzde bahsi geçen hormon düzeylerinin yanısıra tükrükte kortizol düzeyleri de ağrı yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak yenidoğanlardaki tükrük toplanmasındaki güçlük ve pitüiter aksın 72 saatten sonra stabilleşmesi gibi nedenlerle yaygın kullanım alanı bulmamıştır.

Hormonal yanıtı değerlendiren yöntemlerin çoğu bebekten kan alınmasını ve uygun laboratuar koşullarını gerektirir. Hormonal değişikliklerin laboratuar tetkikler ile saptanması zaman alabilir ve maliyeti yüksektir. Bu sebeple hormonal değişkenler, akut ağrının değerlendirilmesinde pratik kullanıma sahip değildir (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamız tekrarlayan ağrının term LGA ve AGA bebeklerde çöağrı yanıtına etkisini değerlendirmek üzere planlanmış randomize, vaka- kontrollü çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma Marmara Üniversitesi'inde, Ocak 2014 –Temmuz 2014 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisi'nde doğan, anne yanında izlenen bebeklerde Ulusal Tarama Programı nedeniyle topuk kanı alma işlemi sırasında, gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmaya Ait Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın örneklem büyüklüğü önceki çalışmalara dayanılarak **(**Chattopadhyay D, Kundu P, Gunri S, Bisoi S.- Effect of Oral Sucrose on Pain during DPT Immunisation in Older Infants, Indian J Public Health. 2011(2):136-8) her grupta en az 20 bebek olarak saptandı.

3.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi

Aşağıda belirtilen koşulları tamamlayan bebekler çalışmaya alındı

- Hamilelikte 24-28. gestasyon haftaları arasında 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları normal* sınırlarda olan annelerden doğan,
- 37. gestasyon haftasını dolduran (term), her iki insiyetten
- Fizik muayeneleri normal olan,
- Anne yanında izlenen ve 24 saatini dolduran bebekler.

**ADA (American Diabetes Association) 'nın 2013 te yayınlanan kriterlerine göre hamilelere 24- 28. gestasyon haftalarında yapılan 75 gr. OGTT sonuçlarında; açlık kan şekeri >92 mg/dl, birinci saat kan şekeri >180 mg/dl, ikinci saat kan şekeri >153 mg/dl olması gestasyonel diyabet tanısı koydurur (135).*

Gruplar belirlenirken bebeğin deneyimlediği ağrı sayısı göz önünde bulunduruldu.

1. Grup

Tekrarlayan ağrı deneyimini yaşamış grupda daha önce en az beş kez ağrılı uyaran almış LGA (Large for Gestational Age = doğum yaşına göre iri) bebekler seçildi. Bu bebeklere rutin bakım işlemleri (intramusküler K vitamini ve Hepatit B aşısı enjeksiyonu) dışında işlemler uygulanmaktadır. LGA bebekler ve diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi, hiperviskosite, hiperbilirubinemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gelişme riski bulunmaktadır. Bu nedenlerle LGA ve diyabetik anne bebeklerinde YDYBÜ ' nin belirlediği protokol doğrultusunda, doğumdan sonraki 1.,2.,4. ,6. ,12. ve 24. saatlerde topuktan kan alınarak kan şekeri düzeyine, 6. saatinde hematokrit düzeyine, 24. Saatinde venöz yolla kan alınarak serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerine bakılmaktadır. Uygulanan ağrılı işlem sayısı ve şekli her bebek için kaydedildi. Çalışma döneminde doğan, dışlanma kriterlerine sahip olmayan her LGA bebek araştırmaya dahil edildi. LGA bebeklerin anne serum HbA1c düzeyine bakıldı . HbA1c düzeyi* normal (%4,3-5,7) olan anne bebekleri çalışmaya alındı. Örneklem büyüklüğü birinci grup için 20 olarak hesaplandı.

**HbA 1c kandaki glukozun eritrositlerle etkileşimi sonucu oluşan bir proteindir. Son 3 ay boyunca kan şekeri seyrini yansıtır. ADA kriterlerine gore 'prediyabet' sınırı %5,8 olarak belirlenmiştir. Bu değer ve üstündekilerin kan şekerlerinin yüksek seyrettiği, diyabet gelişmesi için risk altında oldukları varsayılır. HbA1 değeri %6,5 ve üzerinde diyabetes mellitus (Tip1 DM, tip2 DM veya gestasyonel DM) tanısı koyulur (135) .*

2.Grup

Kontrol grubu olarak araştırmaya rutin bakım işlemleri dışında ağrılı uyaran almamış, çalışmadan çıkarılma kriterleri dışında kalan bebekler alındı. Kontrol grubunu doğum sırasına göre, her LGA bebekten sonra doğan term AGA iki bebek oluşturdu. İkinci gruba 40 bebek dahil edildi.

3.5. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Hamilelik döneminde preeklampsi- eklampsisi olan annelerden doğan bebekler,
- Asfiktik/hipoksik doğan (Apgar 5. dk skoru < 5) bebekler,
- Nöbet geçiren bebekler,
- Majör konjenital veya nörolojik anomalisi olan bebekler,
-Herhangi bir nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş bebekler,
- Doğumdan hemen sonra sünnet edilmesi planlanan bebekler,
- Topuk delme işlemi öncesi ağlayan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Ailelere yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı [Ek-2]. Ebeveynleri tarafından çalışmaya katılmasına yazılı onam verilmeyen bebekler her iki grupta da çalışma dışı bırakıldı.

3.6. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Grubuna Uygulanan İşlemler

Anneye ve bebeğe ait demografik verilerin toplanması;

- Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinden ve refakatçilerinden doğumdan sonra bebeğin bez ve giysilerinin değişimi gibi işlemleri kayıt altına alması istendi.
- Bebek hemşiresi tarafından uygulanan, intramusküler enjeksiyon, venden kan alma, topuk delme gibi tüm minör ağrılı işlemler kaydedildi.
- Doğumdan sonraki 24-36. saatte, taburculuktan önce Ulusal tarama programı için topuk kanı alma işleminden önce annelere Ek-1'de sunulan sosyodemografik bilgi edinme formu doldurduldu.[Ek- 1] Bu form ile annelerin hamilelik boyunca yaşadığı problemler, yapılan tetkikler, OGTT sonuçları ile ilgili bilgiler toplandı.
- Hastanın takip dosyasından, gestasyon haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyeti, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri ile ilgili veriler alındı. İzlemde gelişen beslenme problemi varsa kaydedildi.

Ağrılı işlem süresince ve sonrasında bebeğin değerlendirilmesi için video kaydı alındı. Bebeğin KTA ve satürasyonlarını gösteren monitör de video görüntüsü içine alındı. Değerlendirilecek parametrelerden ağrı skoru (NIPS), ağlama süresi, KTA ve satürasyon değerleri kayıtlardan elde edildi. Kayıt için her bebeğe anneyi emdikten yarım saat sonra aşağıdaki sıra ile işlemler uygulandı:

-Çalışma ve kontrol grubundaki bebekler soyulup radyant ısıtıcının altındaki açık yatağa alındı.

- Ortam ısısı servo-kontrollü sensör ile bebek ısısı 36.5 °C olacak şekilde ayarlandı.

-Fizik muayenenin ardından bebek sadece beziyle kalacak şekilde açık yatakta bırakıldı.

- Oksijen satürasyonu ve kalp tepe atımı ölçümü için 'Nellcor' marka nabız oksimetresi kullanıldı. Cihaza ait yenidoğan sensörü bebeğin sağ eline takıldı.

-'Medstorm-stress detector' marka cilt iletkenliği ölçme cihazının sensörleri bebeğin sağ ayağına yerleştirildi.

-Serebral oksijenizasyon ölçümü için 'Equanox Model 7600' NIRS cihazının sensörleri bebeğin alın bölgesinde sağ ve sol prefrontal korteksi değerlendiricek şekilde yerleştirildi. Her bebek için yeni sensörler kullanıldı.

- Bu işlemlerden sonra açık yataktan iki metre uzağa, bebeğin tüm ekstremitelerini, yüzünü ve monitörü görüntüleyecek şekilde yerleştirilen 'Sony' marka kamera ile işlemden bir dakika önce kayda başlandı.

-Ulusal tarama için gerekli kan, bebeklerin sol ayak topukları delinerek alındı. İşlem tüm bebeklere aynı deneyimli bebek hemşiresi tarafından uygulandı.

- İşlem boyunca kayda devam edildi ve kan alma işleminin başlangıcından itibaren iki dakika sonra kayıt sonlandırıldı.

3.7. Verilerin Elde Edilmesi

Elde edilen kayıtlar gruplara kör iki ayrı araştırmacı tarafından incelendi. Araştırmacılar birbirlerinden bağımsız olarak kayıtlardan bebeklerin davranışsal durumlarını, NIPS ağrı skorlarını ve ağlama sürelerini hesapladı. Kalp tepe atımı, oksijen satürasyonu için video kayıtlarındaki; serebral oksijenizasyon ve deri

iletkenliği aktivitesi için ölçüm yapan cihazların belleğindeki değerler kullanılarak hesaplamalar yapıldı.

3.7.1. Davranışsal durum

Video kayıtlarından bebeklerin işlem öncesi davranışsal durumlarına ait bilgiler kaydedildi (1-6).Ağrılı uyaran öncesinde ağlayan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Davranışsal durum değerlendirilmesine ait bilgiler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Davranışsal Durum Değerlendirilmesi

Davranışsal Durum	**Bebeğin Durumu**
1. Derin Uyku	Yenidoğanın yüzü sakin, göz kapakları kapalı ve hareketsizdir. Düzenle ve derin solunumu vardır. Hareket az ya da yoktur. Ancak ağız hareketleri görülebilir.
2. Hafif Uyku	Yenidoğanın gözleri kapalı, ancak hareketlidir. Vücudu ara sıra hareket eder. Solunum derin uyku durumuna göre düzensiz ve hızlıdır.
3. Uyuklama veya Yarı uyku	Gözleri açık ya da kapalıdır. Gözlerinin açık olduğu durumda bir yere odaklaşmadığı görülür. Ara sıra motor aktivite görülebilir. Solunum biraz düzenli ancak uyku durumundan hızlıdır.
4. Sessiz Uyanık	Sessiz, sakin, gözleri açık ve parlaktır. Objeleri takip eder.İşitme ile ilgili uyarılara duyarlıdır.
5. Aktif Uyanık	Kol ve bacak hareketleri artar. Gözleri açıktır ve çevreyi araştırır. Bu dönemde aç ise ağlar ve huzursuzlaşır.
6. Ağlama	Bebek ağlar .

3.7.2. Kalp Tepe Atımı ve Oksijen Satürasyonu

Ağrılı işlem öncesinde bebekler sakinken ölçülen kalp tepe atımı değeri, bazal kalp tepe atımı olarak kaydedildi. Video kayıtları incelenerek işlem sırasında bebeğin kalp tepe atımının en yüksek olduğu değer tespit edildi ve kaydedildi. Bazal değer ile

tepe değer arasındaki farkın bazal kalp tepe atım değerine oranı ile artış yüzdesi hesaplandı. Aynı işlem oksijen satürasyonundaki minimum değer tespit edilerek azalış yüzdesi olarak hesaplandı. Ayrıca işlem öncesi ve işlem sonrası satürasyon ve kalp tepe atımı değerlerinin ortalamaları hesaplandı. Ortalama alınırken her 15 saniyede bir kayıt durdurularak işlem öncesi 30 saniye için kaydedilen üç değer, işlem sonrası 60 saniye için elde edilen beş değer kullanıldı.

3.7.3. NIRS ile Serebral Oksijenizasyonun Değerlendirilmesi

Bebeklerin alın bölgelerinde, sağ ve sol tarafa ayrı ayrı yerleştirilen sensörlerle sağ ve sol prefrontal korteksin oksijenizasyonu değerlendirildi. Oksijen satürasyonunda olduğu gibi oksijenizasyonun en yüksek olduğu değer kaydedilip, işlem sırasındaki en düşük değere göre azalma yüzdesi, her lob için ayrı hesaplandı. Ağrı öncesi ve sonrası değerlerin ortalaması da alındı. Bu ortalamalar ve nabız oksimetri ile ölçülen kan saturasyonu ortalamaları kullanılarak işlem öncesi ve işlem sonrası için sağ ve sol hemisfer için ayrı ayrı fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu hesaplandı. Hesaplama (FTOE), FTOE=(SaO2-rO2)/ SaO2 formülü kullanılarak yapıldı.

3.7.4. Deri İletkenliği Aktivitesi

Deri iletkenliği ölçüm cihazına ait yazılım programı ile ölçümlerin analizi yapıldı. Program yapılan ölçümleri ‘15 saniye ve katlarındaki’ seçilen zaman dilimlerinde değerlendirmektedir. Bu zaman diliminde saniye başına düşen pik sayısını hesaplayarak ‘pik/sn’ cinsinden sonuç vermektedir. Bu programla ağrılı işlem öncesi 15 saniye süresince oluşan deri iletkenliği saptandı; ağrı sonrası için ise işlem başlangıcından itibaren ilk 30 saniye ve 45 saniye süresince oluşan deri iletkenlikleri ayrı ayrı hesaplandı.

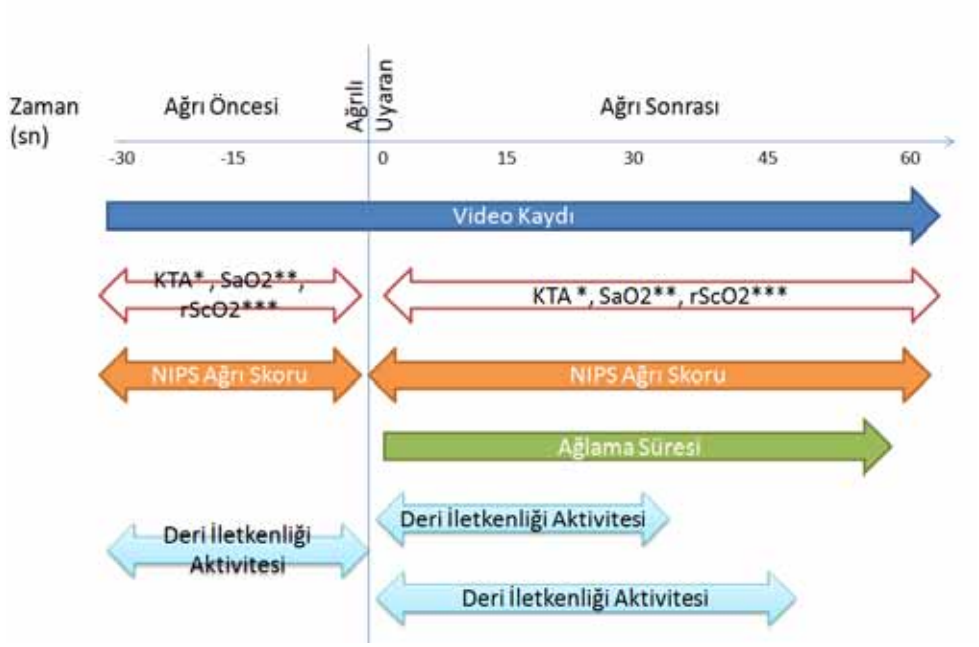
3.7.5. NIPS Ağrı Skoru

Video kayıtları incelenerek bebeklerin yüz ifadeleri, ağlamaları, solunum şekilleri, kol ve bacak hareketleri, uyanıklık halleri puanlanarak (0-7) hesaplandı. Hesaplamalar işlem öncesi için 30 saniye boyunca, her 15 saniyede bir durdurularak,

ağrı sonrası için işlemin başlangıcından itibaren 1 dakika boyunca, 15 saniyede bir durdurularak yapıldı. İşlem öncesi için üç değerin ve işlem sonrası için beş değerin aritmetik ortalamaları alındı.

3.7.6. Ağlama Süresi

Bebeklerin ağrılı işlemden sonra ağlamaya başladıkları zamandan sustukları zamana kadar geçen süre ağlama süresi (saniye) olarak kaydedildi. Bebeklere ait sessiz ve sesli ağlama süreleri ayrı ayrı hesaplandı. İşlem sonrası kayıt iki dakika olduğu için susturulamayan bebeklerin ağlama süresi 120 saniye olarak kaydedildi ve bu bebekler formda da belirtildi.



Şekil 11. Araştırılan paremetrelerin zaman akış çizelgesinde gösterilmesi

KTA*:Kalp tepe atımı,

SaO2**: periferik oksijen satürasyonu,

rSO2***: serebral oksijen satürasyonu

3.8. Verilerin İncelenmesi

Veriler elde edildikten sonra tekrarlayan ağrılı uyaran almış bebeklerden oluşan çalışma grubu ve standart bakım alan bebeklerin oluşturduğu kontrol grubunda;

- Annelere ait demografik özellikler,
- Bebeklere ait demografik özellikler,
- Bebeklerin ağrıya davranışsal yanıtlarını değerlendiren NIPS ağrı skoru,
- Sesli ve sessiz ağlama süreleri,
-Yenidoğanlarda ağrı ile oluşan fizyolojik değişimlerden, kalp tepe atımı, oksijen satürasyonu, serebral oksijenizasyon, deri iletkenliği aktivitesi karşılaştırılmış ve birbirleri ile ilişkileri incelenmiştir.

3.9. Etik Kurul Onayı

Projeye ilişkin bilgiler, hasta takip formu (Ek-1), bilgilendirme ve onam formu (Ek-2) örnekleri ile başvurularak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Sayı no: 09.2013.0324).

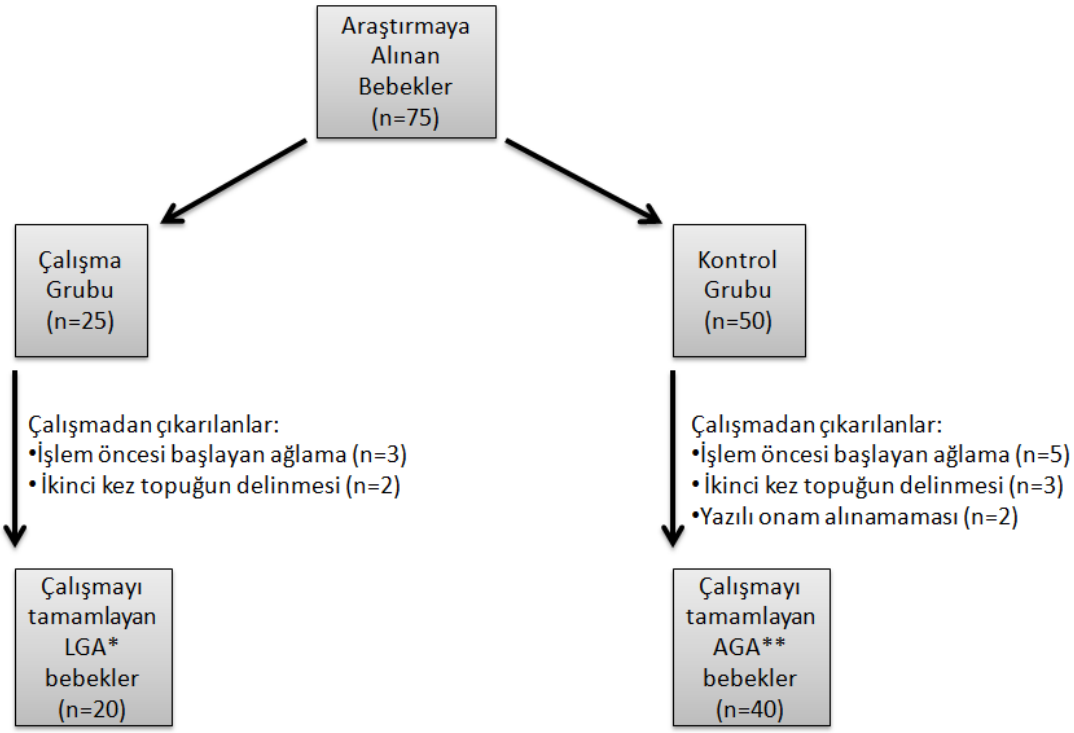
3.10. İstatistiksel Yöntemler

Araştırmanın örneklem büyüklüğü önceki çalışmalara dayanılarak *(*Chattopadhyay D, Kundu P, Gunri S, Bisoi S.- Effect of Oral Sucrose on Pain during DPT Immunisation in Older Infants, Indian J Public Health. 2011(2):136-8 *)* NIPS (neonatal infant pain scale) düzeltilmiş ortalama ağrı skoru prosedürden sonra Grup1 (deney grubu) için 4,0 ve Grup2 (kontrol grubu) için 2,5 ve standart sapma=1,5 varsayıldığında,. α=0,05 ve β= 0,05 (güç=0,95) alındığında çift yönlü test için her grupta en az 20 bebek örneklem büyüklüğü saptandı.

İstatistiksel inceleme için SPSS for Windows 20.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., ABD) kullanıldı. Tüm ölçümler ortalama ± standart sapma ve % oranı şeklinde ifade edildi. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki niceliksel değerler; gruplar normal dağılıyorsa bağımsız gruplarda T-testi ile normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Niteliksel değerler ise $\chi 2$ testi ile karşılaştırıldı. İki bağımsız değişken arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile test edildi.

4. BULGULAR

Tekrarlayan ağrının ağrı yanıtına etkisini değerlendirmek üzere planlanmış araştırmamızın çalışma grubuna daha önce beş kez ve üzerinde ağrılı uyaran almış term 25 LGA (large for gestational age: tartısı doğum haftasına göre fazla) bebek, kontrol grubuna ise rutin bakım işlemleri dışında ağrıyla karşılaşmamış 50 AGA (appropriate for gestational age: tartısı doğum haftasına uygun) bebek seçildi (Şekil 12). Seçilen bebeklerden çalışma grubundakilerin üçü, kontrol grubundakilerin ise beşi çalışma öncesinde ağladıklarından çalışmadan çıkarıldı. Çalışma grubundaki bebeklerden ikisi, kontrol grubundakilerden ise üçü yeterli miktarda kan alınamadığı ve ikinci kez topuk delme işlemi gerektiğinden çalışma dışı kaldı. Yine kontrol grubundaki bebeklerden ikisinin annesi yazılı onam vermeyi reddettiğinden bebekler çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışma grubunu toplam 20 bebek, kontrol grubunu ise toplam 40 bebek oluşturdu.



Şekil 12. Araştırmaya dahil edilen bebek sayısı

LGA*: Large for gestational age, AGA**:Appropriate for gestational age.

4.1. Anneye Ait Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan toplam 60 annenin bebeği araştırmaya dahil edildi. Annelerin yaşları, gebelikteki takip durumu, gebelik-doğum-düşük-ölen çocuk ve yaşayan çocuk sayısı, akraba evliliğine ait bilgiler değerlendirildiğinde çalışma grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Anneye ait demografik verilerin tümü Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Annelerin demografik verileri

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**p Değeri**
Anne Yaşı (yıl) *(Ortalama ±SS)*	29,5 ± 4,76	27,3 ± 5,97	0,157
Gebelikte takip *(%)(n)*	%35 (7/20)	%45 (18/40)	0,459
Gebelik sayısı *(Ortalama ±SS)*	2,7 ± 1,55	2,2 ± 1,11	0,158
Doğum sayısı *(Ortalama ±SS)*	2,4±1,39	1,95±0,87	0,131
Düşük sayısı *(Ortalama ±SS)*	0,2±0,52	0,25±0,58	0,749
Ölen çocuk sayısı *(Ortalama ±SS)*	0,0±0,0	0,025±0,15	0,484
Yaşayan çocuk sayısı *(Ortalama ± SS)*	2,5±1,27	1,9±0,85	0,043
Akraba evliliği yüzdesi *(%)(n)*	%30 (6/20)	%32,5 (13/40)	0,84

Araştırmaya katılan tüm annelerin gebeliklerinin 24.-28. gestasyon haftaları arasında 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları normal saptandı. Çalışma grubundaki bebek annelerinin hepsinin doğumdan sonraki ilk 24 saatte bakılan serum HbA1c düzeyi normal sınırlardaydı ve ortalaması % 4,79±0,31 idi.

4.2. Bebeklere Ait Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Araştırmaya alınan toplam 60 bebekten çalışma grubunu (n=20) oluşturan bebeklerin gestasyon haftası ortalama 39,40±1,29 hafta, kontrol grubunu (n=40) oluşturanların gestasyon haftaları ortalaması ise 39,25±1,05 (p>0,05) idi.

Çalışma (n=10, %50) ve kontrol (n=22, %55) grubundaki annelerin yaklaşık yarısı normal spontan yol ile doğum yapmıştı (p>0,05).

Bebeklerin doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken, çalışma grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresine ait ölçümlerin kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

Bebeklere ilişkin demo grafik veriler Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Bebeklerin demografik verileri

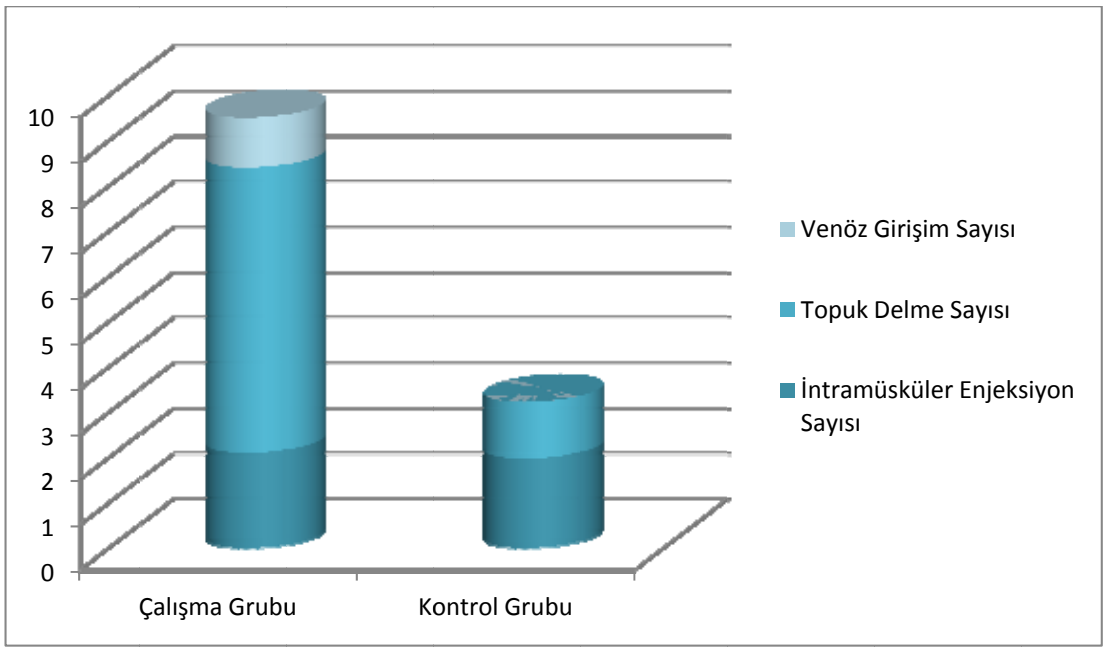
	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**p Değeri**
Gebelik Haftası ***(Ortalama± SS)***	39,40±1,29	39,25±1,05	0,626
Doğum Şekli (NSD) *(n)(%)*	10 (%50)	22(%55)	0,714
Apgar Skoru (1.dk) *(Ortalama± SS)*	8,7±0,47	8,82±0,44	0,319
Apgar Skoru (5.dk) *(Ortalama± SS)*	9,8±0,41	9,9±0,30	0,291
Cinsiyet *(n)(%)*	**Kız:** 9(%45) **Erkek:** 11(%55)	20(%50) 20(%50)	0,715
Doğum Ağırlığı (gr) *(Ortalama ±SS)*	4071±338,3	3263±315,1	**0,00**
Doğum Boyu (cm) *(Ortalama± SS)*	52,2±1,64	49,6±1,67	**0,00**
Baş Çevresi (cm) *(Ortalam± SS)*	36,5±0,88	34,95±0,92	**0,00**

Topuk delme işleminin yapıldığı postnatal saat (çalışma grubu: 27,5±4,59. saat; kontrol grubu: 26,22±3,12.saat) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi (p>0,05).

Çalışmaya alınan tüm bebekler anne sütü ile beslenmekteydi.

Bebeklere ait dokunma duyusuyla ilgili uyaran sayısı değerlendirildiğinde iki grup arasında bez değişimi ve giysilerin çıkarılıp yeniden giydirilme sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Bebeklere doğum sonrasında uygulanmış tüm ağrılı uyaranların (topuk delme sayısı, venöz girişim sayısı, intramüsküler enjeksiyon sayısı) toplamı karşılaştırıldığında, çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha sık ağrıyla karşılaştığı saptandı (p=0,000). Ağrılı uyaranlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki grup arasında intramüsküler enjeksiyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (p=0,187), intravenöz girişim ve topuk delme sayısı, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu (p=0,000). Bebeklerle ilgili işlem öncesinde gerçekleşen ağrılı uyaranların sayısı ve dağılımı Şekil 13' te, ağrılı ve ağrısız uyaranların sayısı ise Tablo 8'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Bebeklere ait ağrılı uyaran sayısının dağılımı

Tablo 8. Ağrı öncesi uyaranların değerlendirilmesi

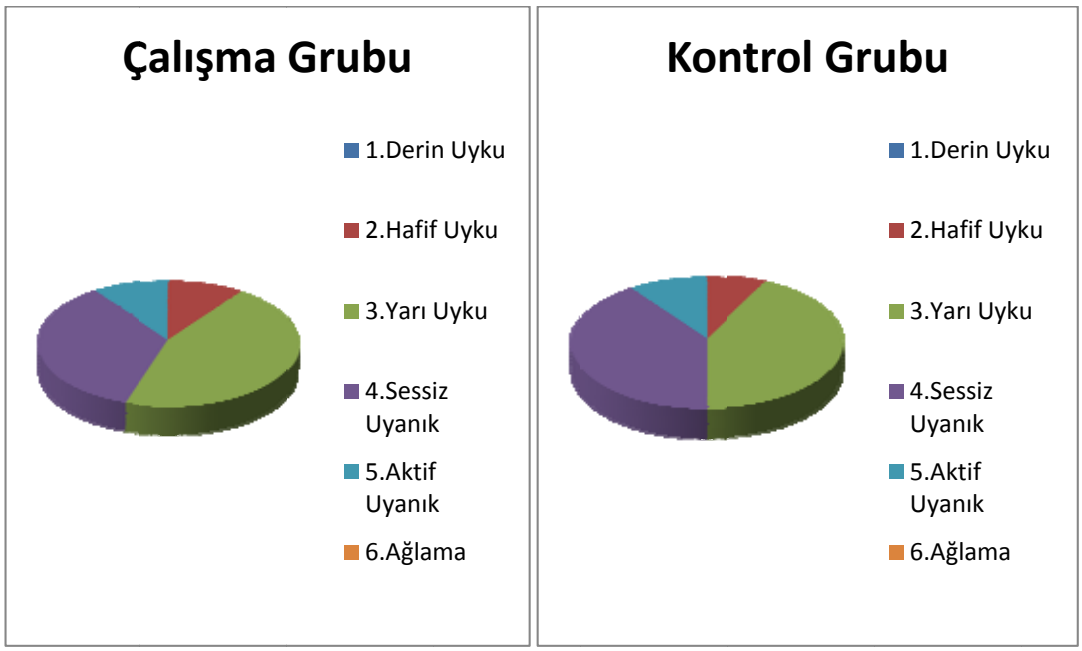
	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P Değeri**
Bez değişim sayısı *(Ortalama ±SS)*	5,25±0,55	5,20±0,79	0,801
Giysi değişim sayısı *(Ortalama ±SS)*	5,35±0,67	5,30±0,60	0,773
Topuk delme işlemi sayısı *(Ortalama ±SS)*	6,30±1,17	1,25±0,43	**0,000**
Venöz girişim Sayısı *(Ortalama± SS)*	1,1±0,44	0,00±0,00	**0,000**
İntramüsküler enjeksiyon sayısı *(Ortalama ±SS)*	2,10±0,30	1,97±0,35	0,187
Toplam ağrılı işlem sayısı *(Ortalama ±SS)*	9,4±1,46	3,27±0,45	**0,000**

4.3. Bebeklerin Ağrılı İşlem Öncesinde Davranışsal Durumlarının ve Fizyolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması

Ağrılı işlem öncesinde bebeklerin davranışsal durumları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerden, topuk delme işlemi öncesinde ağlamakta olanlar çalışmaya dahil edilmediğinden, her iki grupta da ağlayan bebek yoktu (n=0). Bebeklerin davranışsal durumlarına göre dağılımları Tablo 9'da ve Şekil 14'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Bebeklerin ağrı öncesindeki davranışsal durumlarının değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu (n = 20)	**Kontrol Grubu** (n =40)	**P Değeri**
Davranışsal Durum			
1.Derin Uyku *(n,%)*	n=0, % 0	n=0, %0	1
2. Hafif Uyku *(n,%)*	n=2, %10	n =3, %7,5	0,714
3.Yarı Uyku *(n,%)*	n=9, %45	n=17, %42,5	0,854
4.Sessiz Uyanık *(n,%)*	n=7, %35	n=16, %40	0,707
5.Aktif Uyanık *(n,%)*	n=2, %10	n=4, %10	1
6.Ağlama *(n,%)*	n=0, %0	n=0, %0	1



Şekil 14. Bebeklerin ağrı öncesindeki davranışsal durumlarının değerlendirilmesi

İki gruptaki bebeklerin işlemden önce yapılan fizik muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Ağrılı işlem öncesinde ölçülen kalp tepe atımı (KTA), oksijen satürasyonu (SaO_2), serebral oksijenizasyon ve deri iletkenliği aktivitesi değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. İşlem öncesi fizyolojik değişkenler

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P Değeri**
Ağrılı Uyaran Öncesi			
KTA (atım/dk) *(Ortalama± SS)*	127,7±8,41	128.55±12,85	0,790
SaO2 (%) *(Ortalama± SS)*	97,8±2,01	98,27±1,89	0,364
Serebral Oksijenizasyon			
Sağ Hemisfer (%) *(Ortalama± SS)*	79,05±2,03	79,45±3,97	0,675
Sol Hemisfer (%) *(Ortalama± SS)*	78,40±2,21	79.3±3,21	0,265
FTOE			
Sağ (%) *(Ortalama± SS)*	19,15±2,03	18,75±4,92	0,726
Sol (%) *(Ortalama± SS)*	19,79±2,97	18,74±4,33	0,333
Deri iletkenliği aktivitesi (pik/sn) *(Ortalama± SS)*	0,017± 0,02	0,0163±9,02	0,918

4.4. Ağrılı İşlem Sonrasında Fizyolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması

Bebeklerdeki topuk delme işlemi öncesindeki KTA ve oksijen satürasyonu (SaO_2) ölçümleri gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Her iki grupta da ağrılı uyaran sonrasında KTA sayısı yükseldi ve grupların bazal değerleriyle karşılaştırıldığında bu yükselişin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,000) (Tablo 11). Çalışma ve kontrol gruplarının tepe KTA sayısı ve artış yüzdesi karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 12). İşlem sonrası KTA ortalamasına bakıldığında (İşlemden sonraki bir dakika boyunca 15 saniye aralıklarla alınan KTA değerlerinin ortalaması) karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 12).

Çalışma grubu ve kontrol grubunda SaO_2 değerinin, ağrılı işlem sonrasında bazal değere göre anlamlı ölçüde azaldığı saptandı (p=0,000)(Tablo 11). İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında ise, bazal SaO_2, en düşük SaO_2 değeri ve SaO_2 azalış yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). İki grup için işlem sonrası SaO_2 değerlerinin ortalamasına (işlemden sonraki bir dakika boyunca 15 saniye aralıklarla alınan SaO_2 değerlerinin ortalaması) bakıldığında, çalışma grubundaki ortalama SaO_2 değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı(p=0,019) (Tablo 12).

Tablo 11. Ağrılı uyaran sonrası fizyolojik değişimlerin değerlendirilmesi

	Ağrı Öncesi Bazal Değer *(Ortalama± SS)*	**Ağrı Sonrası Tepe Değer** *(Ortalama± SS)*	**P Değeri**
KTA* (atım/dk)			
Çalışma Grubu (n=20)	127,7±8,41	155,35±15,89	**0,000**
Kontrol Grubu (n=40)	128,55±12,85	155,82±18,10	**0,000**
SaO2 (%)**			
Çalışma Grubu (n=20)	97,80±2,01	82,2±4,91	**0,000**
Kontrol Grubu (n=40)	98,27±1,89	84,57±7,42	**0,000**

KTA* : Kalp tepe atımı, SaO2**: Oksijen Satürasyonu

Tablo 12. Ağrılı uyaran sonrası fizyolojik değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P değeri**
Ağrı Sonrası			
Bazal KTA*(atım/dk) *(Ortalama ±SS)*	127,7±8,41	128,55±12,85	0,790
Maksimum KTA* (atım/dk) *(Ortalama ±SS)*	155,35±15,89	155,82±18,10	0,918
KTA* değişim yüzdesi *(Ortalama ±SS)*	19,98±12,69	21,35±13,95	0,708
Ortalama KTA* (atım/dk) *(Ortalama ±SS)*	140,35±14,89	141,02±16,10	0,918
Bazal SaO2 (%)** *(Ortalama ±SS)*	97,80±2,01	98,27±1,89	0,374
Minimum SaO2(%)** (*Ortalama ±SS)*	82,2±4,91	84,57±7,42	0,151
SaO2 **değişim yüzdesi *(Ortalama ±SS)*	16,05±4,79	13,68±7.92	0,224
Ortalama SaO2** *(Ortalama ±SS)*	87,75±4,45	90.90±4,88	**0,019**

KTA* : Kalp tepe atımı, SaO_2**: Oksijen Satürasyonu

4.5. Ağrılı İşlem Sonrası NIRS (Near Infrared Spektroskopi) ile Ölçülen Serebral Oksijenizasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Topuk delme işlemi sonrasında her iki hemisferde ölçülen serebral oksijenizasyon değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p<0,05$). Serebral oksijenizasyona ait veriler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Ağrılı uyaran sınrasında NIRS ile ölçülen serebral oksijenizasyondaki değişimin karşılaştırılması

	Ağrı Öncesi Bazal Değer *(Ortalama± SS)*	**Ağrı Sonrası Tepe Değer** *(Ortalama± SS)*	**P Değeri**
Sağ Hemisfer Oksijenizasyonu(%)			
Çalışma Grubu (n=20)	79.05±2,03	73,65±3,52	**0,029**
Kontrol Grubu (n=40)	79,45±3,97	74,95±4,71	**0,035**
Sol Hemisfer Oksijenizasyonu(%)			
Çalışma Grubu (n=20)	78,40±2,21	73,60±3,42	**0,038**
Kontrol Grubu (n=40)	79,30±3,21	74,57±4,51	**0,040**

Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol hemisferlere ait bazal ve minimum serebral oksijenizasyon değerleri, serebral oksijenizasyon azalış yüzdesi ve ortalama serebral oksijenizasyon değerleri karşılaştırıldığında ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14) (Şekil 15).

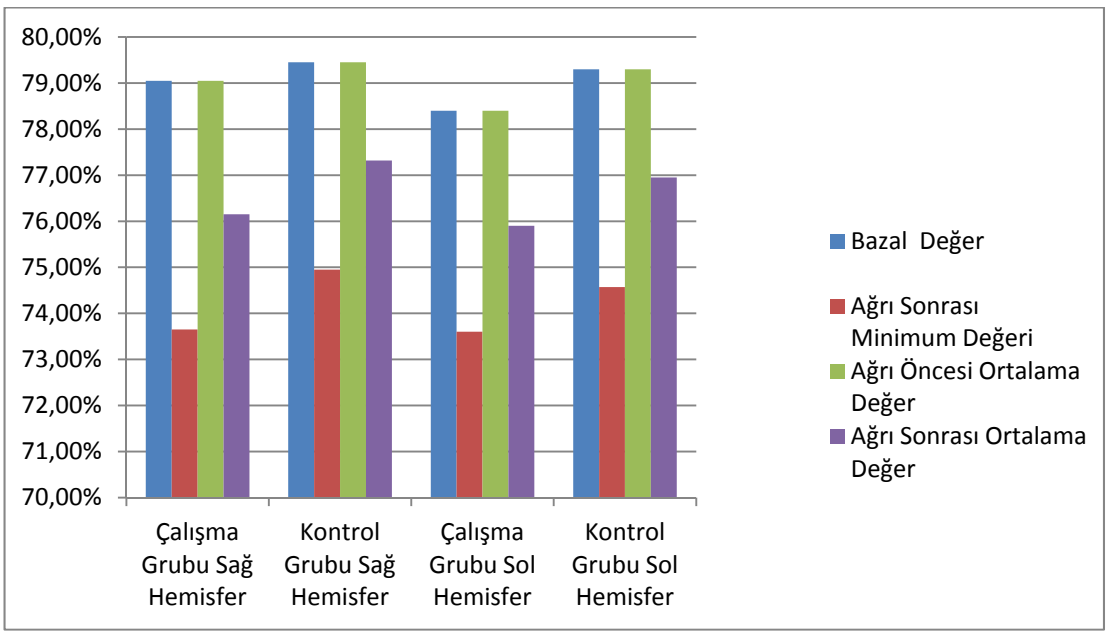
Tablo 14. Ağrılı uyaran ile serebral oksijenizasyondaki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P Değeri**
Hemisferin Okijenizasyonu(%)			
Sağ Bazal Değeri *(Ortalama ±SS)*	79.05±2,03	79,45±3,97	0,675
Sağ Minimum(51) *(Ortalama ±SS)*	73,65±3,52	74,95±4,71	0,777
Sağ Değişim Yüzdesi *(Ortalama ±SS)*	6,83±2,99	5,71±3,40	0,216
Sağ Ortalama *(Ortalama ±SS)*	76,15±2,68	77,32±4,14	0,265
Sol Bazal Değeri *(Ortalama ±SS)*	78,40±2,21	79,30±3,21	0,20
Sol Minimum *(Ortalama ±SS)*	73,60±3,42	74,57±4,51	0,399
Sol Değişim Yüzdesi *(Ortalama ±SS)*	6,15±3,01	5,89±3,43	0,777
Sol Ortalama *(Ortalama ±SS)*	75,90±2,31	76,95±3,74	0,257

Ağrı öncesinde ve sonrasında her iki hemisfere ait oksijenizasyon değerleri grupların kendi içinde karşılaştığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$) (Tablo 15) (Şekil 15).

Tablo 15. Sağ ve sol hemisfer oksijenizasyon değerlerinin karşılaştırılması

	Sağ Beyin Oksijenizasyon Ortalaması(%) *(Ortalama ±SS)*	**Sol Beyin Oksijenizasyon Ortalaması(%)** *(Ortalama ±SS)*	**P Değeri**
Çalışma Grubu			
Ağrı öncesi	79,05±2,03	78,4±2,21	0,340
Ağrı sonrası	76,15±2,68	75,90±2,31	0,754
Kontrol Grubu			
Ağrı öncesi	79,47±4,01	79,20±3,07	0,732
Ağrı sonrası	77,32±4,01	76,95±3,74	0,673
Tüm bebekler			
Ağrı öncesi	79,33±3,46	78,93±2,82	0,355
Ağrı sonrası	76,93±3,74	76,60±3,35	0,444



Şekil 15. Sağ ve Sol hemisferlerde NIRS ile ölçülen serebral oksijenizasyon değerleri

Ağrı öncesinde ve sonrasında hesaplanan fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyon (FTOE=(SaO2-rO2)/ SaO2 formülü kullanılarak) değerleri, tüm bebeklerde ve grupların kendi içinde karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (p=0,000)(Tablo 16) .

Tablo 16. Ağrılı uyaran öncesi ve sonrası FTOE değerlerinin tüm bebeklerde ve grupların kendi içinde karşılaştırılması

	Ağrı Öncesi	**Ağrı Sonrası**	**P değeri**
Çalışma Grubu			
Sağ FTOE* *(Ortalama ±SS)*	19,15±2.03	12,96 ±5,18	**0,000**
Sol FTOE* *(Ortalama ±SS)*	19.79±2.97	13,63±5,50	**0,000**
Kontrol Grubu			
Sağ FTOE* *(Ortalama ±SS)*	18,75 ±4,92	14,78 ±5,34	**0,000**
Sol FTOE* *(Ortalama ±SS)*	18,74 ±4,33	15.19±4.88	**0,000**
Tüm Bebekler			
Sağ FTOE* *(Ortalama ±SS)*	18,88 ±4,16	14,17 ±5,32	**0,000**
Sol FTOE* *(Ortalama ±SS)*	19,09 ±3,94	14,67 ±5,10	**0,000**

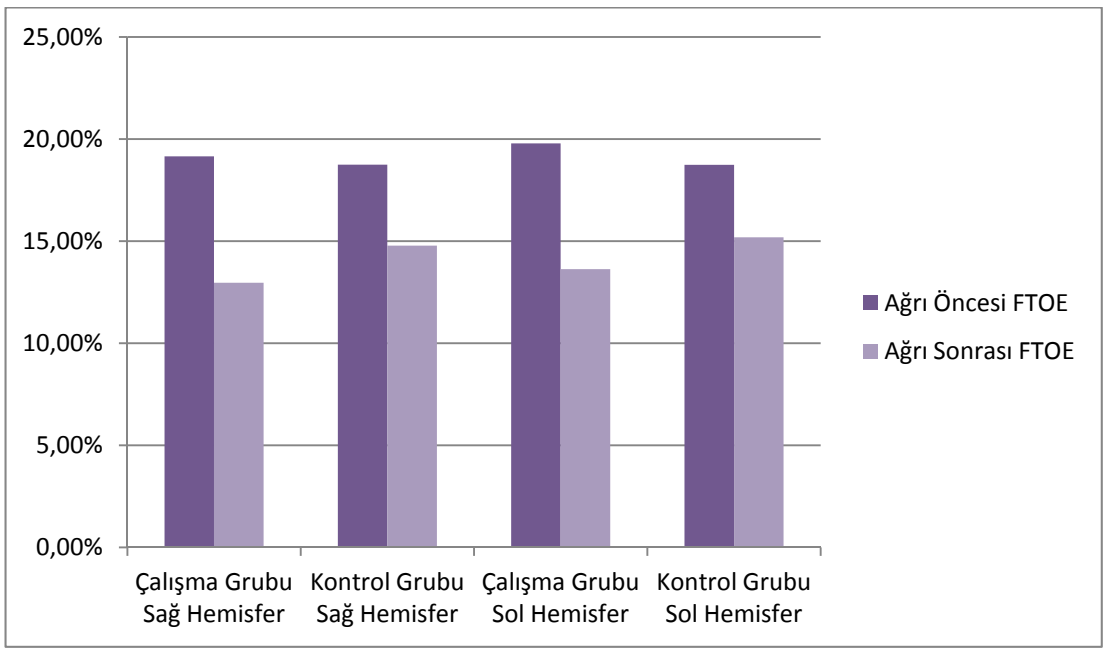
FTOE* : Fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu

Çalışma ve kontrol grupları arasında, sağ ve sol hemisferin FTOE değerlerinde ise anlamlı fark bulunmadı. (p>0,05) (Tablo 17) (Şekil 16)

Tablo 17. FTOE değerlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P Değeri**
FTOE *(%)			
Ağrı Öncesi			
Sağ Hemisfer *(Ortalama ±SS)*	19,15±2,03	18,75±4,92	0,726
Sol Hemisfer *(Ortalama ±SS)*	19,79±2,97	18,74±4,33	0,333
Ağrı Sonrası			
Sağ Hemisfer *(Ortalama ±SS)*	12,96±5,18	14,78±5,34	0,215
Sol Hemisfer *(Ortalama ±SS)*	13,63±5.50	15,19±4,88	0,269

FTOE* : Fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu



Şekil 16. Serebral fraksiyonel doku oksijeni ekstraksiyon değerleri

4.6. Deri İletkenliği Aktivitesinin Karşılaştırılması

Stres dedektörü tarafından ölçülen deri iletkenliği aktivitesi değerlendirildiğinde, her iki grupta da ağrı öncesine göre ağrı sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptandı (p=0,000)(Tablo 18-19) .

Tablo 18. Ağrı öncesi ve sonrasındaki 30 saniye süresince deri iletkenliği aktivitelerinin karşılaştırılması

	Ağrı Öncesi(pik/sn) *(Ortalama ±SS)*	**Ağrı Sonrası(30sn)(pik/sn)** *(Ortalama ±SS)*	**P Değeri**
Çalışma Grubu	0,017±0,027	0,38 ±0,085	**0,000**
Kontrol Grubu	0,0163±0,25	0,35 ±0,33	**0,000**
Tüm Bebekler	0,0165±0,026	0,36 ±0,34	**0,000**

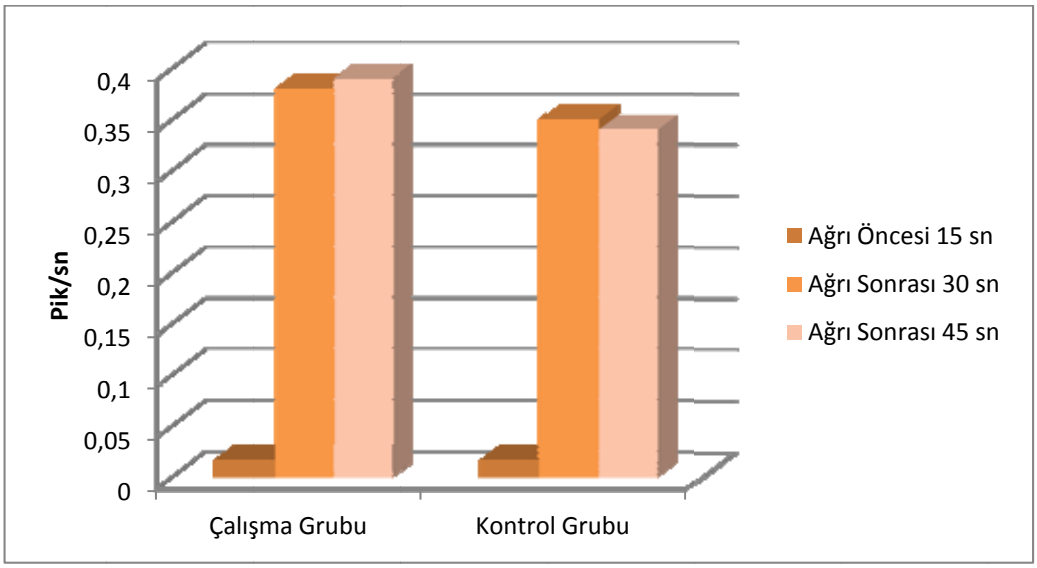
Tablo19. Ağrı öncesi ve sonrasındaki 45 saniye süresince deri iletkenliği aktivitelerinin karşılaştırılması

	Ağrı Öncesi(pik/sn) *(Ortalama ±SS)*	**Ağrı Sonrası(45sn)(pik/sn)** *(Ortalama ±SS)*	**P Değeri**
Çalışma Grubu	0,017±0,027	0,39 ±0,082	**0,000**
Kontrol Grubu	0,0163 ±0,25	0,34±0,33	**0,000**
Tüm Bebekler	0,0165±0,026	0,35 ±0,34	**0,000**

Çalışma ve kontrol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında ise, deri iletkenliği aktivitesinde ağrı öncesinde, ağrı sonrasındaki 30 ve 45 saniye süresince alınan ölçümlerde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte ($p>0,05$) çalışma grubunda daha yüksek değerler elde edildiği görüldü (Tablo 20). Şekil 17'de 45 saniye ölçümlerini yansıtan bar grafikte, çalışma grubunda yükselme, kontrol grubunda ise düşme eğilimindeydi.

Tablo 20. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki deri iletkenliği aktivitesinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**p Değeri**
Deri iletkenliği aktivitesi (pik/sn)			
Ağrı öncesi 15 sn *(Ortalama ±SS)*	0,017± 0,02	0,016±9,02	0,918
Ağrı sonrası 30 sn *(Ortalama ±SS)*	0,38±0,38	0,35±0,33	0,802
Ağrı sonrası 45 sn *(Ortalama ±SS)*	0,39±0,36	0,34±0,33	0,630



Şekil 17. Deri İletkenliği Aktivitesinin Değerlendirilmesi

4.7. NIPS Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması

Ağrılı işlem öncesinde ölçülen NIPS ağrı skorunun, ağrı sonrasında ölçülen skora göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptandı (p=0,000)(Tablo 21)(Şekil 18).

Tablo 21. NIPS ağrı skorunun ağrı öncesinde ve sonrasında karşılaştırılması

	Ağrı Öncesi NIPS* Ağrı Skoru *(Ortalama ±SS)*	**Ağrı Sonrası NIPS* Ağrı Skoru** *(Ortalama ±SS)*	**P değeri**
Çalışma Grubu (n=20)	0,50±0,51	6,84±0,239	**0,000**
Kontrol Grubu (n=40)	0,27±0,46	6,15±0,917	**0,000**
Tüm Bebekler (n=60)	0,267 ±0,45	6,51 ±0,65	**0,000**

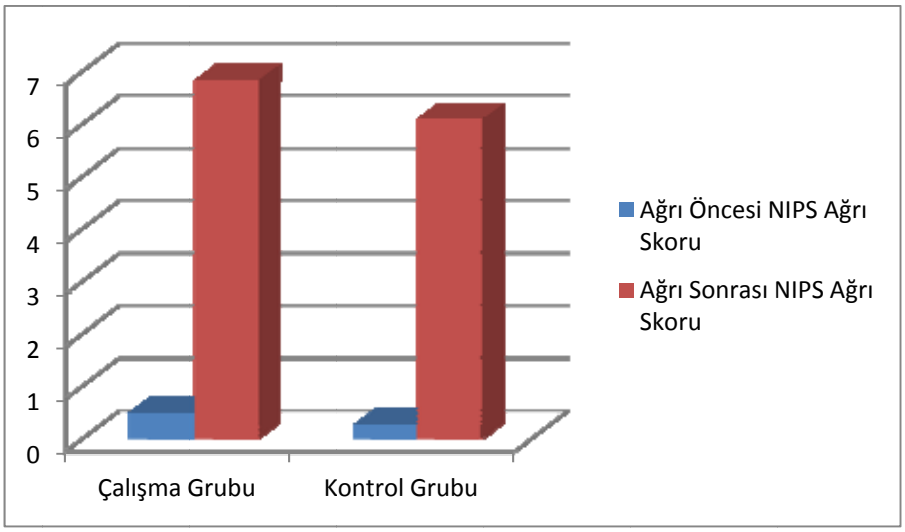
NIPS*: Neonatal infant pain scale

Ağrılı uyaran öncesinde gruplar karşılaştırıldığında ağrı skorunda fark saptanmaz iken (p>0,05), ağrılı uyaran sonrasında değerlendirilen ağrı skoru, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,032)(Tablo 22)(Şekil 18).

Tablo 22. Ağrı skorunun iki grup arasında karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P değeri**
Ağrı Öncesi NIPS* Ağrı Skoru *(Ortalama ±SS)*	0,50 ±0,51	0,27± 0,46	0,134
Ağrı Sonrası NIPS* Ağrı Skoru *(Ortalama ±SS)*	6,84±0,239	6,15±0,917	**0,032**

NIPS*: Neonatal infant pain scale



Şekil 18. Ağrılı uyaran öncesi ve sonrasında grupların NIPS ağrı skorları

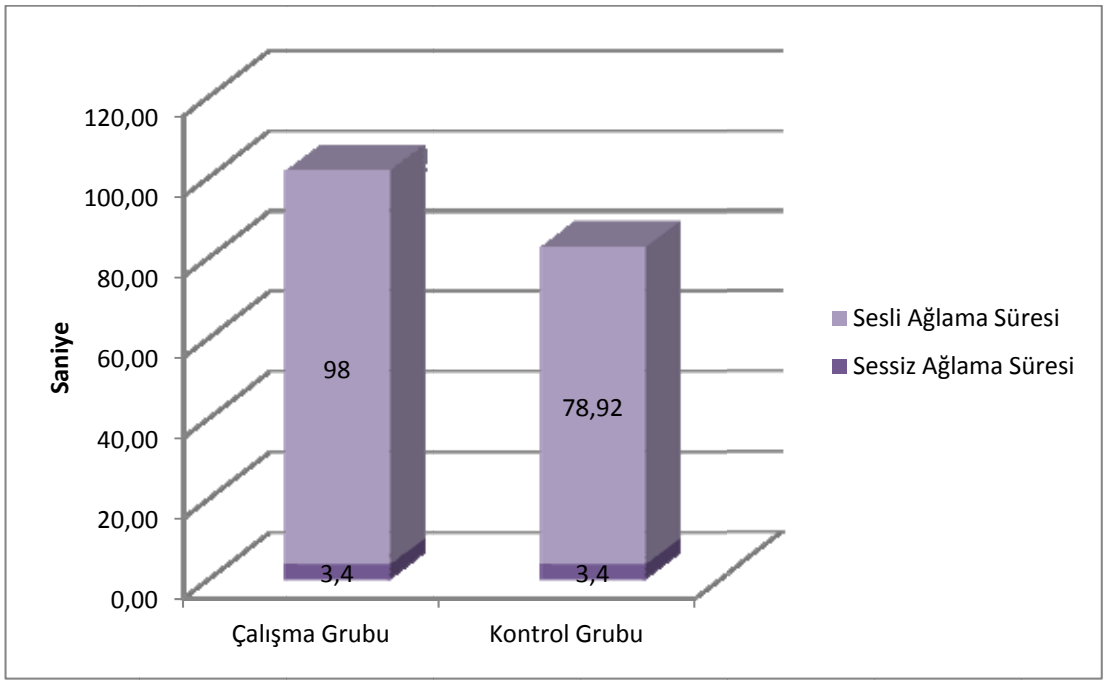
4.8. Ağlama Sürelerinin Karşılaştırılması

Ağrılı uyaran sonrası her iki grubun sessiz, sesli ve toplam ağlama süreleri birbiri ile karşılaştırıldığında, sessiz ağlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p>0,05), sesli ağlama süresinin tekrarlayan ağrı almış grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (p=0,018). Toplam ağlama süresi de calışma grubunda anlamlı ölçüde daha uzundu (p=0,000)(Tablo 23)(Şekil 19).

Video kaydı boyunca susturulamayan ve ağlama süresi 120 sn olarak hesaplanan bebeklerin sayısı çalışma grubunda yedi (%35) iken kontrol grubunda üçtü (%7,5).

Tablo 23. Bebeklerin ağrılı uyaran sonrası ağlama sürelerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=20)	**Kontrol Grubu** (n=40)	**P Değeri**
Sessiz ağlama süresi (sn) *(Ortalama ±SS)*	3,4±5,5	3,4±6,4	1
Sesli ağlama süresi (sn) *(Ortalama ±SS)*	98,00±26,13	78,92±29,71	**0,018**
Toplam ağlama süresi (sn) *(Ortalama ±SS)*	101,40±22,83	82,32±31,19	**0,000**



Şekil 19. Bebeklerin ağrılı uyaran sonrası ağlama süreleri

4.9. NIPS Ağrı Skoru ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki

Ağrılı uyaran sonrası ölçülen NIPS ağrı skoru ile sağ ve sol hemisferdeki oksijenizasyonun ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ağrı skoru ve serebral oksijenizasyondaki azalış yüzdelerinin korelasyonları karşılaştırıldığında, sağ hemisfer için r:0,190, p:0,145; sol hemisfer için ise r:0,199, p:0,128 bulundu. Ayrıca ağrı skoru ile ağrı sonrası sağ ve sol hemisfere ait oksijenizasyon ortalamaları (sağ: r:0,051, p:0,698; sol: r:-0,046, p:0,727), sağ ve sol hemisferin FTOE yüzdeleri (r:-0,220, p:0,091 & r:-0,149, p:0,255) arasında da ilişki yoktu.

4.10. NIPS Ağrı Skoru ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki

Ağrılı uyaran sonrasında değerlendirilen NIPS ağrı skoru ve deri iletkenliği aktivitesinin korelasyonu değerlendirildiğinde, ağrı sonrasındaki 30 sn süresince olan iletkenlik ile ağrı skoru arasında ilişki bulunmadı (r:0,004, p:0,975). Ağrı skoru ile 45 sn süresince olan deri iletkenliğinin de ilişkisi yoktu (r: 0,110, p:0,931).

4.11. Ağlama Süresi ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki

Ağrılı uyaran sonrası ölçülen toplam ağlama süresi ile sağ ve sol hemisferdeki serebral oksijenizasyondaki azalış yüzdesindeki korelasyona bakıldığında, sağ hemisfer için r:0,126, p:0,336; sol hemisfer için ise r: 0,250, p:0,054 olarak bulundu ve aralarında ilişki saptanmadı. Ayrıca ağlama süresi ile ağrı sonrası sağ ve sol hemisfere ait oksijenizasyon ortalamaları (sağ: r:-0,144, p:0,271; sol: r: -0,358, p:0,006), sağ ve sol hemisferin FTOE yüzdeleri (sağ: r:-0,088, p:0,502; sol: r:0,057, p:0,665) arasında da ilişki yoktu.

4.12. Ağlama Süresi ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki

Ağlama süresi ve deri iletkenliği aktivitesinin korelasyonuna bakıldığında, ağrı sonrasındaki 30 (r: 0,164, p: 0212) ve 45(r: 0,167, p: 0,203) saniye süresince ölçülen deri iletkenliği ile ağrı skoru arasında ilişki bulunmadı.

4.13. Oksijen Satürasyonu ve Serebral Oksijenizasyon Arasındaki İlişki

Ağrılı uyaran sonrası ölçülen ortalama oksijen satürasyonu ile sağ ve sol hemisferdeki oksijenizasyon ilişkisi değerlendirildiğinde, ağrı sonrası ortalama oksijen satürasyonu ve sağ hemisferin oksijenizasyon azalış yüzdesi korelasyonu r:-0,168, p:0,200; sol hemisferin için ise r:0,295, p:0,059 bulundu; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ağrılı uyaran sonrası ortalama oksijen satürasyonunun, ortalama sağ ve sol hemisfer oksijenizasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. (r:0,306, **p:0,017** & r:0,321, **p:0,012**)

4.14. Oksijen Satürasyonu ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki

Ağrılı uyaran sonrasında değerlendirilen oksijen satürasyonu ortalaması ve deri iletkenliği aktivitesinin korelasyonu değerlendirildiğinde, ağrı sonrasındaki 30 saniye süresince iletkenlik ile oksijen satürasyonu ortalaması arasında ilişki bulunmadı (r:0,110, p:0,401). Ağrı sonrası oksijen satürasyonu ile 45 saniye süresince deri iletkenliğinin de ilişkisi saptanmadı (r:0,089, p:0,498).

4.15. Serebral Oksijenizasyon ve Deri İletkenliği Aktivitesi Arasındaki İlişki

Ağrı sonrasında değerlendirilen serebral oksijenizasyon ve deri iletkenliği aktivitesinin korelasyonu değerlendirildiğinde ağrı sonrasındaki 30 saniye süresince olan deri iletkenliği aktivitesi ile ağrı sonrası sağ ve sol hemisferin oksijenizasyon azalış yüzdesi arasında anlamlı ilişkisi saptanmadı (sağ: r:0,000, p:0,997; sol: r:0,033, p: 0,802). Ağrı sonrasındaki 30 saniye boyunca olan iletkenlik ile sağ ve sol hemisfer oksijenizasyon ortalaması arasında da korelasyon yoktu (sağ: r:0,167, p:0,203; sol: r:0,094, p:0,475). Ağrı sonrası 30 saniye süresince olan deri iletkenliği ile FTOE değerlerindeki ilişkiye bakıldığında da sağ ve sol hemisfer değerleri arasında korelasyon bulunmadı (sağ: r:-,0,031,p:0,812; sol: r:0,110, p:0,401).

Ağrılı uyaran sonrası 45 saniye süresince ölçülen deri iletkenliği ile serebral oksijenizasyon ilişkisine bakıldığında; ağrı sonrası sağ ve sol hemisferin oksijenizasyon azalış yüzdesi (sağ: r:0,000, p:0,997; sol: r:0,033, p: 0,802), sağ ve sol hemisfer oksijenizasyon ortalaması (sağ: r:0,167, p:0,203; sol: r:0,094, p:0,475), sağ ve sol hemisferin FTOE değerleri (sağ: r:-,0,031,p:0,812; sol: r:0,110, p:0,401) ile 45 saniyelik iletkenliğin korele olmadığı bulundu.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yenidoğan bebekler asırlar boyu cerrahi girişimlerin de dahil olduğu pek çok tıbbi uygulamaya, uygun ağrı tedavisi almadan maruz kalmışlardır (16). Yenidoğan bebeklerin ağrı duymadığına ilişkin görüşler sebebi ile 1980'li yıllara kadar yenidoğanda ağrı algısı ve etkileri ile ilgili araştırma yapılmamış, tedavisinin gerekliliği düşünülmemiştir (1).

İlk olarak 1987 yılında Anand ve Hicker tarafından yenidoğan bebeklerin ağrıyı algılama mekanizmaları tanımlanmış ve yenidoğan bebeklerin ağrıyı algılamaları için gerekli tüm ağrı yolaklarının, kortikal ve subkortikal merkezlerinin yeterince gelişmiş ve fonksiyonel olduğu bildirilmiştir (1). Takip eden yıllarda yenidoğanda ağrı algısı ve etkileri ile ilgili birçok araştırma yapılmış, değerlendirmek için ölçekler geliştirilmiş, tedavileri ile ilgili çalışmalara hız verilmiştir. Ağrının kısa ve uzun dönemde gelişen fizyolojik, psikolojik ve metabolik değişikliklere yol açtığını gösteren pek çok çalışma olmasına karşın, yenidoğanlardaki ağrı algısı ve etkileri ile ilgili birçok bilinmeyen mevcuttur.

Bebeklere doğduğu andan itibaren çok sayıda ağrılı uyaran verilmektedir. Sağlıklı, term doğan ve anne yanında izlenen bebekler dahi, K vitamini ve Hepatit B aşısı için intramusküler enjeksiyona ve ulusal tarama testi için topuktan kan alma gibi işlemlere maruz kalmaktadır. Anne yanında izlenen riskli bebeklere ise (LGA bebekler, diyabetik anne bebekleri, sarılık, sepsis riski olan bebekler gibi) rutin ağrılı işlemler dışında, oluşabilecek sorunları(hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi ve elektroltk bozuklukları gibi) saptamaya yönelik daha fazla sayıda tekrarlayan ağrılı işlem uygulanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan preterm ve diğer bebeklere tanı ve tedavi amacıyla uygulanan ağrılı işlem sayısı ise çok daha fazladır (20).

Yapılan hayvan deneyleri ve insanlarda yapılan çalışmalar özellikle yoğun bakımlardaki bebekler için majör stres kaynağı olan tekrarlayan ağrının, kısa ve uzun dönemde olumsuz sonuçları olduğunu göstermiştir. Kısa dönemde: kalp atım hızı, kalp hızı değişkenliği, kan basıncı, solunum hızı, ortalama havayolu basıncı ve karbondioksit parsiyel basıncında, intrakraniyal basınçta artış; arteriyel oksijen satürasyonu ve cilt kan akımında azalma gibi fizyolojik değişikliklere yol açabilir.

Ayrıca ağrı stresi, bazı hormon düzeylerinde artışa (katekolamin (epinefrin, norepinefrin), glukagon ve steroidler ve buna bağlı karbonhidrat, yağ ve protein katabolik yanıtının tetiklenmesine yol açar. Uzun dönemde büyüme–gelişme geriliği, intrakraniyal kanama ve periventriküler lökomalazi gibi sinir sistemi hastalıkları ve davranış bozuklukları gibi önemli sorunlara neden olabilir (2). Bunların yanı sıra yenidoğan döneminde yaşanan tekrarlayan ağrı deneyiminin ilerleyen yıllarda ağrı algısını ve ağrı yanıtını değiştirdiğine dair veriler bulunmaktadır (7,8). Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda tekrarlayan ağrının, davranışsal ve fizyolojik parametreleri içeren ölçekler ve ağrı değerlendirmesinde yeni yöntemler olan NIRS ve deri iletkenliği aktivitesi ölçüm teknikleri kullanılarak; ağrı yanıtı ve beyin aktivasyonu üzerindeki etkisi, standart ağrı uygulanan bebeklerdeki ağrı yanıtı ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla tekrarlayan ağrılı uyaran almış term LGA bebeklerden oluşan çalışma grubu ile term AGA bebeklerden oluşan kontrol grubunun, ulusal tarama testi için topuk delme işlemi sırasında oluşan ağrıya yanıtları incelenmiştir.

Yenidoğanda ağrı algısı ve yanıtı, doğum şekli, genetik varyasyon, cinsiyet ve nörolojik matürasyondan etkilendiğinden, çalışma ve kontrol gruplarının benzer özellikler içermesi önem taşımaktadır. (33). Çalışmamızda tekrarlayan ağrı dışında ağrıyı etkileyebilecek faktörler gözden geçirilmiştir. Normal spontan doğumda bebeğin yaşadığı stresin ve salgılanan hormonların ağrı yanıtını etkileyebileceği yine sezeryan ile doğan bebeklerde anneye verilen anestetik ilaçların etkilerine bağlı olarak da ağrı yanıtının değişebileceği ileri sürülmüştür (33). Çalışmamızda gruplar arasında doğum şekli oranları arasında fark yoktur. Bebeğin gestasyon haftası ve postnatal yaşı da ağrı algısı ve yanıtında farklılıklara neden olan bir diğer faktördür (). Çalışmalar preterm bebeklerin ağrıyı daha iyi hissetmelerine karşın yeterli ağrı yanıtını veremediklerini göstermiştir (81). Çalışma grubumuzu oluşturan bebeklerin tümü terme ulaşmış olup, çalışmanın yapıldığı postnatal saat her iki grupta benzerdir. Pek çok çalışmada kız ve erkek bebeklerin ağrı yanıtlarının farklı olduğu gözlenmiştir (129). Bir çalışmada erkeklerde daha yüksek kortizol yanıtı, kızlarda ise daha fazla nabız değişikliği ve daha fazla yüz ifadesi değişikliği olduğu görülmüştür

(129). Farklı bir çalışmada ise 28-42 hafta arasındaki yenidoğanlar değerlendirilmiş, her gestasyon yaşında, kız bebeklerin ağrıya cevabının daha belirgin olduğu bulunmuştur (130). Bir çalışmada ise, ağrı sonrası oluşan beyin aktivasyonunun erkeklerde daha belirgin olduğu gözlenmiştir (95). Araştırmamızda, çalışma ve kontrol grubundaki bebekler kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür. Anneye ve bebeğe ait demografik veriler karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresindeki bu fark çalışma grubunu oluşturan bebeklerin LGA olmasından kaynaklanmaktadır.

Yenidoğanda ağrıyı etkilediği düşünülen bir diğer faktör bebeklere sıklıkla uygulanan dokunma uyarısıdır. Ağrı uyarısı ile ilgili mesajları taşıyan spinal kordun arka boynuzundaki liflerin, bebeklerde dokunma duyusunu taşıyan liflerin çok yakınında yer aldığı, dokunma uyarılarının bu liflerden atlayabildiği ve bebek tarafından ağrı gibi algılanabildiği ileri sürülmektedir (25,55). Bu nedenle sık ve tekrarlayan dokunma uyarısının da, ağrı gibi algılanarak benzer olumsuz etkilere yol açabileceği düşünülebilir. Literatürde bildirilen ve tekrarlayan ağrıyı araştıran çalışmalarda dokunma uyarılarının göz önünde bulundurulmadığı görülmektedir. Araştırmamızda tüm dokunma uyarılarını tespit etmek mümkün olmasa da, fikir vermesi açısından bebeklerin bez değişim ve giysi değişim sayıları hesaplandı; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) ve böylelikle gruplar arasında ağrı yanıtını etkileyebilecek bir faktör daha dışlanmış oldu.

Annenin hamileliğindeki kan şekeri yüksekliğinin bebeğin ağrı yanıtını etkileyebileceği düşünülmüştür. Literatürde ağrı tedavisinde kullanılan sukrozun, tekrarlayan dozlarda kullanıldığında ağrı yanıtını değiştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur (131).Yapılan hayvan deneylerinde kronik sukroz maruziyetinin dopamin ve opioid reseptörlerinin 'messanger RNA' düzeylerini değiştirerek ağrı yolaklarını olumsuz (morfin benzeri etki) etkilediğinden bahsedilmektedir(131). Sukroz gibi glukozun da ağrı yollarını etkileyebileceği ve anne karnında yüksek glukozla karşılaşmış diyabetik anne bebeklerinin de ağrı yanıtlarının değişmiş olabileceği varsayımından yola çıkarak, diyabetik anne bebekleri çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamızda tüm bebeklerin annelerinin OGTT sonuçlarının, çalışma grubundaki

bebeklerin annelerinin HbA1c düzeylerinin normal sınırlarda olması, bu olasılığı ortadan kaldırmıştır. Taddio ve arkadaşlarının çalışmalarında ise tekrarlayan ağrı grubu olarak diyabetik anne bebekleri seçilmiştir (7,8). Bu çalışmalarda annelere ait kan şekeri takibi, diyabetin kontrolü ile ilgili bir veri sunulmamaktadır.

Literatürde yenidoğan bebeklerin ağrıya yanıtında bebeğin davranışsal durumunun önemli bir etken olduğu ve ağrıya yanıtın bebek uyanık durumda iken daha fazla gözlendiği yer almaktadır (57). Uyanık olan yenidoğanların, uykulu olanlara göre ağrılı uyaranlara daha yüksek kalp tepe atımı değişikliği gösterdikleri saptanmıştır (132). Çalışmamızda ağrılı işlem öncesinde bebeklerin davranışsal durumlarına ait oranlar karşılaştırıldığında, iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda anneye ve bebeğe ait demografik veriler ile bebekteki ağrı yanıtını etkileyebilecek faktörlerin iki grup arasında istatistiksel olarak benzer olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda 'tekrarlayan ağrı' dışında ağrı üzerine etkili olduğu düşünülen diğer faktörler önemli ölçüde dışlanmıştır.

Yenidoğanlarda ağrıyı değerlendirebilecek "altın standart" bir yöntem bulunamamıştır. Yenidoğanlarda ağrıyı ölçmek için geliştirilen ölçekler genellikle ağrı ile oluşan fizyolojik parametrelerdeki değişimleri, davranışsal yanıtları ve stres hormonlarının salınımını temel almaktadır (82). Bahsi geçen yanıtların oluşumunda, yenidoğanın ağrıyla karşılaşma süresi de önemli rol oynar. Kısa süre ağrı ile karşılaşıldığında davranışsal ve fizyolojik değişkenler, saatler ve günler süren ağrı ile karşılaşıldığında ise hormon düzeyleri ve metabolik yanıtlar, ağrıyı değerlendirmede daha yararlı olabilmektedir (83,84). Bu nedenle çalışmamızda ağrı oluşturan 'topuk delme işlemi' değerlendirilirken, davranışsal ve fizyolojik değişikliklerden yararlanılmıştır.

Davranışsal değişkenler arasında yer alan ve ağrılı uyaran sonrasında başlayan ağlama süresinin, ağrı yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar vardır (119,120). Araştırmamızda topuk delme işlemi sonrasında ağlama süreleri değerlendirildiğinde çalışma grubunda ağlama süresinin, kontrol grubuna göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Literatürde ağlama süresi değerlendirilirken, sesli ağlamanın yanı sıra, sessiz ağlama süresinin

öneminden de bahsedilmektedir (119). Sessiz ağlamada yüz ifadesiyle bebeğin ağladığı anlaşılırken, bebek ses çıkaramamaktadır. Özellikle ses çıkaramayan pretermlerde ve ventilatördeki bebeklerde bu parametrenin değerlendirilmesi daha önemlidir. Çalışmamızda her iki gruptaki sessiz ağlama süreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Taddio ve arkadaşları çalışmalarında, diyabetik ve diyabetik olmayan anne bebeklerinin ağrı yanıtını, venöz kan alma işlemini takiben karşılaştırmışlardır. Tekrarlayan ağrı grubunda ağlama süresi ve ağrı skorunu, bizimkine benzer olarak, yüksek bulmuşlardır (7). Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında tekrarlayan ağrıda sukroz kullanımının ağrı yanıtına etkisini değerlendirmişlerdir (8). Sukroz ağrı yanıtında düşüşe neden olmuş; ancak tekrarlayan ağrılı uyaran alan grupta hiperaljezi gelişmesini engellememiştir. Bu çalışma da, bizim çalışmamıza benzer şekilde, tekrarlayan ağrı grubunda ağlama süresi daha uzun bulunmuştur.

Davranışsal değişkenleri temel alarak geliştirilen değerlendirme yöntemleri arasında ağrı ölçekleri de yer almaktadır. Günümüzde kullanılan farklı ölçeklerin bir kısmı sadece bebeğe ait yüz ifadesi, vücut hareketleri gibi ağrı sonrasında oluşan davranışsal değişimleri kapsarken (tek boyutlu ölçekler), bir kısmı bunların yanısıra fizyolojik parametleri de (solunum hareketleri, kalp atım hızı gibi) içermektedir (çok boyutlu ölçekler). Bu ölçekler ağrılı uyaran sonucunda oluşan değişimlere puan vererek ağrıyı hesaplamaktadırlar. AHCPR (Agency for Healt Care Policy and Reseach), yenidoğanda ağrının değerlendirilmesinde çok boyutlu ölçeklerin kullanılmasını önermektedir (81). Ancak seçilen ölçeklerin ağrının türüne ve bebeğin gestasyon haftasına uygun olmasına dikkat edilmelidir. Örneğin prematürelerde çok boyutlu ölçekler yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. İmmatüriteden dolayı, ağrı yanıtında davranışsal değişiklikleri gösteremeyen bebeklerin puanlarının düşük olması, ağrı duymadıklarını göstermez. Bu bebeklerdeki ağrı skorunda davranışsal ve fizyolojik değişkenler ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda topuk delme işlemi sırasında ağrıyı değerlendirirken kullandığımız yöntemlerden biri olan NIPS (Neonatal infant pain scale) ağrı skorunun ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (123,124). Term bebeklerde minör ağrıyı değerlendirmede ideal bir yöntem olarak kabul görmektedir.

Yüz ifadesi, kol hareketi, bacak hareketi, ağlama ve uyanıklık durumunu içeren beş davranışsal ve solunum şeklini içeren bir fizyolojik göstergeden oluşur. AHCPR'nin önerdiği gibi çok boyutlu bir ağrı ölçeğidir. Çalışmamızda NIPS ağrı skorunun tekrarlayan ağrı alan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır($p<0,05$). Taddio ve arkadaşları tekrarlayan ağrının etkisini değerlendiren çalışmalarında ağrı ölçeği olarak VAS (Visual Analog Scale) ile NFSC (Neonatal Facial Coding System) parametrelerinden 'yüz buruşturma' parametresini kullanmışlardır. (7). VAS' da araştırmacı tarafından bebeğin gösterdiği ağrı yanıtına 0 ile 100 arasında puan verilmektedir. Yüz buruşturma ise, kaşların şişirilmesi, gözlerin kapatılıp sıkılması ve nazolabiyal oluğun belirginleşmesini içeren üç değişkenden oluşmaktadır. Bu ölçekler sadece davranışsal parametrelerden oluşan tek boyutlu subjektif yöntemlerdir. Taddio ve arkadaşları bu çalışmalarında tekrarlayan ağrı grubunda daha yüksek skorlar bildirmişlerdir. Aynı araştırma grubu tarafından yapılan diğer çalışmada çok boyutlu bir ölçek olan PIPP (Pain Infant Pain Profile) kullanılmıştır (8). Yüz ifadesi gibi davranışsal değişiklikler ile birlikte kalp tepe atımı ve oksijen satürasyonu da skorlamaya dahil edilmiştir. Yine sık ağrıyla karşılaşan grupta ağrı skorunu daha yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak, farklı ölçekler kullanılmasına karşın, bizim çalışmamız ile Taddio ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçlarının benzer olduğu görülmektedir.

Yenidoğanda ağrı yanıtını değerlendirmede fizyolojik değişkenlerden de farydalanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar ağrılı uyaran ile otonom sinir sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan kalp tepe atımındaki (KTA) ve periferik oksijen satürasyonundaki (SaO_2) değişimlerdir (18,58,83) . Çalışmamızda ağrı öncesinde iki grup arasında işlem öncesi bazal KTA ve SaO_2 değerleri arasında herhangi bir fark saptanmaz iken ($p>0,05$); işlemle beraber gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde KTA sayısında artış, SaO_2 yüzdesinde azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgular yenidoğanlarda fizyolojik değişiklikleri inceleyen çok sayıdaki çalışma ile uyumludur. Pineless ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, 29-36 gestasyon haftasında doğan 22 preterm bebek değerlendirilmiş ve bebeklerde ardı ardına yapılan üç topuk delme işleminde de, bizim çalışmamıza benzer şekilde KTA değerlerinin arttığı tespit

edilmiştir (133). Bu sonuç, preterm bebeklerin de term bebeklere benzer bir fizyolojik yanıt verebildiklerini göstermektedir. Bartocci ve arkadaşları da 28-36 gestasyon haftasındaki pretermlerde yaptıkları çalışmada, ağrının serebral oksijenizasyon, KTA ve SaO_2 üzerine etkisini araştırmışlar; ağrılı uyarandan sonra KTA'da artış, SaO_2' de düşüş olurken ağrısız taktil uyarandan sonra bu fizyolojik parametrelerde herhangi bir değişim olmadığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, tekrarlayan ağrı alan ve almayan gruplara ait fizyolojik değişkenlerin karşılaştırılması için, maksimum KTA, minimum SaO2 ve bu değerlerin bazale göre değişim yüzdesine bakıldığında; iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Ağrı sonrasındaki bazal ve tepe değerleri dışında, ağrılı uyaranın başlangıcından itibaren ilk bir dakikadaki KTA ve SaO2 ortalamalarını karşılaştırıldığında, iki grup arasında ağrı sonrası KTA ortalamalarında anlamlı fark yokken, oksijen satürasyonu ortalamasının daha sık ağrı ile karşılaşan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (%87,75±4,45 vs %90.90±4,88 [$p =0,019$]). Pineless ve arkadaşları bebeklerde ardı ardına yapılan üç topuk delme işlemindeki ağrı yanıtlarını değerlendirdiklerinde, üçüncü topuk delmede ilk iki işleme göre KTA değerlerindeki artış yüzdesinin daha fazla olduğu göstermişler ve son işlemde ağrı yanıtının yüksek bulunmasının tekrarlayan ağrının etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada her ağrılı uyaran sonrasında aynı bebekte gelişen ağrı yanıtı değerlendirilmiş; böylece bireysel farklılıklar ortadan kaldırılmıştır. Çalışmamızın üstün tarafı ise, sadece tepe değeri ve değişim yüzdesinin değil, KTA ve SaO_2 değeri ortalamalarının değerlendirilmesidir. Taddio ve arkadaşlarının çalışmasında tekrarlayan ağrı grubunda davranışsal parametrelerin yanında KTA ve SaO_2 yi içeren PIPP skorunun yüksek olduğu bildirilmekle birlikte, bu skoru oluşturan parametrelere ait değerler ayrı ayrı sunulmamıştır. PIPP skorundaki yükseklik KTA ve SaO_2'deki değişimlerden veya sadece davranışsal paremetrelerden etkilenmiş olabilir.

Son yıllarda yenidoğandaki ağrının değerlendirilmesinde kullanımı gündeme gelen bir diğer fizyolojik değişken ise, NIRS tekniği ile ölçülen bölgesel serebral oksijenizasyondur. Ağrı ile beyin kortikal aktivasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar 2000'li yıllarda başlamıştır (95,96). Slater ve arkadaşlarının

araştırmasında 25-45 gestasyon haftaları arasındaki bebekler değerlendirilmiş, ağrılı uyaran sonrası, ağrı algısında önemli bir merkez olan prefrontal alanda yapılan ölçümde, serebral oksijenizasyonun arttığı, oksipital alanda ise herhangi bir değişim olmadığı gösterilmiştir (95). Bu nedenle bizim çalışmamızda da prefrontal bölgeye, her iki hemisferi değerlendirmek üzere, sağ ve sol tarafa iki adet NIRS sensörü yerleştirilmiştir. Aynı yıl Bartocci ve arkadaşları tarafından 28-36 haftalık preterm bebeklerle yapılan bir çalışmada ise, bebeklere hem ağrılı, hem de ağrısız taktil uyaran verilmiş; her iki grupta da prefrontal alanda beyin aktivitesi artmıştır (96). Aynı çalışmada nabız oksimetresi ile KTA ve SaO_2 değerleri ölçüldüğünde, ağrılı uyaran sonrası KTA'ında artış, SaO_2 değerlerinde ise düşüş görülürken, taktil uyarandan sonra, her iki parametrede anlamlı bir değişim olmamıştır. Önceki çalışmalarda ağrı sonrasında NIRS ölçümlerinde artış gözlenirken, olgu grubumuzda serebral oksijenizasyonun ağrılı uyaran öncesine göre düşüş gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak bebeklerin hiçbirinde serebral oksijenizasyon değeri serebral hipoksi sınırının (<%55) altına inmemiştir. Literatürde serebral oksijenizasyon değerinin, bebekteki hemoglobin değerine, serebral kan akımına veya periferik oksijen satürasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (102). Olgu grubumuzun tümünü sağlıklı term bebekler oluşturduğundan ve çok az miktarda kan örneği alındığından, hemoglobin değerlerinde fark gelişmesi beklenmemektedir. Hayvan deneylerinde ve insanlarla yapılan çalışmalarda, ağrı sonrası oluşan stres ve ağlamanın etkisi ile KTA ve kan basıncındaki artışa bağlı olarak serebral kan akımında artış olduğu bildirilmektedir (2,18,57). Diğer yandan, diyaframın zorlanması, solunum hareketlerindeki değişiklikler ve artan metabolizmaya bağlı olarak kısmi bir hipoksi gelişebildiği vurgulanmaktadır (2,18). Bizim çalışamamızda da KTA ve SaO_2 değerlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. NIRS değerlerini etkileyen ve yukarıda bahsedilen faktörlerin etkisi dışlandığında, bu düşüşün daha çok periferik oksijen satürasyonundaki düşüş ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı sonuçlanmasında, olgu grubumuzu term bebeklerin oluşturması da rol oynamış olabilir. Literatürde bahsi geçen çalışmalar pretermatürelerde yapılmışken, bizim çalışmamız sağlıklı term bebeklerde yapılmıştır. Prematürelerde, immatürite veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle (sepsis, mekanik ventilatörde olma

vb.), ağrı ile oluşan davranışsal değişikliklerin (kuvvetli ağlama gibi) termlerdeki kadar oluşmadığı bildirilmiştir (61). Olgu grubumuzu oluşturan term bebekler ise preterm bebeklere oranla daha güçlü ve uzun süre ağlayabilmektedir; bu da periferik oksijen satürasyonunda daha fazla düşüşe yol açarak NIRS değerlerin de düşüşe neden olabilir.

Beyin aktivasyonu değerlendirilirken ölçülen serebral oksijenizasyon (rScO2) değerinin yanı sıra, beyne oksijen sunumu ve beyindeki kullanımı arasındaki dengeyi gösteren 'fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonundan da (FTOE) yararlanılmaktadır (94). FTOE= (SaO_2-$rScO_2$) / SaO_2 formülü kullanılarak hesaplanan bu değerin artması, beynin oksijen kullanımı değişmemek koşuluyla, beyne sunulan oksijenin azalması veya beyinde oksijen tüketiminin arttığını gösterir; FTOE' nin azalması ise, beynin daha az oksijen tükettiği veya beynin oksijen kullanımı değişmezken, beyne daha fazla oksijen sunulduğu anlamına gelir. Çalışmamızda ağrılı uyaran sonrası FTOE değerinin, literatürde bildirilenin tersine, ağrı öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda, SaO_2'deki azalış yüzdesinin (%13,68±7.92), rScO2'ye göre (sağ: %5,71±3,40; sol: %5,89±3,43) daha fazla olmasının, FTOE'deki bu düşüşte rol oynadığını ve bu konuda daha fazla sayıda olgu içeren yeni çalışmalarla bu konuya açıklık getirilebileceğini düşünmekteyiz.

Önceki çalışmalarda beynin sağ ve sol hemisferine ait değerler karşılaştırıldığında, ağrılı uyaranın verildiği tarafın karşı hemisferinde oksijenizasyonunun daha çok etkilendiği görülmüştür (95,96) Slater ve arkadaşları, sağ elinden veya topuğundan kan alınan bebeklerin sol hemisferlerinin daha çok etkilendiğini, sol tarafta ağrılı işlem uygulandığında ise, sağ hemisferin daha çok etkilendiğini göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda ise, ağrı öncesinde ve sonrasında ölçülen sağ ve sol hemisferin oksijenizasyon değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tekrarlayan ağrının serebral oksijenizasyon üzerine etkisi, ilk kez Ozawa ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları araştırmada değerlendirilmiştir (9). Olgu grubunu term ile preterm bebeklerin oluşturduğu çalışmada, tekrarlayan ağrı alan ve almayan gruplar karşılaştırılmıştır; gruplar arasında fizyolojik parametreler, PIPP (Premature İnfant Pain Profile) ağrı skoru, serebral oksijenizasyon değerleri arasında

anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada gruplara ait önceki ağrılı uyaranlarla ilgili veriler yeterli olmayıp, önceki ağrılı işlemlerin türü de belirtilmemiştir. Tekrarlayan ağrı grubuna daha önce bir kez ağrılı uyaran almış olan bebekler de katılmış; kontrol grubu için birçok merkezde doğumda uygulanan K vitamini ve Hepatit B enjeksiyonun uygulanıp uygulanmadığı ile ilgili veriler sunulmamıştır. Ağrı skorunda ve serebral oksijenizasyonda gruplar arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızda tekrarlayan ağrının serebral oksijenizasyona etkisini değerlendirmek üzere, iki grup arasındaki bazal, minimum $rCsO_2$ (regional cerebral oxygen saturation) değerleri ile azalış yüzdeleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır (P>0,05). Bu değerlerin yanı sıra, ağrılı işlem sonrası birinci dakikadaki rCsO2 ortalamalarında ve FTOE değerlerinde de iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Ağrı değerlendirmesinde kullanımı son yıllarda gündeme gelen serebral oksijenizasyonun, diğer ağrı ölçekleriyle ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Ozawa ve arkadaşları aynı çalışmalarında PIPP ağrı skoru ile serebral oksijenizasyon ilişkisini üç farklı grupta (Grup1:tekrarlayan ağrı almış term bebekler, Grup 2: tekrarlayan ağrı almış preterm bebekler, Grup 3:Ağrılı uyaran almamış term bebekler) karşılaştırmışlar, term bebeklerden oluşan kontrol grubunun PIPP skoru ve preterm bebeklerden oluşan tekrarlayan ağrı grubununun PIPP skorunun fizyolojik parametreleri ile serebral oksijenizasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir; ancak term bebeklerden oluşan tekrarlayan ağrı grubunda ilişki saptamamışlardır. Ağrı skorları ve serebral oksijenizasyon ilişkisini inceleyen başka bir çalışma Slater ve arkadaşları tarafından yapılmış, ağrılı uyaran sonrası ölçülen PIPP skorları ile serebral oksijenizasyon arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (9). Bu korelasyonun yüz bulgularında daha anlamlı olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız NIPS ağrı skoru ile serebral oksijenizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde, NIPS ağrı skoru ile serebral oksijenizasyona ait azalma yüzdeleri, ağrı sonrası ortalama $rScO_2$ değerleri, FTOE yüzdeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ağlama süresi ile beyin oksijenizasyonuna ilişkin aynı verilerin ilişkisine bakıldığında da, anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Serebral oksijenizasyon ve diğer fizyolojik parametrelerin ilişkisi incelendiğinde ise,

ağrı sonrası her iki hemisfere ait ortalama $rScO_2$ ile ortalama SaO_2 değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (sağ: r:0,306, **p:0,017** & sol: r:0,321, **p:0,012**) . Bu bulgu, daha önce bahsettiğimiz periferik oksijen satürasyonunun beyin oksijenizasyonunu etkiliyebileceği görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, ağrıyı değerlendirmede NIRS tekniği ile serebral oksijenizasyon ölçümü, bebeğin immatüritesi ve hastalığından bağımsız olarak, ağrının üst merkezlerdeki cevabını yansıtması bakımından değerli olabilecek objektif bir yöntem olarak gündeme gelmiş olsa da, ağrı ile oluşan diğer fizyolojik değişikliklerden nasıl etkilendiği, ağrıyı değerlendirmede hangi tip NIRS cihazlarının kullanılacağı, yapılacak ölçümlerin zamanlaması/izlem süresi ve uygun parametrelerin seçilmesi konularını aydınlatacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yenidoğanlardaki ağrıyı değerlendirirken son yıllarda kullanılan bir diğer yöntem ise, stres dedektörü ile deri iletkenliği aktivitesinin ölçülmesidir. Stres dedektörü, ağrıya bağlı gelişen stresin otonom sinir sistemini aktive ederek terlemeye yol açması ve terlemenin derin iletkenliğini artırması esasına dayanarak çalışır. Bebek ve çocuklarda stres dedektörü ile ağrının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır (108-110). Ancak cihazın term ve preterm bebeklerde kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır (108,109). deri iletkenliği aktivitesi ile bebeğe ait davranışsal durum, ağlama skorları, ağlama süresi ve kalp hızı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (108). Storm ve arkadaşlarının çalışmasında, 29-34. gestasyon haftalarındaki bebeklerde, topuk delme işlemi öncesinde ve sonrasındaki deri iletkenliği aktivitesi ile bebeğin davranışsal durumu arasında ilişki bulunmuştur (108). Bu çalışmadaki en anlamlı ilişkinin, cihazın değerlendirdiği farklı parametrelerden biri olan, 'iletkenlikteki dalgalanmada oluşan pik sayısı' ile olduğu saptanmış; derin uykuda en düşük olduğu ve ağlama boyunca yükseldiği gösterilmiştir. Cihazın monitörüne 'pik/sn' şeklinde yansıyan bu değerin, cihaz ile elde edilen parametreler içinde, yenidoğanda ağrıyı en iyi yansıtan parametre olduğu kabul edilmiştir. Eriksson ve arkadaşlarının çalışmasında, deri iletkenliği aktivitesinin bebeklere uygulanan taktil uyaran sonrası yükselmediği, ağrılı uyaran sonrasında ise yükseldiği ve bir zaman sonra normale döndüğü gösterilmiştir (109). Çalışmamızda ağrı öncesi ve sonrası deri iletkenliği aktivitesi karşılaştırıldığında, bu

çalışmalara benzer şekilde, her iki grupta da ağrı sonrasındaki 30 saniye ve 45 saniye süresince, ağrı öncesine göre daha yüksek değerle elde edildiği görülmüştür ($p<0,05$). Ağrı sonrasında iki grubun deri iletkenliği aktiviteleri karşılaştırıldığında ise, tekrarlayan ağrılı uyaran almış grubun kontrol grubuna göre daha yüksek değerleri olduğu ($0,39\pm0,36$ & $0,34\pm0,33$), ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa kavuşamadığı saptanmıştır ($p=0,630$). Dikkat çekici bir diğer bulgu ise, deri iletkenliği aktivitesinin ağrı sonrası 30 saniyeden sonraki 45 saniyede, tekrarlayan ağrı alan grupta artış, kontrol grubunda ise azalma göstermesiydi. Bu veriler, tekrarlayan ağrıya maruz kalmış gruptaki bebeklerin sempatik sinir sistemlerinin verdiği yanıtın daha uzun sürdüğünün ve giderek şiddetlendiğinin, standart ağrı almış bebeklerde ise ağrı yanıtının daha kısa zamanda sona erdiğinin göstergesi olabilir. Bu bulgular, tekrarlayan ağrının, ağrı yanıtını artırdığı görüşünü desteklemektedir. Çalışma ve kontrol grubu arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, olgu sayısının azlığı ve ölçüm süresinin kısa olmasına bağlanabilir. Çalışmamız literatürde tekrarlayan ağrıda deri iletkenliği aktivitesini araştıran ilk çalışmadır.

Literatürde stres dedektörü ile diğer ağrı ölçeklerinin ilişkisi araştıran çalışmalar mevcuttur (108,109). Daha önce bahsedildiği gibi, Storm ve arkadaşları 29. gestasyon haftasından itibaren bebeklerin davranışsal durumları ile deri iletkenliği aktivitesi arasında korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Hullet ve arkadaşları postop dönemde çocuklardaki KTA ve SaO_2 değerleri ile stres dedektörü ölçümleri arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermişlerdir (134). Eriksson ve arkadaşları, deri iletkenliği aktivitesinin ve PIPP ağrı skorunun ağrı sonrasında artığını, ancak aralarındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını bildirmişlerdir (109). Bizim çalışmamızda da, kullanılan diğer ağrı değerlendirme yöntemleri ile stres dedektörünün ilişkisine bakılmıştır. NIPS ağrı skoru ve deri iletkenliği aktivitesinin her ikisi de ağrıdan sonra artmış bulunsa da, aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ağlama süresi ile deri iletkenliği aktivitesi arasında da, anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Fizyolojik parametrelere bakıldığında da, KTA, oksijen satürasyonu ve serebral oksijenizasyon değerleri ile deri iletkenliği aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak, stres dedektörü

yenidoğanlardaki ağrıyı değerlendirmede kullanılabilecek objektif bir yöntem olması bakımından umut verici olsa da, rutin kullanıma girmesini destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatür ışığında tekrarlayan ağrı deneyiminin, ileri yıllarda yaşanan ağrı yanıtında artışa neden olabileceği öngörülerek planlanan çalışmamızda, yenidoğandaki ağrı yanıtını değerlendirmede kullanılan davranışsal parametre olan ağlama süresinin, fizyolojik paremetre olan periferik oksijen satürasyonunun, hem fizyolojik hem davranışsal paremetreleri içeren NIPS ağrı skorunun tekrarlayan ağrı alan grupta daha çok etkilendiği görülmüştür. Çalışmamız bahsi geçen ölçeklerin yanısıra, son yıllarda objektif bir yöntem olarak gündeme gelen, serebral oksijenizasyon ölçümü ve deri iletkenliği aktivitesi ölçümünün beraber kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu yeni yöntemler ile hernekadar tekrarlayan ağrının, ağrı yanıtına etkisi gösterilememiş olsa da, deri iletkenliği aktivitesi değerleri, tekrarlayan ağrıyla karşılaşan bebeklerde, ağrı sonrası otonom yanıtın daha şiddetli olduğuna ve daha uzun sürdüğüne dair ipuçları vermektedir. Çalışmamızda hesaplanan örneklem büyüklüğüne ulaşılmış olsa da, daha büyük olgu gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ağrıyı değerlendirmede ideal sürenin ne olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda ağrı sonrası iki dakika boyunca değerlendirme yapılmıştır. Daha uzun değerlendirme süresi kullanıldığında farklı sonuçlar elde edilerek, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan sonuçların anlam kazanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kullanılan çok sayıdaki ağrı ölçeği ile ağrı öncesi ve sonrası durumun karşılaştırılmasının yanında, bu parametrelerin birbiri ile ilişkileri de incelenmiştir. Bu bağlamda günümüzde 'altın standardı' olmayan ağrı ölçeklerinin değerlendirilmesi bakımından da literatüre katkısı olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaşamın ilk günlerinde tekrarlayan ağrıyla karşılaşmanın kısa dönemdeki etkileri ortaya konulmuştur. Halen tekrarlayan ağrının, uzun döneme yansıyan olumsuz etkilerini ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda, tüm sağlık çalışanlarının gereksiz ağrılı işlemlerden mümkün olduğunca kaçınmaları ve ağrıyı azaltmaya yönelik önlemlerin alınması konusunda eğitilmelerinin önem taşıdığını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Anand KJ, Hickey P. Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl Med 1987;317:1321-1347.

2. Anand KJ, Car DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. Pediatr Clin North Am 1989;36:795-822

3. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. Curr Opin Neurobiol 2000; 10: 138-145

4. Bhutta AT, Rovnaghi C, Simpson PM, Gossett JM, Scolza FM, Anand KJ. Interactions of inflammotary pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects. Physiol Behav 2001; 73: 51-58

5. Lidow MS, Song ZM, Ren K. Long term effects of short-lasting early local inflammotary insult. Neuroreport 2001; 12: 399-403

6. Britto CD, Rao Pn S, Nesargi S, Nair S, Rao S, Thilagavathy T, Ramesh A, Bhat S. PAIN-Perception and Assessment of Painful Procedures in the NICU. J Trop Pediatr. 2014 Jul 21. pii: fmu039. [Epub ahead of print]

7. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. JAMA 2002;288:857–861.

8. Taddio A, Shah v, Atenafu E, Katz J. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. PAIN 144 (2009) 43–48

9. Ozawa M, Kanda K, Hirata M, Kusakawa I, Suzuki C. Influence of repeated painful procedures on prefrontal cortical pain responses in newborns. Acta paediatr, 2011; 100 (2), pp. 198-203

10. Anand KJS, Stevens BJ, Mcgrath PJ. Pain in neonates and infants. Pain Research and clinical mangament. Elsevier. 2007.

11. Slater R, Cantarella A, Gallella S, et al. Cortical pain responses in human infants. J Neurosci. 2006;26:3662-3666.

12. Storm H. Development of emotional sweating in the preterm infant measured by skin conductance, Early Human Development 62(2001)149-158.

13. Dallenbach KM. Pain: History and present status. American Journal of Psychology. July 1939;52:331–347.

14. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ. Pain terms. A list with definitions and notes on usage recommended by the IASP subcommittee on Taxonomy. Pain 1979;6:249-252

15. International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy. Announcement: Modification of pain definition. 1ASP Newslett. 2001;2:2

16. Unruh AM. Voices from the past: ancient views of pain in childhood. Clin J Pain 1992; 8: 247-254

17. Mark EO. Pain conceptual and methodological issues. Pain 1984;20:213-230.

18. Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. Br Med Bull 1991;47:667-675.

19. Porter FL, Wolf CM, Gold J, et al. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. Pediatrics 1997;100:626-632.

20. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;72:F47-48.

21. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. J Dev Behav Pediatr. 1999;20:253-261.

22. Fitzgerald M, Millard C, Mclntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. Pain. 1989;39:31-36.

23. Reynolds ML, Fitzgerald M. Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. J Comp Neurol. 1995;358: 487-498.

24. Okado N, Kakimi S, Kojima T. Synaptogenesis in the cervicalcord of the human embryo: Sequence of synapse formation in a spinal reflex pathway. J Comp Neurol. 1979;184:491-518.

25. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. Pain. 1996;67:3-6;209-211.

26. Anand KJ. Effects of perinatal pain and stress. Prog Brain Res. 2000;122:117-129.

27. Fitzgerald M. Development of the peripheral and spinal pain system. In: Anand K, Stevens B, McGrath P (eds). Pain in Neonates. Vol 10. 2nd Revised and Enlarged Ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science, 2000:9-21.

28. Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. J Comp Neurol. 1990;297: 441-470.

29. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: Sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. Pain. 1994;56:95-101.

30. Fitzgerald M. Developmental neurobiology of pain. In: Mehack R (ed). Textbook of Pain. Edinburgh, Scotland: Churchhill Livingstone: 1999:235-252.

31. Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, et al. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. Nursing Res. 1999;48:35-43

32. Özyalçın NS. Ağrı nörofizyolojisi- Çocuklarda ağrı algılamasının gelişimi. In: Yücel A, Özyalçın NS (eds). Çocukluk Çağında Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002; 17-30.

33. Franck LS, Greenberg CS, Stevents B. Pain assessment in infants and children. Pediatr Clin North Am 2000;47(3):487-513.

34. Shapiro C. Pain in the neonate and fetus. N Engl J Med 1987;317:1321-1329.

35. Fitzgerald M. The birth of pain. Medical Research Council News (London). 1998;Summer:20-23.

36. Coskun V, Anand KJS. Development of supraspinal pain processing. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ (eds). Pain in Neonates. 2nd Revised and Enlarged Ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science; 2000:23-54.

37. De Lima J, Alvares D, Hatch DJ, Fitzgerald M. Sensory hyperinnervationafter neonatal skin wounding: Effect of bupivacaine sciatic nerve block. Br J Anaesth. 1999;83:662-664.

38. Arnold JH, Anand KJ. Anesthesia and analgesia. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Philedelphia: JB Lippincott Comp; 1999;pp 1447-1463.

39. Dickensen A. Spinal cord pharmacology of pain. Br J Anaesth 1995;75:193-200.

40. Guyton AC. Somatic Sensations :2. Pain, headache and thermal sensations. In: Dreibelbis D (ed). Textbook of Medical Physiology, 7th edition. WB Saunders, 1995:609-620.

41. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. Pediatrics 2006; 117-126

42. Erdine S. (2006). Ağrı Mekanizmaları. Ed: Özcan İ. Ağrı, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, s.17-32

43. Howar LF, Allan IB, Heinricher M, Mechanisms of pain modulation. Wall and Melzack's textbook of pain. Mcmahon BS, Koltzenburg M, eds. Chapter 7, 5th edition. 2006; 125-131

44. Drawakonath GK., Patophysiology of pain. Manual of pain manegement. Carol AW ed, Lippincott Company. Philadelphia. 1991;3-9.

45. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-979.

46. Wall PD. The dorsal horn. In: Wall PD, Ronald M (eds). Textbook of Pain. Churchill Livingstone 1989;102-111.

47. Charles RN, Robert JD. The Spinal Cord. In: Richard WM, John JF (eds). The human nervous system. Basic Principles of Neurobiology. Mc Graw Hill Inc. 1981;150-216.

48. Fitzgerald M, Anand KJ. Developmental Neuroanatomy and Neurophysiology of pain. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M (eds). Pain in infants, children and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993; 11-33.

49. Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. J Comp Neurol. 1990;297: 441-470

50. Sugerman R. Structure and function of the neurologic system. In: McCance KL, Huether SE (eds). Pathophysiology: The Biological Basis for Disease in Adults and Children. 3rd Ed. St. Louis, MO: Mosby; 1998:380-421.

51. Dooling EC. Myelinated tracts: Growth patterns. In: Gilles FH, Leviton A, Dooling EC (eds). The Developing Human Brain: Growth and Epidemiologic Neuropathology. Boston, MA: John Wright; 1983; 22-33

52. Puchalski M, Hummel P. The Reality of Neonatal Pain.Advences in Neonatal Care 2002; 2:233-247

53. Leo J, Huether SE. Pain, temperature regulation, sleep, and sensory function. In: Huether SE (ed). Pathophysiolo~: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. St. Louis, MO: Mosby; 1998;40-49

54. Fitzgerald M. Developmental biology of inflammatory pain. Br J Anaesth 1995;75:177-185.

55. Jennings E, Fitzgerald M. C-los can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. Pain. 1996;68:301-306.

56. Jennings E, Fitzgerald M. Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: A fibre-induced sensitization. J Physiol. 1998;509:859-868.

57. Oberlander T, Soul JP. Methodological considerations for the use of heart rate variability as a measure of pain reactivity in vulnerable infants. Clin Perinatol 2002;29:427-443.

58. Owens ME, Todt EH. Pain in infancy: Neonatal reaction to heel lance. Pain 1984;20:77-86.

59. Anand KJ, Aynsley-Green A. Measuring the severity of surgical stres in newborn infants. J Pediatr Surg 1988;23:297-305.

60. Karol CT, Craig KD, Jenkins L. Multidimensional assessment of pain in neonates: sensitivity and specificity of facial and body cues. Presented at International Society for tthe Study of Pediatric Pain. Whitepoint: Nova Scotia; September, 2000.

61. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV et al. Pain in the preterm neonate : behavioural and physiological indices. Pain 1993;52:287-299.

62. Craig KD, Grunau RVE. Neonatal pain perception and behavioural measurement. In: Anand KJ, McGrath PJ. Pain in Neonates. Amsterdam, Elsevier, 1993,p67.

63. Anand KJ. Consensus statement fort he prevention management of pain in the newborn. Archives of Pediatrics and Adolecent Medicine,2001, 155(2): 174.

64. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. Biol Neonate. 1998;1:1-9

65. Piano MR, Huether SE. Mechanisms of Hormonal Regulation. In: McCance KL, Huether SE (eds). Pathophysiology: The Physiologicals Basis for Disease in Adults and Children. 3rd Ed. St. Louis, MO: Mosby; 1998:625-655.

66. Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. Science. 2000;289:628-631

67. Anand KJ, Plotsky PM. Neonatal pain alters weight gain and pain threshold during development (abstract). Pediatr Res 1995;4:57-58.

68. Anand KJ, Thrivikraman KV, Engelmann M, et al. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. Physiol Behav 1999;66:627-637.

69. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. Lancet. 1995;345:291-292.

70. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet. 1997;349:599-603.

71. Rabinowicz T, de Courten-Myers GM, Petetot JM, Xi G, de los Reyes E. Human cortex development: Estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55:320-328.

72. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? Biol Neonat. 2000; 77:69-82.

73. Fujimoto S, Yokochi K, Togari H, Nishimura Y, Inukai F, et al. Neonatal cerebral infarction: Symptoms, CT findings and prognosis. Brain Dev. 1992;14:48-52.

74. Reynolds M, Alvares D, Middleton J, Fitzgerald M. Neonatally wounded skin induces NGF-independent sensory neurite outgrowth in vitro. Brain Res Dev Brain Res. 1997;102:275-283.

75. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McNulty GB, Gibes-Grossman R, et al. Individualized developmental care for the very low-birthweight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. JAMA. 1994;272:853-858.

76. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Carter L. Borowski E, et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;346:149-157.

77. Evans JC, Vogespohl DG, Bourguignon CM, et al. Pain behaviours in LBW infants accompany some " nonpainful " caregiving procedures. Neonatal Network 1997;16:33-40.

78. Aisente in C. The psychiatrist in neonatology: A new frontier. Child Psych Hum Dev 1987;18:3-12.

79. Bregman J. Developmental outcome in very low birthweight infants. Current status and future trends. Pediatr Clin North Am. 1998;45:673-690.

80. Bennett FC, Scott DT. Long-term perspective on premature infant outcome and contemporary intervention issues. Semin Perinatol. 1997;21:190-201.

81. Stevens BJ, Johnston CC, Grunau RE. (1995). Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. JOGNN. Nov-Dec;24(9):849-855.

82. Lindth V. Wilklund U. Sandman P.O. (1997). Assessment of Acute Pain In prematüre Infants by Evulation of Facial Expression and Frequency Domain Analysis of Heart Rate Variability. Early Human Development (Elsevier), Vol:48,131-142

83. Bucher HU, Bucher-Schmid A. Treating pain in the neonate. In: Hansen TN, Macintosch N. (eds). Current topics of Neonatology (number 1). London: WBC Saunders Company; 1996:85-110.

84. Gerald Merenstein B, Sandra Gardner L.. Handbook Of Neonatal İntensive Care İn: Rita Agarwal, Mary I, Enzman Hagedorn, Sandra Gardner L. Pain And Pain Relif. Fourth Edition, Mosby Colorado, 1998; 173-196.

85. Stevens BJ, Frank LS. Assesment and management of pain in neonates. Pediatr Drugs; 2001; 3: 539-58.

86. Venus B, Patel KC, Pratap KS, Konchigeri H, Vidyagasar D, Transcutaneus PO2 monitoring during pediatric surgery. Crit Care Med 1981;9; 714-716

87. Raju NT, Vidyasagar D, Torres C, Grundy D, Bennet EJ. İntrakranial pressure during intubation and anestesia in infants. J pediatr 1980; 96:860-862

88. Friesen RH, Honda AT, Thieme RE, Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates durin tracheal intubation. Anesth Analg 1987; 66: 874-878

89. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977; 198: 1264-7.

90. Brazy CE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis v,V (1985), Noninvazive monitoring of cerevral oxygenation in preterm infants: prelimanary observations, Pediatrics: 75;217-225

91. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. Br J Anaesth. 1999; 82: 418- 426.

92. Choi J, Wolf M, Toronov V, et al. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach. J Biomed Opt 2004;9:221–229.

93. Wray S, Cope M, Delpy DT, et al. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. Biochim Biophys Acta 1988;933:184–192.

94. Lemmers PM, van Bel F. Left-to-right differences of regional cerebral oxygen saturation and oxygen extraction in preterm infants during the first days of life. Pediatr Res 2009;65:226–230.

95. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, et al. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. Pain 2006;122:109–117.

96. Slater R, Cantarella A, Gallella S, et al. Cortical pain responses in human infants. J Neurosci 2006;26:3662–6.

97. Slater R, Cantarella A, Franck L, et al. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? PLoS Med 2008;5:129-132

98. Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura H et al. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. Ann Nucl Med 2001; 15: 111–116.

99. Benni P, Chen B, Fenik J. et al. CAS Medical Systems Inc., Children□s National Medial Center, Washington, DC, Cerebral and Pulse Oximetry Monitoring of Newborns – Clinical Observations, International Symposium on Innovations and Advancements in Monitoring Oxygenation and Ventilation (ISIAMOV 2007)

100. MacLeod DB, Ikeda K, Keifer JC, Moretti E, Ames W. Validation of the CAS adult cerebral oximeter during hypoxia in healthy volunteers. IARS 80th Clinical and Scientific Congress. Anesth Analg 2006; 102: 162-166

101. Shimizu N, Gilder F, Bissonnette B, et al. Brain tissue oxygenation index measured by near infrared spatially resolved spectroscopy agreed with jugular bulb oxygen saturation in normal pediatric brain: a pilot study. Childs Nerv Syst 2005;21:181–184.

102. Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, et al. Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. Paediatr Anaesth 2005;15:102–1099.

103. Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. Neonatology 2008;94:237–244.

104. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86:22–27.

105. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. Neonatology 2007;92:120–126.

106. Tobias JD. Cerebral oximetry monitoring provides early warning of hypercyanotic spells in an infant with tetralogy of Fallot. J Intensive Care Med 2007; 22: 118-120.

107. Rais-Bahrami K, Rivera O, Short BL. Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in venovenous ECMO patients with a cephalad catheter. J Perinatol. 2006; 26: 628-635.

108. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;83: 143-147.

109. Pereira-da-Silva L, Virella D, Monteiro I, et al. Skin conductance indices discriminate nociceptive responses to acute stimuli from different heel prick procedures in infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:796-801.

110. Erikkson M, Storm H, Fremming A, Schollin J. Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. Acta Paediatr. 2008;97:27-30.

111. Krasna MJ. Thoracoscopic Sympathectomy: a standardized approach to therapy for hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 2008;85:764-767.

112. Bachmann K, Standl N, Kaifi J, Busch P, Winkler E, Mann O et al. Thoracoscopic sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis: four-year outcome and quality of life after bilateral 5-mm dual port approach. Surg Endosc 2009;23:1587- 1593.

113. Mahon ML, Iacano WG. Another look at therelationship of electrodermal activity to electrode contact area. Psychophysiology 1984, 24:216-222

114. Ellis RA. Eccrine sweat glands, electron microscopy, cytochemistry and anatomy. In Handbuch Der Haut-und Geschlechtskrankheiten Vol 1. Berlin: Springer Verlag,1968:244–266.

115. Harpin CA, Rutter N. Development of emotional sweating in the newborn infant. Arch Dis Child 1982;57:691–695

116. Grimnes S. Psychogalvanic reflex and change in electrical parameters of dry skin. Med Biol Eng Comput 1982;20: 734–740.

117. Grimnes S. Pathways of ionic flow through human skin in vivo. Acta Derm Venereol 1984;64:93–98.

118. Storm H. Changes in Skin Conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. Current Opinion in Anaesthesiology 2008, 21:796–804.

119. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates facial action and cry. Pain 1987;28:395-410

120. Ramenghi LA, Griffith GC, Wood CM, et al. Effect of non-sucrose sweet testing solution on neonatal heel prick responses. Arch Dis Child 1996;74:129-131.

121. 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. (2000). Prevention and management of pain and stres in the neonate. Pediatrics, 105(2):454-461.

122. American Academy of Pediatrics, Canadian Society. (2006). Prevention and management of pain in the neonate: An update. Pediatrics, 118:2231-2241.

123. Lawrence J, Alcock D, Mcgrath P, Kay J, Macmurray SB, Dulberg C. The Devolopment Of A Tool To Assess Neonatal Pain, Neonatal Network, 1993;12(6): 59- 66.

124. Akdovan T. (1999). Sağlıklı Yenidoğanlarda Ağrının Değerlendirilmesi, EmzikVerme ve Kucağa Alma Yöntemlerinin Etkisinin İncelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

125. Uyan ZS , Bilgen H, Topuzoğlu A, Akman I, Ozek E., Comparison of three neonatal pain scales during minor painful procedures, J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 May;21(5):305-308

126. Oreisen G, Frederiksen PS, Hertel J, Christensen NJ, Catecholamine response to chest physicotherapy and endotracheal suctioning in preterm infants. Acta Paediatr Scad 1985; 74:525-529.

127. Talbert LM, Kraybill EN, Potter HD. Adrinal cortical response to circumcision in the neonate. Obstet Gynecol 1976; 48: 208-210

128. Francis SJ, Walker RF, Riad-Fahmy D, et al. Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. J Pediatr 1987;111: 129–133.

129. Davis M, Emory E. Sex differences in neonatal stress reactivity. Child Dev 1995;66:14-18.

130. Guinsburg R, Peres CA, Almeida MFB, et al. Differences in pain expression between male and female newborn infants. Pain 2000;85:127-133

131. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants . Pediatrics 2010;125;1042-1044

132. Arendt RE, Halpern LF, MacLean JR, et al. The properties of V in newborns accross repeated measures. Dev Psychobiol 1991;24:91-101.

133. Pineles BL, Sandman CA, Waffarn F, Uy C, Davis EP, Sensitization of cardiac responses to pain in preterm infants. Neonatology. 2007;91(3):190-195.

134. Hullet et al. Monitoring Electrical Skin Conductance. A Tool for the Assessment of Postoperative Pain in Children? Anesthesiology 2009; 111:513–517

135. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012 . Diabetes Care 2012;V35;11-20

EK-1: SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TEKRARLAYA AĞRININ AĞRI YANITINA ETKİSİ

ARAŞTIRMASI

DEMOGRAFİK VERİ FORMU:

TARİH__/201_

ANNE ADI-SOYADI: TELEFON:

PROTOKOL NO: ADRES:

TC NO:

ANNE YAŞI:

ANNE AĞIRLIĞI: Hamilelikte kaç kg almış? :

ANNE KAN GRUBU:

Anne hastanemizden mi takipli?

Dışardan takipli ise ne zaman MÜTF ne başvurmuş:

2. Trimester / 3.Trimester/ Doğum

AKŞ:…… TKŞ:……. OGTT:……./……../……../……

HBA1C DÜZEYİ:

KORD KANI C PEPTİT DÜZEYİ:

(ANNE DİYABETİK İSE;

ÇEŞİDİ: TİP-1 DM TİP-2 DM GESTASYONEL DM

TEDAVİ ŞEKLİ:

G: **P:** **A:** **ö:**

Y:

İLAÇ KULLANIMI:

PREEKLAMPSİ: HİPERTANSİYON:

HBSAG: GBS: İYE:

EMR:

AKRABA EVLİLİĞİ:

DİĞER HAMİLELİKLER:1.

2.

3.

BEBEK

GESTASYON HAFTASI: SAT: + /7 - USG: + /7 - BALLARD: + /7

C/S NEDENİ :

CİNSİYETİ :

KAN GRUBU :

APGAR : 1.dk: 5.dk:

DOĞUM AĞIRLIĞI: GR(P) - BOYU: CM(P) – BÇ: CM(P)

TABURCULUK AĞIRLIĞI: GR. FİZYOLOJİK TARTI KAYBI: %

Toplam kaç kez ağrılı uyaran aldığı:

İntramusküler enjeksiyon sayısı:

Topuk kanı alınma sayısı:

Venöz girişim sayısı:

KTA:

SpO2:

Ağlama Süresi:

Ağrı Skoru:

NIRS:

CİLT İLETKENLİĞİ:

EK-2 : BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın …….

Bebeğiniz doğduktan sonra, rutin bakım işlemlerinin parçası olarak bebeğinizin sağlığı için gerekli bazı ağrılı uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında; doğumdan sonra K vitamini enjeksiyonu, Hepatit B aşısı enjeksiyonu, Ulusal Tarama Testi için topuktan kan alınması gibi işlemler vardır.

Annedeki şeker hastalığı veya bebeğin haftasına göre tartısının fazla olması bebeklerde bazı sorunlara yol açabilmektedir. Bunlar; kan şekeri düşüklüğü, kan yoğunluğunun yüksek olması, sarılık, bazı kan minerallerinin düşüklüğü gibi sorunlardır. Bu sorunların zamanında saptanıp erken tedavi edilebilmesi için belli aralarla bebekten kan alınması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda daha çok ağrılı işlem uygulanan bebeklerin ilerde ağrıyı daha fazla hissettikleri gösterilmiştir. Bu durumun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Günümüzde tekrarlayan ağrılı uyaranların bebek üzerinde bilmediğimiz olumsuz etkileri halen araştırılmaktadır.

Üniversitemiz etik kurul onayı ile yapmakta olduğumuz 'Tekrarlayan Ağrının Ağrı Üzerine Etkisi' isimli araştırma; Tekrarlayan ağrılı uyaran almış bebeğin ağrıya nasıl yanıt verdiğini araştırmaktadır. Bu araştırmaya katılma veya katılmama konusunda serbestsiniz. Bu konuda vereceğiniz karar çocuğunuzun tedavi ve takibini hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Bu araştırmada yapılacak incelemeler için sizden veya sağlık sigortası kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Bu kapsamda çocuğunuzdan zaten yapılacak olan ulusal tarama testi sırasında, çocuğunuzun cildine bazı alıcılar yapıştırılacaktır ve topuk kanı alma işlemi sırasında videoya kaydedilecektir. Bu araştırmanın sonuçları size ya da çocuğunuza direkt olarak yarar sağlamasa bile, bebeklerin hissettikleri ağrının

nedenlerinin anlaşılması ve azaltılması için yeni yöntemler geliştirilmesi konusunda büyük katkı sağlayacaktır

Sayın Dr. Gamze Gökulu tarafından Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bebeğim, böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ve bebeğime ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya çouğumu katmak zorunda değilim ve katmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde bebeğimin "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir

EK 3: ONAM FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın bebeğimin katılmasını kabul ediyorum.

Annesinin veya Babasının Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 1300251927
Konu :

07.03.2014

Sayın : Prof.Dr. Hülya Selva BİLGEN

09.2013.0324 protokol nolu "Sağlıklı yenidoğanlarda tekrarlayan ağrının ağrı yanıtına etkisi" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Tülin ERGUN
Klinik Araştırmalar Etik
Kurul Başkan Yrd.