



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ
ΓΑΛΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ
ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ”

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΗΛΑΝΑΣ

A.M.: 20180302

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σουλτάνα Σιαχανίδου (Επιβλέπουσα)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μαρία-Ροζέ Πονς-Ροντρίγκεθ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθανάσιος Μίχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ
Μάϊος, 2021

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

EST. 1837

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN

**“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”**

MASTER THESIS

**“COMPARISON OF ANALGESIC EFFECT BETWEEN
BREASTMILK AND DEXTROSE SOLUTION
IN PRETERM NEONATES”**

EMMANOUIL DILANAS

Register Number: 20180302

Examining Board Members

Soultana Siahnidou (Supervisor)

Professor in Pediatrics- Neonatology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Maria Rose Pons Rodriguez

Associate Professor in Pediatrics- Neonatology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Athanasios Mihos

Associate Professor in Pediatrics- Infectious Diseases, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

**Athens
May, 2021**

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

© [2021]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Εμμανουήλ Δηλανάς , Παιδίατρος Νεογνολόγος]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και τα άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλακτος και διαλύματος γλυκόζης σε πρόωρα νεογνά

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Ο ΔΗΛΩΝ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: **ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΗΛΑΝΑΣ**

Αριθμός Μητρώου: **2018030**

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Αφιερώνω την εργασία σε όλους τις μικρές γενναίες ηρωίδες και ήρωες της ΜΕΝΝ, καθώς και όσους έχουν νοιώσει ευγνωμοσύνη βρισκόμενοι εντός της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών.

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ το προσωπικό της Μ.Ε.Ν.Ν του μαιευτηρίου “ΙΑΣΩ” για τη συνδρομή του στη διεκπεραίωση της έρευνας.

Ευχαριστώ τον διευθυντή της ΜΕΝΝ του μαιευτηρίου “ΙΑΣΩ” Κο Κωνσταντίνου για την αμέριστη υποστήριξη του.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί το επιθυμητό πρότυπο φροντίδας στα πρόωρα νεογνά, καθώς μπορεί να βελτιώσει την κλινική και νευροαναπτυξιακή έκβαση. Αν και ο νεογνικός πόνος μπορεί να αντιμετωπισθεί με διάφορες παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της χορήγησης διαλύματος με γλυκιά γεύση, δεν υπάρχει ομοφωνία για τα πρόωρα νεογνά σχετικά με το είδος της παρέμβασης. Ενώ η χρήση του μητρικού γάλακτος ως αναλγητικό πριν τη διενέργεια επώδυνων πράξεων έχει μελετηθεί επαρκώς σε τελειόμηνα νεογνά και βρέφη, στα πρόωρα τα δεδομένα είναι λιγότερα.

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη αποσκοπεί να διερευνήσει αν το μητρικό γάλα ως προληπτική παρέμβαση παρουσιάζει μεγαλύτερη αναλγητική επίδραση συγκρινόμενο με το διάλυμα γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά που υφίστανται σκαριφισμό της πτέρνας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Η προοπτική μελέτη διενεργήθηκε στη ΜΕΝΝ του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ. Περιλήφθηκαν κλινικά σταθερά πρόωρα νεογνά, που λάμβαναν γεύματα από το στόμα. Σε κάθε νεογνό, στο πλαίσιο της τακτικής νοσηλείας, έγινε σκαριφισμός της πτέρνας 2 φορές σε διαφορετική χρονική στιγμή. Προηγουμένως, χορηγήθηκε 0,2-0,5 ml/kg ΒΣ μητρικό γάλα είτε διάλυμα γλυκόζης 10% στο στόμα του νεογνού.

Δύο ανεξάρτητοι παρατηρητές, τυφλοί ως προς το είδος της παρέμβασης, αξιολόγησαν την αντίδραση στο επώδυνο ερέθισμα με βάση την κλίμακα του πόνου premature infant pain profile (PIPP) σε χρόνους 0-1^ο, 1^ο-2^ο, 2^ο-3^ο, 3^ο-4^ο και 4^ο-5^ο λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα. Ο πρωταρχικός σκοπός ήταν η σύγκριση της βαθμολογίας PIPP στα νεογνά όταν έλαβαν μητρικό γάλα έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10%. Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτέλεσαν η σύγκριση των μεταβολών των καρδιακών σφύξεων και του κορεσμού οξυγόνου των πρόωρων, μετά την χορήγηση μητρικού γάλακτος ή διαλύματος γλυκόζης 10%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 23 νεογνά με μέση ηλικία κύησης (ΗΚ) 31⁺⁵ εβδομάδες (εύρος 26⁺¹-36⁺³εβδ) και μέσο βάρος γέννησης 1690γρ (εύρος 900-2500γρ) συμμετείχαν στη μελέτη. Τα νεογνά παρουσίασαν μικρότερη μέση τιμή της βαθμολογίας PIPP όταν χορηγήθηκε μητρικό γάλα σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης τόσο συνολικά ($p<0,001$) όσο και στις περιόδους 1^ο-2^ο, 2^ο-3^ο, 3^ο-4^ο, 4^ο-5^ο λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα ($p<0,05$). Τόσο οι σφύξεις όσο και ο κορεσμός οξυγόνου των νεογνών επανήρθαν νωρίτερα στα βασικά επίπεδα όταν τα νεογνά έλαβαν μητρικό γάλα ($p<0,05$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη μας έδειξε ότι το μητρικό γάλα πλεονεκτεί έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10% ως αναλγητική παρέμβαση, όταν χορηγείται πριν το σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: πρόωρα νεογνά, αντιμετώπιση πόνου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: μητρικό γάλα, διάλυμα γλυκόζης, αναλγησία, πρόωρα νεογνά.

ABSTRACT

COMPARISON OF ANALGESIC EFFECT BETWEEN BREASTMILK AND DEXTROSE SOLUTION IN PRETERM NEONATES

BACKGROUND: The effective pain management is the desirable standard of care for pre-term newborns, as it may improve their clinical and neurodevelopmental outcomes. Although, neonatal pain is manageable with a variety of interventions including oral solutions with sweet taste, there is no consensus on the treatment strategy regarding premature neonates. Despite the use of breastmilk as analgesic before painful procedures has been studied adequately in term neonates and infants, the data are sparse in premature neonates.

AIM: The purpose of this trial was to investigate whether breastmilk as a prophylactic intervention, has a better analgesic effect compared with dextrose solution 10% in premature neonates who are subject to heel lancing.

METHODOLOGY: A prospective clinical trial was carried out in NICU of “IASO” Maternity Hospital. Clinically steady premature neonates, who were on oral feedings, were included. Each neonate, in the context of routine investigations during their NICU stay, underwent heel lancing, twice at different time points. Previously, 0,2-0,5 ml/kg of breastmilk or dextrose solution 10% was given into their mouth. Two independent observers, blinded to the intervention, assessed Premature Infant Pain Profile (PIPP) at 5 periods between 0-1st, 1st-2nd, 2nd-3rd, 3rd-4th and 4th-5th minute after the painful stimulus. The primary aim was to compare PIPP score in the neonates when they received breastmilk versus dextrose solution. Secondary outcome were the comparison of heart rate and oxygen saturation change, before and after the painful stimulus when breastmilk or dextrose solution was given.

RESULTS: A total of 23 neonates with mean gestational age 31 weeks and 5 days (range 26⁺¹-36⁺³ weeks) and mean birth weight 1690 gr (range 900-2500gr) were recruited. The neonates presented lower mean PIPP score, when they received breastmilk in comparison with dextrose solution, in total (($p < 0.001$) and at periods between 1st-2nd, 2nd-3rd, 3rd-4th, 4th-5th minute after the painful stimulus ($p < 0,05$). Both heart rate and oxygen saturation were restored earlier to baseline values, following administration of breastmilk in comparison with dextrose solution ($p < 0,05$).

CONCLUSIONS: Our study showed that breastmilk has an advantage over dextrose 10% as an analgesic intervention before heel lancing in preterm neonates.

SUBJECT AREA: premature neonates, pain control

KEYWORDS: breastmilk, glucose solution, analgesia, premature neonates

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	(σελ.7)
ABSTRACT	(σελ.8)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	(σελ.9)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	(σελ.11)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	(σελ.12)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	(σελ.15)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	(σελ.16)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΟ	(σελ.17)
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ - ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	(σελ.17)
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ	(σελ.18)
1.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	(σελ.20)
1.3.1. εισαγωγή	(σελ.20)
1.3.2. αντίληψη του πόνου	(σελ.20)
1.3.3. αναπτυξιακή νευροβιολογία του νεογνικού πόνου	(σελ.21)
1.4 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ	(σελ.31)
1.4.1. εισαγωγή -νεογνικός πόνος και αναπτυσσόμενος εγκέφαλος	(σελ.31)
1.4.2. βραχυπρόθεσμες, ορμονολογικές και ανοσολογικές δυσλειτουργίες	(σελ. 33)
1.4.3. αισθητικές και νευροαισθητηριακές διαταραχές	(σελ.35)
1.4.4.νευροαναπτυξιακές δυσλειτουργίες	(σελ.36)
1.4.5. αρνητικές συνέπειες σε ψυχολογικές και κοινωνικές συμπεριφορές	(σελ.38)
1.4.6. ανεπαρκής αύξηση και άλλες συνακόλουθες αρνητικές εκβάσεις	(σελ. 39)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	(σελ.41)
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(σελ.41)
2.2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	(σελ.41)
2.3 ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	(σελ.42)
2.4 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΠΟΝΟΥ	(σελ.44)
2.5 ΝΕΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	(σελ.49)
2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	(σελ.51)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	(σελ.53)
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(σελ.53)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

3.2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ - ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	(σελ.56)
3.2.1. επαφή δέρμα με δέρμα (kangaroo care)	(σελ.56)
3.2.2. τύλιγμα- φάσκιωμα του νεογνού και η θέση διευκολυνομένης κάμψης με τα γόνατα στο στήθος (facilitated tucking)	(σελ.57)
3.2.3. μασάζ	(σελ.58)
3.2.4. μουσικοθεραπεία	(σελ.59)
3.2.5. μη θρεπτικό πιπίλισμα	(σελ.59)
3.2.6. μητρικός θηλασμός – μητρικό γάλα	(σελ.60)
3.2.7. αισθητηριακή διέγερση	(σελ.63)
3.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	(σελ.64)
3.3.1. σουκρόζη και γλυκόζη	(σελ.64)
3.3.2. συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα (οπιοειδή, παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη)	(σελ.68)
3.3.3 Τοπικά αναισθητικά	(σελ.71)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.73)
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ	(σελ.73)
4.2. ΚΥΡΙΟΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.73)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	(σελ.75)
5.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	(σελ.75)
5.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	(σελ.77)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	(σελ.79)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	(σελ.93)
7.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(σελ.93)
7.2. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΤΟΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ	(σελ.93)
7.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.99)
7.4. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.100)
7.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	(σελ.101)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	(σελ.103)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	(σελ.135)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΗΘΙΚΗΣ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ	(σελ.136)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ	(σελ.138)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΩΡΑ PREMATURE INFANT PAIN PROFILE- ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΝΟΥ ΣΕ 5 ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ	(σελ.140)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικός Όρος	Ξενόγλωσσος όρος
M.E.N.N	N.I.C.U
υποπλακώδης ζώνη	subplate zone
Διεθνής Ένωση για τον νεογνικό πόνο βάσει δεδομένων	International Evidence -Based Group for Neonatal Pain
Μέθοδος καγκουρό	Kangaroo care
υποβοηθούμενη θέση κάμψης των γονάτων προς το στήθος	Facilitated tucking

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΗΕΓ	Ηλεκροεγκεφαλογράφημα
ΗΚ	Ηλικία κύησης
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΓ	Μητρικό γάλα
ΜΕΝΝ	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΜΘ	Μητρικός θηλασμός
ΝΕΚ	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
ΝΜ	Νωτιαίος Μυελός
ΟΝΠ	Οσφυονωτιαία παρακέντηση

Ξενογλωσσοί όροι

AAP	AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
CI	Confidence Interval
CKK	cholecystokinin
CRIES	Crying Requires Increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

DAN	Douleur Aigue Nouveau-ne
EDIN	Échelle Douleur et Inconfort du Nouveau-né
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EMLA	eutectic mixture of local anesthetics
FT	Facilitated tucking
IASP	International Association for the Study of Pain
ICC	Intraclass correlation coefficient
IGF-1	insulin growth factor-1
IQR	Interquartile range
KC	Kangaroo Care
LBW	Low Birth weight
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NAA	N-acetylaspartate
NBRS	neurobiologic risk score
NEOPAIN	Neurologic Outcomes and Pre-emptive Analgesia In Neonates
NFCS	Neonatal Facial Coding System
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale
NIRS	Near -Infrared Spectroscopy
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NOPAIN	Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale
PIPP	Premature Infant Pain Profile

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

PIPP- R	Premature Infant Pain Profile – Revised
RCT	Randomized controlled trial
ROP	Retinopathy of Prematurity
SatO ₂	Oxygen saturation
SD	Standard Deviation
WHO	World Health Organization

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. κλίμακες μέτρησης νεογνικού πόνου	(σελ. 46)
Πίνακας 2. ορισμοί τύπων νεογνικού πόνου και επιμέρους χαρακτηριστικά τους	(σελ.48)
Πίνακας 3. βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών	(σελ.80)
Πίνακας 4. μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης της βαθμολογίας RIPP για κάθε χρονική περίοδο	(σελ.81)
Πίνακας 5. μέσες τιμές του RIPP και 95% διάστημα εμπιστοσύνης μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10% και μητρικού γάλατος	(σελ.82)
Πίνακας 6. μεταβολή των σφύξεων μετά την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ανά χρονική περίοδο και στατιστική σημαντικότητα της μεταβολής των σφύξεων ως προς τη βασική καταγραφή	(σελ.84)
Πίνακας 7. μεταβολή των σφύξεων μετά την χορήγηση μητρικού γάλατος ανά χρονική περίοδο και στατιστική σημαντικότητα της μεταβολής των σφύξεων ως προς τη βασική καταγραφή	(σελ.85)
Πίνακας 8. στατιστική σημαντικότητα μεταβολής SatO ₂ μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης σε κάθε χρονική περίοδο σε σύγκριση με τη βασική καταγραφή	(σελ.85)
Πίνακας 9. περιγραφικά μέτρα του SatO ₂ με την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10%	(σελ.86)
Πίνακας 10. στατιστική σημαντικότητα μεταβολής SatO ₂ μετά τη χορήγηση ΜΓ σε κάθε χρονική περίοδο συγκριτικά με τη βασική καταγραφή	(σελ.86)
Πίνακας 11. περιγραφικά μέτρα SatO ₂ μετά την χορήγηση μητρικού γάλατος	(σελ.87)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. επαναλαμβανόμενοι σκαριφισμοί της πτέρνας και επακόλουθη πρωτοπαθής υπεραλγησία και αλλοδυνία	(σελ.23)
Σχήμα 2. έκφραση του προσώπου μετά από επώδυνο ερέθισμα	(σελ.29)
Σχήμα 3. κλιμακωτή προσέγγιση αναλγησίας στο νεογνό	(σελ.54)
Σχήμα 4. διαστρωμάτωση της παρέμβασης για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου	(σελ.55)
Σχήμα 5. διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη	(σελ.79)
Σχήμα 6. μεταβολή της βαθμολογίας RIPP ανάλογα με το χρόνο καταγραφής και το είδος της παρέμβασης (μητρικό γάλα ή διάλυμα γλυκόζης 10%)	(σελ.83)
Σχήμα 7. μέση τιμή καρδιακών σφύξεων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση ΜΓ	(σελ.88)
Σχήμα 8. μέση τιμή καρδιακών σφύξεων και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης	(σελ.89)
Σχήμα 9. μέση τιμή SatO ₂ και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση ΜΓ	(σελ.90)
Σχήμα 10. μέση τιμή SatO ₂ και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10%	(σελ.91)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΟ

1.1 ορισμός του πόνου - ιστορική αναδρομή

Σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρεία για τη μελέτη του πόνου (International Association for the Study of Pain) ο πόνος ορίζεται ως «μη ευχάριστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία σχετιζόμενη με πραγματική ή πιθανή ιστική βλάβη ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης» (Merskey, 1994). Ο συγκεκριμένος ορισμός προϋποθέτει ότι ο ασθενής περιγράφει τον πόνο του και καθιστά ως χρυσό κανόνα για την καταγραφή του, την αυτοαναφορά. Αν και ο ορισμός είναι ευρέως αποδεκτός, στερείται εφαρμογής σε πληθυσμούς χωρίς ικανότητα εκφραστικού λόγου (Anand, 1996)(Anand, 1999) και αγνοεί τη νοητική και κοινωνική διάσταση του πόνου (Williams, 2016). Όμως, σύμφωνα με την IASP (2002) «η αδυναμία επικοινωνίας με εκφραστικό λόγο δε μειώνει τη δυνατότητα ενός ατόμου να αισθάνεται πόνο».

Κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα, οι περισσότερες επεμβάσεις και κλινικές πράξεις σε ΜΕΝΝ δε λάμβαναν υπόψη τον νεογνικό πόνο. Ακόμη και χειρουργικές επεμβάσεις, γίνονταν συστηματικά με ελάχιστη ή και χωρίς αναισθησία μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980 (Unger, 1992) (Wesson, 1982). Οι έντονες αντιδράσεις σε επώδυνα ερεθίσματα συχνά θεωρούνταν ως φυσιολογικά αντανακλαστικά ή αντανακλαστικά συμπεριφοράς και δε συνδέονταν με τη συνειδητή εμπειρία του πόνου (Anand, 1987).

Μια σχετικά πρόσφατη ιστορική ανάλυση πρότεινε τέσσερις σχετικές αιτίες που συνέβαλαν στην ευρέως επικρατούσα άρνηση του βρεφικού πόνου (Rodkey, 2013): 1) η Δαρβινική άποψη, που καθιστούσε τα νεογέννητα ως λιγότερο ανεπτυγμένα ανθρώπινα όντα 2) η επιφύλαξη και ο σκεπτικισμός σχετικά με την αξιολόγηση επιστημονικών δεδομένων, που υπονοούσαν τον πόνο σε βρέφη 3) το επικρατούν αφαιρετικό μοντέλο μηχανιστικής συμπεριφοράς για την ερμηνεία της ανθρώπινης ψυχολογίας στις αρχές του 20^{ου} αιώνα (Watson, 1913) 4) η έμφαση στη δομική ανάπτυξη του εγκεφάλου (Mc Graw, 1941) (Raiha, 1957).

Η δημοφιλής αυτή τάση κλονίστηκε, καθώς αθροίζονταν δεδομένα σχετικά με 1) ορμονικές και μεταβολικές επιδράσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις υπό ελάχιστη αναισθησία, που αμβλύνονταν με τη χορήγηση ισχυρότερης αναλγησίας (Anand, 1990) (Anand, 1987), 2) την αναγνώριση του συστήματος πόνου και την πρώιμη ανάπτυξη του 3) παρατηρήσεις σχετικά

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

με το κλάμα ή άλλες αντιδράσεις νεογνών που υφίστανται επώδυνο ερέθισμα (Anand, 1987).

Αν και τα νεογνά δεν είναι σε θέση να εκφράσουν την αναστάτωση τους ή το βίωμα του πόνου με λόγια, δείχνουν την ευπάθεια τους στον πόνο και στο στρες μέσω ειδικών συμπεριφορών πόνου, μεταβολών φυσιολογικών παραμέτρων, αλλαγών στην εγκεφαλική ροή του αίματος και αλλαγών σε μοριακό ή κυτταρικό επίπεδο στις οδούς απαρτίωσης του πόνου, καθώς και με αρνητικές κλινικές επιπτώσεις.

Όταν αναγνωρίστηκε η ύπαρξη του νεογνικού πόνου και οι μέθοδοι για την κλινική αξιολόγηση του επικυρώθηκαν, τέθηκαν οι συνθήκες για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου (Krechel, 1995). Έτσι, σήμερα η τακτική αξιολόγηση και αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό σκοπό του 21^ο αιώνα, σε αντίθεση με τα πεπραγμένα του προηγούμενου.

1.2 επιδημιολογία του πόνου στα πρόωρα νεογνά

Πρόωρα θεωρούνται τα νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 37 εβδομάδες. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, σε παγκόσμια κλίμακα 10,6% των νεογνών γεννήθηκαν πρόωρα το 2014 (Chawanraiboon, 2019). Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε 14.840.000 νεογνά και είναι μεγαλύτερο απ' αυτό που είχε καταγραφεί το 2000 (9,8%). Στην Ευρώπη τα ποσοστά της προωρότητας κυμαίνονται από 6,3 έως 13,3% επί των γεννήσεων. Τα νεογνά αυτά μαζί με τελειόμηνα ασθενή νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες ή και με δυσμενή ενδομήτρια ή περιγεννητική κατάσταση νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, όπου υφίστανται πολλαπλές επώδυνες επεμβατικές πράξεις. Σύμφωνα με το WHO (Howson, 2012) η προωρότητα είναι ή 1^η αιτία θανάτου σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Ειδικά παιδιά με ιστορικό προωρότητας ≤ 33 εβδ συχνά εμφανίζουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα (Aarnoudse-Moens, 2009). Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, 40% των παιδιών με ιστορικό νοσηλείας σε ΜΕΝΝ εξαιτίας ενδομήτριας ή νεογνικής κατάστασης παρουσίασαν τουλάχιστον μία νευροαναπτυξιακή διαταραχή (Mwaniki, 2012).

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση και θεραπεία των πρόωρων νεογνών συνέβαλε στην βελτίωση της επιβίωσης τους (Stoll, 2015). Ταυτόχρονα προέκυψε ένας πληθυσμός ευαίσθητων ανώριμων νεογνών, που χρειάζονταν νοσηλεία σε Μ.Ε.Ν.Ν. Τα πρόωρα νεογνά στο πλαίσιο της νοσηλείας τους υφίστανται επεμβατικές πράξεις για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς, που προκαλούν συχνό και παρατεταμένο πόνο σε μια κρίσιμη περίοδο για τον αναπτυσσόμενο ανώριμο εγκέφαλο και τον προγραμματισμό των συστημάτων του στρες.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Έτσι, τα νεογνά βιώνουν από τον σοβαρό πόνο στο πλαίσιο χειρουργικών επεμβάσεων όπως η απολίνωση του αρτηριακού πόρου, μέχρι τον οξύ πόνο σε ιατρικές πράξεις όπως ο σκαριφισμός της πτέρνας, οι φλεβοκεντήσεις και η οσφυονωτιαία παρακέντηση. Μια από τις πλέον χρησιμοποιημένες πρακτικές στις ΜΕΝΝ είναι ο σκαριφισμός της πτέρνας για τον προσδιορισμό της γλυκόζης αίματος ή και για λήψη εργαστηριακού ελέγχου. Για να είναι αποτελεσματικός ο σκαριφισμός, η φτέρνα πρέπει να πιεστεί, με αποτέλεσμα να θεωρείται πράξη πιο επώδυνη σε σύγκριση με την φλεβοκέντηση (Shan, 2011). Επίσης, τα νεογνά είναι εκτεθειμένα σε χρόνιο πόνο, όπως στην περίπτωση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ή και παρατεινόμενου μηχανικού αερισμού. Ακόμη και η καθημερινή περιποίηση, όπως η αλλαγή της πάνας, το ζύγισμα, η αφαίρεση της αυτοκόλλητης ταινίας ή και ο ερεθισμός του ορθού για πρόκληση κένωσης αποτελούν παρεμβάσεις που διαταράσσουν το νεογνό. Όλα αυτά προκαλούν στρες, που οδηγεί σε ανεπιθύμητες επιπτώσεις σε ένα πληθυσμό με ιδιαίτερη ευπάθεια. Αυτά τα ερεθίσματα, είτε μεμονωμένα είτε αθροιστικά, έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσμενή έκβαση όπως θάνατος, νευροαναπτυξιακή διαταραχή, ανώμαλη σωματοποίηση και αντίδραση στον πόνο στη μετέπειτα ζωή.

Ειδικά στα πρόωρα νεογνά, στα οποία η διάρκεια νοσηλείας εκ των πραγμάτων είναι μεγαλύτερη όπως και η νοσηρότητα, είναι φυσικό επακόλουθο η έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα να είναι συχνότερη και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με τους Barker και συν. τα πρόωρα νεογνά βιώνουν κατά μέσο όρο 61 επώδυνες διαδικασίες κατά τη νοσηλεία τους στη Μ.Ε.Ν.Ν. Ποσοστό 74% αυτών των πράξεων αφορά νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 31 εβδομάδες. Ειδικά ένα νεογνό 23 εβδομάδων υπέστη συνολικά 488 επώδυνες παρεμβάσεις (Barker, 1995).

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επιδημιολογία των επώδυνων επεμβάσεων που γίνονται στα νεογνά, οι ερευνητές βρήκαν ότι τις πρώτες 14 μέρες της ζωής τα νεογνά υπέστησαν κατά μέσο όρο 7,5-17,3 επώδυνες πράξεις ανά μέρα. Μάλιστα, αυτό το νούμερο υποεκτιμά την πραγματικότητα, καθώς κάποιες απόπειρες δεν είναι επιτυχημένες και πολλαπλές απόπειρες για την ίδια διαδικασία δεν καταγράφονται. Όπως αναμενόταν, τα περισσότερα πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης ή και νεογνά που βρίσκονταν υπό αναπνευστική υποστήριξη με ρινική χορήγηση οξυγόνου, συνεχή υποστήριξη του αεραγωγού CPAP και μηχανική υποστήριξη ήταν εκτεθειμένα σε μεγαλύτερο αριθμό επώδυνων πράξεων (Cruz, 2016).

Παρόμοια είναι τα ευρήματα πολυκεντρικής μελέτης 13 τριτοβάθμιων Μ.Ε.Ν.Ν στη Γαλλία (Carbajal, 2008). Εντός 4 μηνών έγιναν 60969 πράξεις (πρώτες απόπειρες) σε 430 νεογνά. Από αυτές 69,6% (42413) χαρακτηρίστηκαν επώδυνες και οι υπόλοιπες 30,4%(18556) ως στρεσογόνες. Υπήρξαν 11546 επιπλέον προσπάθειες κατά τη διαδικασία, εκ των οποίων

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

10366 (89,8%) ήταν επώδυνες και 1180 (10,2%) στρεσογόνες. Σε κάθε νεογνό καταγράφηκαν 115 (εύρος 4-613) επώδυνες ή στρεσογόνες παρεμβάσεις στη διάρκεια της νοσηλείας, 16 (εύρος 0 έως 62) ανά μέρα νοσηλείας. Σε ποσοστό 79,2% διενεργήθηκαν χωρίς αναλγησία.

Για την αντιμετώπιση του πόνου και του στρες στο νεογνό, είναι σημαντική η κατανόηση της φυσιολογίας τους.

1.3 φυσιολογία του πόνου

1.3.1. εισαγωγή

Σύμφωνα με τη M.Fitzgerald (Department of Neuroscience, Physiology and Pharmacology, University College London) ο πόνος θεωρείται η πλέον επείγουσα από τις αισθήσεις. Ο πόνος είναι απαραίτητος για την επιβίωση, όμως μπορεί να επιμένει και να αποτελέσει σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Η μεταβλητότητα και η εξατομίκευση καθιστούν δύσκολες τη μέτρηση και τη θεραπεία. Ειδικά τα νεογνά, όχι μόνο στερούνται την ικανότητα έκφρασης των εμπειριών τους, αλλά έχουν ανώριμο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των οδών και των κυκλωμάτων που συμμετέχουν στη σωματοαισθητηριακή και συναισθηματική επεξεργασία (Fitzgerald, 2015).

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης, η μετάδοση και ρύθμιση των επώδυνων ερεθισμάτων αναπτύσσονται στο έμβρυο από την αρχή των 22 εβδομάδων κύησης (Anand, 1987). Τελικά επιτυγχάνεται ώριμη λειτουργία σε ηλικία 2 μηνών (Rodrigues, 2013). Επιβλαβή ερεθίσματα κατά τη διάρκεια αυτής της ευαίσθητης περιόδου μπορεί να προκαλέσουν μακροπρόθεσμες επιγενετικές μεταβολές, οι οποίες επηρεάζουν τον εγκέφαλο, τη νευροανάπτυξη, τη ρύθμιση του πόνου και την αντίδραση στον πόνο κατά την ενήλικη ζωή (Miranda, 2009) (Grunau, 2013) (Kim, 2009).

Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει τον αντίκτυπο πρώιμων βλαβερών ερεθισμάτων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Walker, 2009) (Schwaller, 2014). Σε συνδυασμό με κλινικά δεδομένα (Andrae, 2013), φαίνεται ότι η έκθεση σε οξύ ή επαναλαμβανόμενο πόνο στα βρέφη συμβάλλει στην επιβάρυνση της μακροπρόθεσμης έκβασης.

1.3.2. αντίληψη του πόνου

Σύμφωνα με τον πρωτοπόρο στην μελέτη του πόνου R. Melzack (Professor Emeritus, Department of Psychology, McGill University) ο πόνος είναι μια αντίληψη και όχι μια αίσθηση. Περιλαμβάνει την ευαισθησία σε χημικές μεταβολές στους ιστούς και την ερμηνεία ότι οι μεταβολές αυτές είναι επιβλαβείς. Η αντίληψη είναι πραγματική, είτε η βλάβη συνέβη

στο παρελθόν είτε συμβαίνει στο παρόν. Η γνωστική λειτουργία – συνείδηση, συμμετέχει στη διαμόρφωση της αντίληψης. Η νοητική, η συναισθηματική και η ψυχολογική διάσταση του πόνου, αφορούν τις συναισθηματικές συνέπειες και τις αντιδράσεις συμπεριφοράς (Melzack, 1965). Ο Melzack υποστηρίζει ότι ο πόνος είναι μια εκφραστική περιγραφή για μια ευρεία ποικιλία εμπειριών και αντιδράσεων, μια αφηρημένη αναπαράσταση της πληροφορίας, που επανεξετάζεται σε μεγάλες χρονικές περιόδους από ολόκληρο το σωματοαισθητικό σύστημα. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που μετέχουν στο φαινόμενο του πόνου, είναι γνωστοί ως αλγαισθησία. Σύμφωνα με την McGrath P (1989) ο όρος αλγαισθησία αναφέρεται στην ικανότητα ανίχνευσης του ερεθίσματος και μετάδοσης της πληροφορίας μέσω της νευρικής οδού στον εγκέφαλο για την ερμηνεία. Σε αντίθεση με τον πόνο, η αλγαισθησία δε χρειάζεται αυτοαναφορά. Γι’ αυτό, ο όρος αλγαισθησία παρέχει μια ακριβή περιγραφή της αντίδρασης του νεογνού σε ερέθισμα που προκαλεί ιστική βλάβη (McGrath, 1989)

Η απάντηση στο επώδυνο ερέθισμα είναι μέρος ενός βιολογικού συστήματος προσαρμογής, που επιτρέπει στο νεογνό να λειτουργεί σ’ ένα δυναμικό, απαιτητικό και πιθανώς επικίνδυνο περιβάλλον. Αυτές οι απαντήσεις αντιπροσωπεύουν απαρτιωμένες αντιδράσεις, από το περιφερικό νευρικό σύστημα (σωματοαισθητικό, σωματοκινητικό), το αυτόνομο νευρικό σύστημα, τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (στελέχος, γέφυρα, υποθάλαμος, θάλαμος, μεταχιακό σύστημα, κρανιακά νεύρα και νεοφλοιός). Συνολικά, οι απαντήσεις αυτές είναι παράλληλες, ταυτόχρονες αντιδράσεις της αντίληψης του πόνου, μιας εμπειρίας συναισθημάτων και αντιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του κινητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος των ενδοκρινών αδένων και όχι μια αλληλουχία αντιδράσεων (Jannig, 1995). Ουσιαστικά, το κάθε άτομο ανταποκρίνεται και επικοινωνεί τον πόνο ταυτόχρονα σε διαφορετικά συστήματα, κάνοντας χρήση όχι μόνο της προσαγωγού αισθητικής και της απαγωγού κινητικής οδού (Melzack, 1982).

1.3.3. αναπτυξιακή νευροβιολογία του νεογνικού πόνου

Ο πόνος είναι μια διαδοχική σκυταλοδρομία 3 νευρώνων, στη διάρκεια της οποίας, η αίσθηση ανιχνεύεται στην περιφέρεια και μεταφέρεται με τον 2^ο και 3^ο νευρώνα, διαμέσου του ΝΜ, του στελέχους και του θαλάμου στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι αλγαισθητικοί νευρώνες, που φέρουν τους υποδοχείς του πόνου, είναι ευαίσθητοι σε θερμικά, μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Οι νευρώνες αυτοί περιέχουν και απελευθερώνουν νευροπεπτίδια, που υπεισέρχονται στη νευρογενή φλεγμονή (αγγειοδιαστολή και αγγειακή διαπερατότητα) και τη νευροανοσολογική ρύθμιση. Έτσι η αίσθηση του πόνου είναι στενά συνδεδεμένη με

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

μοριακές και κυτταρικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος (Pinho-Ribeiro, 2017).

Η αναπαράσταση της φυσιολογίας του πόνου οργανώνεται σε 3 τμήματα:

- Το επώδυνο ερέθισμα προκαλεί τον ερεθισμό των υποδοχέων του πόνου, που είναι οι απολήξεις των αλγαισθητικών νευρώνων και μετατρέπεται σε δυναμικό ενέργειας.
- Το δυναμικό ενέργειας στη συνέχεια μεταφέρεται και επεξεργάζεται από τον NM διαμέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος και στη συνέχεια κεντρικά προς τον εγκέφαλο, όπου διεγείρονται φυγόκεντρες οδοί, που ασκούν ανασταλτική επίδραση στη μετάδοση του επιβλαβούς ερεθίσματος.
- Η εγκεφαλική επεξεργασία και απαρτίωση της αλγαισθησίας είναι αποτέλεσμα της αναγνώρισης, του καθορισμού, και της αντίδρασης στο επώδυνο ερέθισμα (Melzack, 1996).

Περιφερικό νευρικό σύστημα

Συγκεκριμένα, το περιφερικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει 3 τύπους κεντρομόλων νευρικών ινών:

- Αδ ίνες με λεπτή μυελίνωση, που ευαισθητοποιούνται από ερεθίσματα πίεσης και θερμοκρασίας σε μηχανοευαίσθητους και θερμοευαίσθητους υποδοχείς πόνου, και χαρακτηρίζονται από τη γρήγορη μεταφορά (ταχύς πόνος).
- Αβ ίνες με παχιά μυελίνωση και ευαισθητοποίηση από πίεση και ήπια επαφή.
- C πολυτροπικές ίνες χωρίς μυελίνωση, με μηχανικούς, χημικούς και θερμικούς υποδοχείς του πόνου (βραδύς πόνος, βύθιος, διάχυτος, χωρίς ευκρινή εντόπιση) (Bausbaum, 2012) (Koga, 2005).

Αισθητικοί υποδοχείς στον υποδόριο ιστό εμφανίζονται καταρχάς στην περιτοματική περιοχή από την 7^η εβδομάδα της κύησης και μέχρι την 20^η εβδομάδα σε όλες τις επιφάνειες του υποδόριου ιστού και των βλεννογόνων. Μέχρι την 24^η εβδομάδα κύησης, το περιφερικό νευρικό σύστημα είναι ανεπτυγμένο και λειτουργικό ως προς τους υποδοχείς της αλγαισθησίας (Anand, 1987). Οι υποδοχείς του πόνου συνδέονται μέσω των νευρικών ινών Αδ, C και Αβ με τα αναπτυσσόμενα ραχιαία κέρατα του NM κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα νεογνά έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα νευρικών ινών υψηλού κατωφλιού Αδ και χαμηλού κατωφλιού Αβ, που ανταποκρίνονται με χαμηλότερη συχνότητα πυροδότησης (Gliess, 1970). Κατά την ανάπτυξη του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, ακόμη και οι Αβ ίνες που μεταδίδουν ερεθίσματα ήπιας πίεσης και ιδιοδεκτικότητας σε ενήλικες, εμφανίζονται να μεταδίδουν επιβλαβή ερεθίσματα σε περιοχές επεξεργασίας του πόνου στον NM (Whitt Hall, 2005).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

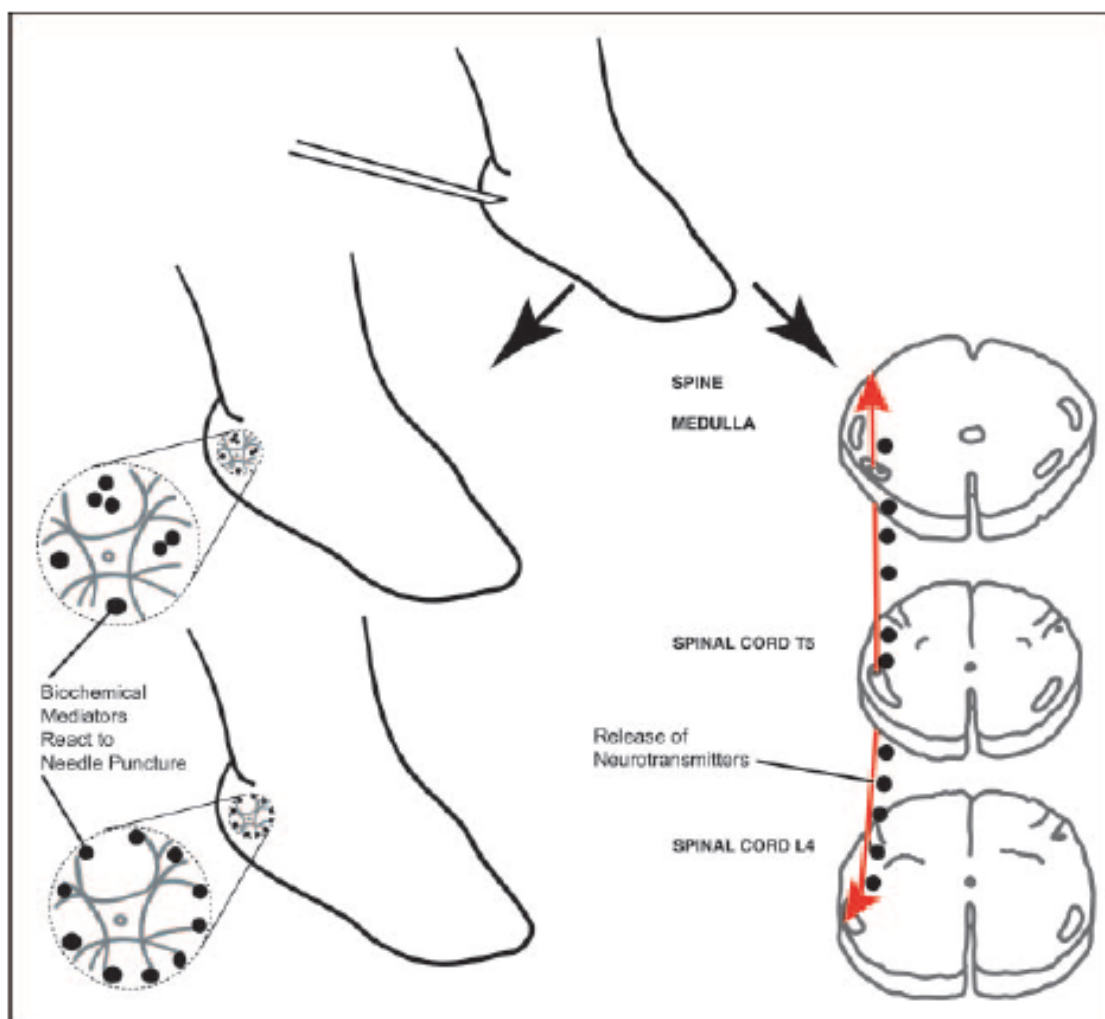
ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Ο τραυματισμός των ιστών πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων, ο οποίος προκαλείται από την βλάβη των κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων. Τα επιβλαβή ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα από την περιφέρεια των Αδ και C προσαγωγών ινών και μεταφέρονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Η βλάβη των κυττάρων και των αγγείων στην περιοχή της βλάβης μαζί με φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν βιοχημικούς μεσολαβητές (βραδυκίνη, ιόντα ασβεστίου και καλίου, ουσία P και προσταγλανδίνες), που δημιουργούν τοπικά φλεγμονή και ενεργοποιούν τους υποδοχείς της αλγαισθησίας των Αδ και C προσαγωγών νευρικών ινών. Η ενεργοποίηση οδηγεί στη νευρική ώση της αλγαισθησίας και κατ'επέκταση προκαλεί έξαρση της τοπικής φλεγμονής και την επακόλουθη υπεραλγησία, δηλαδή την αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα μέσω της στρατολόγησης των υποδοχέων του πόνου (Scholz, 2002). Όπως και στους ενήλικες, το κατώφλι του πόνου μειώνεται. Έτσι, ακόμη και η απλή επαφή μπορεί να προκαλέσει επώδυνη αντίδραση μετά την πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος από την απόσυρση του ερεθίσματος. Στα νεογνά, οι επαναλαμβανόμενοι σκαριφισμοί της πτέρνας οδηγούν σε αυξανόμενη αντίδραση πόνου. Η αυξημένη ευαισθησία επιμένει για εβδομάδες μετά την αρχική βλάβη, οπότε ακόμη και το απλό απτικό ερέθισμα προκαλεί υπερβολική αντίδραση. Επιπλέον η τοπική φλεγμονή επεκτείνεται σε παρακείμενες υγιείς περιοχές προκαλώντας αλλοδυνία, δηλαδή πόνο μετά την επίδραση μη επώδυνου ερεθίσματος (Sandkuhler, 2009) (σχήμα 1).

Σχήμα 1. Επαναλαμβανόμενοι σκαριφισμοί της πτέρνας απελευθερώνουν τοπικά μεσολαβητές, που αυξάνουν την ευαισθησία στην περιοχή του τραύματος (πρωτοπαθής υπεραλγησία) και στους παρακείμενους ιστούς (αλλοδυνία) και παράλληλα προκαλούν απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών στον ΝΜ με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία των παρακείμενων δερματομίων (wind up)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”



Πηγή Hall, Richard & Anand, Karthika. (2005). *Physiology of Pain and Stress in the Newborn*. *Neoreviews*. 6. 10.1542/neo.6-2-e61.

Μαζί με την υπεραλγησία, η ιστική βλάβη στην πρώιμη ζωή προκαλεί επίμονη προβολή των δενδριτών από το σώμα του νευρώνα. Το φαινόμενο αυτό είναι εντονότερο όταν συμβαίνει τις πρώτες μέρες μετά τη γέννηση (Fitzgerald, 1999). Μελέτες συμπεριφοράς έδειξαν ότι το χαμηλότερο κατώφλι πόνου και η αυξημένη νεύρωση στην περιοχή της βλάβης επιμένουν στην ενήλικη ζωή (Reynolds, 1995). Επαναλαμβανόμενοι σκαριφισμοί της πτέρνας μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε ανώμαλο βάδισμα εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας στην τραυματισμένη περιοχή (Whitt Hall, 2005).

Αν και στο παρελθόν η έλλειψη της μυελίνωσης είχε χρησιμοποιηθεί για να υποστηρίξει την ανωριμότητα του νευρικού συστήματος του πρόωρου νεογνού και κατ' επέκταση την αδυναμία να αισθάνεται πόνο (Schechter, 1989), έχει αποδειχθεί ότι στους ενήλικες η μετάδοση των ώσεων του πόνου γίνεται με νευρικές ίνες Αδ (με λεπτό έλυτρο μυελίνης) και C

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

(χωρίς έλυτρο μυελίνης) (Melzack, 1996). Η ανεπαρκής μυελίνωση των νευρικών ινών στα νεογνά έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερης διάρκειας μεταβίβαση (καθυστέρηση της μεταβίβασης), που όμως αντισταθμίζεται από τα μικρότερα διαστήματα μεταξύ των νευρώνων και της νευρομυϊκής σύναψης (Schulte, 1968).

Νωτιαίος Μυελός

Οι οδοί του πόνου στο ΚΝΣ και τον ΝΜ παρουσιάζουν μυελίνωση κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου της κύησης. Η προσαγωγός οδός της αλγαισθησίας, που καταλήγει στο θάλαμο και το στέλεχος έχει μυελινοποιηθεί πλήρως στις 30 εβδομάδες, και οι θαλαμοφλοιϊκές ίνες στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας και στον ακτινωτό στέφανο (corona radiata) μέχρι τις 37 εβδομάδες (Gilles, 1983).

Στην πρώιμη ζωή, ο ΝΜ του ανώριμου νευρικού συστήματος λειτουργεί ως ανεξάρτητη μονάδα. Εξαιτίας της ανωριμότητας της απαγωγού οδού, ο φλοιός ασκεί μικρό έλεγχο στη διαδικασία της μεταβίβασης των ερεθισμάτων από την περιφέρεια στο ΚΝΣ. Οι βιοσυμπεριφοριολογικές αντιδράσεις στα ερεθίσματα του πόνου είναι μια σειρά ανατακλαστικών του ΝΜ. Καθώς ο φλοιός αποκτά έλεγχο, χρόνος εμπειρία και ωριμότητα ενσωματώνονται στα ανώριμα ανατακλαστικά, ώστε να προκύψουν εξελιγμένα πρότυπα συμπεριφοράς (Fitzgerald, 1993). Ήδη από τις 22 έως τις 24 εβδομάδες κύησης, προσαγωγοί οδοί, συνδέουν τον ΝΜ με τον θάλαμο, την υποπλακώδη ζώνη (subplate zone) και τον αισθητικό φλοιό. Ακόμη και αντιδράσεις έκφρασης μπορεί να εκλυθούν από τις 24 εβδομάδες μετά από επώδυνο ερέθισμα, επικυρώνοντας την ακεραιότητα των οδών. Αυτόνομες αντιδράσεις, όπως το ραχιαίο δερματικό ανατακλαστικό απόσυρσης του μέλους, μπορεί να εκλυθεί από τις 25 εβδομάδες κύησης. Επειδή υπάρχουν ασθενείς συνδέσεις ανάμεσα στις προσαγωγές ίνες και τους νευρώνες των οπίσθιων ραχιαίων κεράτων, ένα επώδυνο ερέθισμα διαρκεί για αρκετά λεπτά στα πρόωρα νεογνά (Whitt Hall, 2005).

Επιγραμματικά ο ΝΜ έχει 3 βασικές αλγαισθητικές λειτουργίες: 1) τοπικές αντιδράσεις ανατακλαστικής προστασίας 2) αποτελεί τμήμα της προσαγωγού οδού και 3) τροποποίηση των αλγαισθητικών ώσεων μέσω των απαγωγών οδών.

Τοπικές αντιδράσεις στο ΝΜ

Μετά την επίδραση του επώδυνου ερεθίσματος, η μετάδοση συμβαίνει διαμέσου των υποδοχέων των αλγαισθητικών νευρώνων ανάλογα με το ερέθισμα. Μηχανοευαίσθητοι υποδοχείς μέσω Αδ ινών συνάπτονται με νευρώνες των οπίσθιων κεράτων του ΝΜ. Μηχανικοί, χημικοί και θερμοευαίσθητοι υποδοχείς μέσω των C ινών συνάπτονται με νευρώνες των πετάλων II και III στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ. Τα δυναμικά επεκτείνονται στα πρόσθια κέρατα για να προκαλέσουν μυϊκό σπασμό και επακόλουθο ανατακλαστικό απόσυρσης και

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

στους προγαγγλιονικούς συμπαθητικούς νευρώνες του ANΣ για να προκαλέσουν αγγειόσπασμο του δέρματος και των σπλάγχων. Τα κυτταρικά σώματα των πρώτων προσαγωγών νευρώνων εντοπίζονται εντός των ραχιαίων γαγγλιακών ριζών και καταλήγουν στα οπίσθια κέρατα του NM (πέταλα I,II, IV). Οι Αδ και C νευρικές ίνες χωρίζονται καθώς εισέρχονται στο οπισθοπλάγιο δερμάτιο και δημιουργούν συνδέσεις στο αντίστοιχο δερμοτόμιο και στα δερμοτόμια πάνω και κάτω από το σημείο εισόδου (Whitt Hall, 2005).

Επιπλέον, στα πρόωρα νεογνά υπάρχουν ανατομικές ιδιαιτερότητες στην κατανομή των προσαγωγών ινών, καθώς οι Αβ ίνες (με παχιά μυελίνωση και ευαισθητοποίηση από ερέθισμα ήπιας αφής) εκτείνονται και στα επιφανειακά πέταλα I- II (αντί να μένουν στα III και IV όπως στους ενήλικες) και επικαλύπτονται με τις Αδ ίνες (με λεπτή μυελίνωση) και τις χωρίς έλυτρο C ίνες που ανταποκρίνονται σε επώδυνα ερεθίσματα. Ως αποτέλεσμα, τα νεογνικά νωτιαία αντανακλαστικά είναι περισσότερο γενικευμένα, το κατώφλι του πόνου είναι χαμηλότερο και τα νεογνά είναι πιο δύσκολο να διακρίνουν το βλαβερό από το μη βλαβερό ερέθισμα (Beggs, 2002) (Granmo, 2008).

Εντός του NM, γλουταμικό και ταχυκινίνη διεγείρουν τους υποδοχείς NMDA (N-methyl-D-aspartate) και ταχυκινίνης, μεσολαβώντας στη μετάδοση της νευρικής ώσης, που παράχθηκε από το επώδυνο ερέθισμα. Έτσι, αυξάνεται η διεγερσιμότητα των παρακείμενων νευρώνων. Η απελευθέρωση της ουσίας P και άλλων νευροδιαβιβαστών ενεργοποιεί τους νευρώνες των οπίσθιων κεράτων. Οι μεσολαβητές επεκτείνονται πάνω και κάτω από τα επίπεδα του NM, που είναι υπεύθυνα για τη νεύρωση της διεγερμένης περιοχής, με αποτέλεσμα την αυξημένη διεγερσιμότητα των παρακείμενων περιοχών (wind up φαινόμενο). Οι υποδοχείς NMDA θεωρείται ότι είναι υπεύθυνοι για το "wind up" φαινόμενο, οπότε αισθητικά ερεθίσματα που καταλήγουν στο ΚΝΣ ενισχύονται με αποτέλεσμα την αύξηση του πόνου (Cui, 1999). Όλα τα στρώματα των οπίσθιων κεράτων του NM στα νεογνά έχουν υποδοχείς NMDA ευαίσθητους στο γλουταμικό μέχρι τη 10-12^η μέρα μετά τη γέννηση. Μετά οι υποδοχείς αυτοί σωρεύονται στη ζελατινώδη ουσία των οπίσθιων κεράτων στο πέταλο II (Fitzgerald, 2000). Σύμφωνα με τους Whitt Hall και συν.(2005) η αυξημένη διεγερσιμότητα των NMDA υποδοχέων στα οπίσθια κέρατα προκαλεί υπεραλγησία σε υγιείς ιστούς γύρω από την περιοχή της βλάβης ("wind up" φαινόμενο) (σχήμα 1). Πρόκειται για φαινόμενο που εμφανίζεται, όταν ένα νεογνό υπόκειται σε παρατεταμένο πόνο. Τότε, ως αποτέλεσμα συμβαίνει χρονική άθροιση και υπεραλγησία, που μπορεί να διαρκέσει μέχρι 30 -60 λεπτά στα πρόωρα νεογνά (Anand, 2007).

Οι υποδοχείς NMDA καταλαμβάνουν μεγαλύτερη έκταση στα οπίσθια κέρατα του NM στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες, μέχρι την ηλικία κύησης 43-44 εβδομάδων (Fitzgerald, 2000). Αυτό έχει ως συνέπεια την υπεραλγησία στα πρόωρα νεογνά (μειωμένο κατώφλι

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

πόνου). Η κατάσταση αυτή θεωρείται ότι σχετίζεται με την αυξημένη ευαισθησία του νεογνικού εγκεφάλου εξαιτίας της τοξικής διέγερσης, που οφείλεται σε πιο παρατεταμένο και έντονο πόνο (Kim, 1992) (Fitzgerald, 1991). Η αποπόλωση (εκπόλωση) των νευρώνων του NM που εξαρτάται από υποδοχείς NMDA και η συνεχής διέγερση των κυττάρων έχει αποδειχθεί *in vitro* τις πρώτες 14 μέρες της ζωής, καθώς και σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά που είναι εκτεθειμένα σε ακολουθία επώδυνων πράξεων (Sivilotti, 1995).

Στους ενήλικες ο διαβιβαστής GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) αναστέλλει τη διεγερτική δραστηριότητα του γλουταμικού, όμως στα νεογνά ο GABA προκαλεί εκπόλωση εν μέρει εξαρτώμενη από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του χλωρίου (Ben Ari, 1997). Ο διαβιβαστής GABA υπερεκφράζεται σε βρέφη μέχρι 44 εβδομάδων (de Graaf-Peters, 2006). Η εξάπλωση των υποδοχέων NMDA και τα αυξημένα επίπεδα του διαβιβαστή GABA συμβάλουν στην υπερευαισθησία της αλγαισθησίας στα νεογνά. Έτσι, η αντίδραση πόνου των νεογνών προκαλείται από λιγότερο επεμβατικά ερεθίσματα (Fitzgerald, 1988).

Αυτές οι τοπικές αντιδράσεις σε επίπεδο NM έχουν σημαντική επίδραση στην αντίδραση του νεογνού στα ερεθίσματα. Συγκρινόμενα με τελειόμηνα νεογνά και μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερο κατώφλι και περισσότερο έντονη αντανάκλαστική αντίδραση σε απτικά ερεθίσματα (Fitzgerald, 2005). Ο μειωμένος ουδός πόνου έχει ως συνέπεια το νεογνό να είναι περισσότερο ευαίσθητο σε απτικά ερεθίσματα κοντά στην περιοχή της βλάβης, ακόμη και για μέρες ή εβδομάδες μετά το ερέθισμα (Fitzgerald, 1989).

Επαναλαμβανόμενα επώδυνα ή και απτικά ερεθίσματα προκαλούν περαιτέρω μείωση του χαμηλού ουδού, λόγω της επίδρασης των υποδοχέων NMDA και του διαβιβαστή GABA στη διεγερσιμότητα των αλγαισθητικών νευρώνων του NM. Η σημαντική μεταβλητότητα της αντίδρασης του νεογνού στα επώδυνα ερεθίσματα αποδίδεται στο συνεχώς μειούμενο κατώφλι των απτικών ερεθισμάτων, την αυξανόμενη νευρωνική ευαισθητοποίηση και τις προηγούμενες επώδυνες ή στρεσογόνες παρεμβάσεις που δρουν αθροιστικά (Grunau, 2005) (Johnston, 1996). Ως αποτέλεσμα, τα πρόωρα νεογνά αντιδρούν στην παρεχόμενη φροντίδα όπως θα αντιδρούσαν σε μια επεμβατική πράξη. Ακόμη και μια απλή αλλαγή πάνας μπορεί να προκαλέσει συμπεριφορά και φυσιολογικές αντιδράσεις τύπου επώδυνου ερεθίσματος, αν προηγηθεί σκαριφισμός της πτέρνας εντός του προηγούμενου ημιώρου (Holsti, 2006). Ανάλογα με την ηλικία κύησης του νεογνού, τον αριθμό των προηγούμενων επώδυνων εμπειριών, την κατάσταση του, ή την ύπαρξη οξείας νόσου, η αντίδραση σε ένα επώδυνο ερέθισμα διαφέρει σε διάρκεια και ένταση (Fabrizi, 2011) (Fitzgerald, 2005) (Ranger, 2007).

Η συνάφεια των NMDA υποδοχέων μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία του νεογνού. Οι ανώριμοι υποδοχείς NMDA δέχονται μεγαλύτερο δυναμικό κατά τη νεογνική ηλικία. Με την

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

πάροδο της ηλικίας και τη συναπτική δραστηριότητα, το δυναμικό αυτό προοδευτικά μειώνεται. Αυτό οφείλεται σε μεταβολή της σύνθεσης της υπομονάδας του NMDA υποδοχέα (Flint, 1997).

Επίσης δυναμικά προερχόμενα από την επίδραση του γλουταμικού υφίστανται μια χαρακτηριστική ωρίμανση και ανάπτυξη. Αυτή η διαδικασία, περιλαμβάνει αλλαγές στην κινητικότητα των δυναμικών, που επιδρούν στους υποδοχείς NMDA και το σχηματισμό σιωπηλών συνάψεων. Έτσι, τα λειτουργικά αυτά δίκτυα τροποποιούνται και προσαρμόζονται με βάση την εμπειρία (Feldman, 1998).

Μετάδοση μέσω της Προσαγωγού οδού

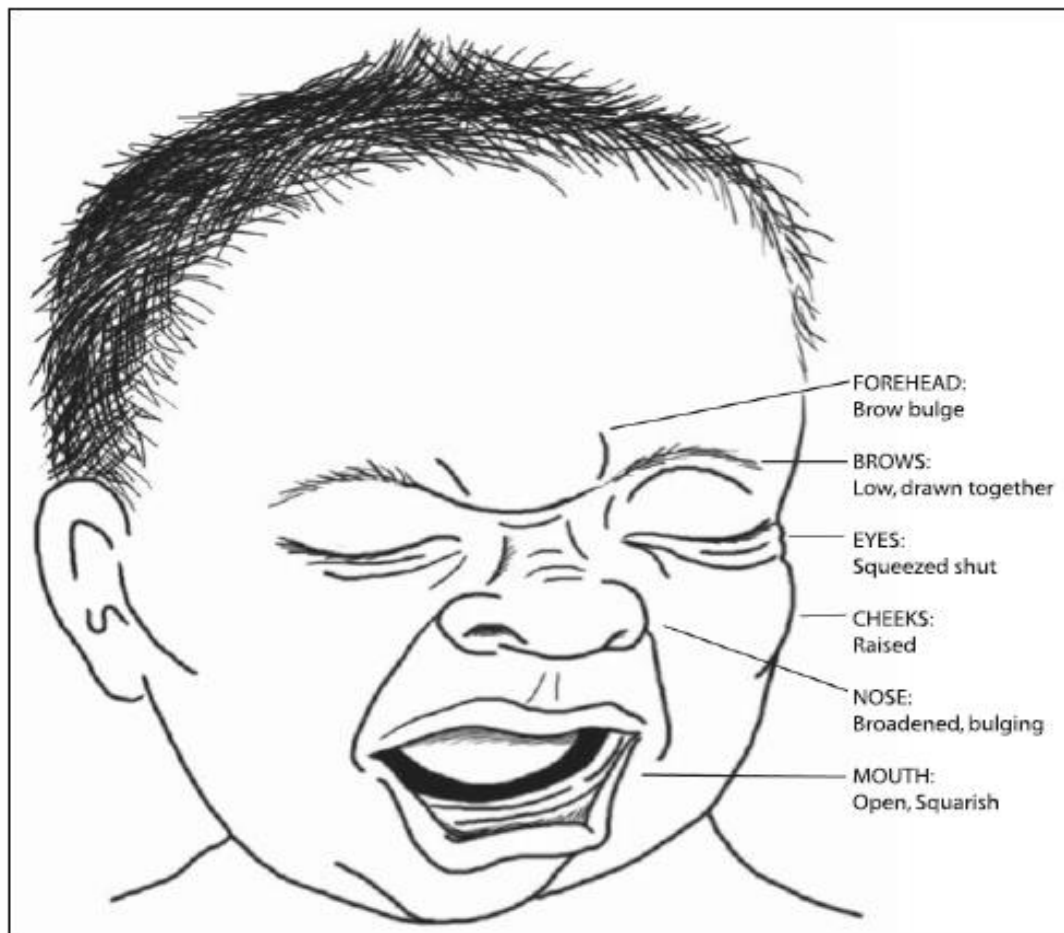
Πληθώρα μελετών (Anand, 1987) (Grunau, 1990) και ανασκοπήσεων (Grunau, 2013) (Sredl, 2003) έχουν δείξει ότι τα πρόωρα νεογνά είναι ικανά για αντίδραση σε επώδυνο ερέθισμα. Οι προσαγωγές οδοί είναι αναπτυξιακά ώριμες από την 20^η εβδομάδα κύησης (Fitzgerald, 1993). Μέχρι την 30^η εβδομάδα κύησης η προσαγωγός αλγαισθητική οδός λειτουργεί όπως στον ενήλικα (Fitzgerald, 1991), καθώς λειτουργούν οι συνδέσεις του NM με τον θάλαμο, τον αισθητικό φλοιό και την υποπλακώδη ζώνη (subplate zone).

Η έρευνα έχει αποδείξει ότι εκφράσεις προσώπου και κινήσεις του σώματος αντιπροσωπεύουν τεκμηριωμένες βάσει δεδομένων συμπεριφορές του νεογνού. Η αύξηση της ρινοχειλικής αύλακας, το κλείσιμο των βλεφάρων, η προπέτεια μετώπου μεταξύ των οφρύων, είναι αντιδράσεις που βλέπει κανείς και σε νεογνό με ηλικία κύησης 25- 26 εβδομάδες, όταν γίνεται σκαριφισμός της πτέρνας (Creg, 1992) (σχήμα 2).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σχήμα 2. έκφραση του προσώπου μετά από επώδυνο ερέθισμα



Πηγή Hall, Richard & Anand, Karthika. (2005). *Physiology of Pain and Stress in the Newborn*.

Neoreviews. 6. 10.1542/neo.6-2-e61.

Η ίδια αντίδραση σχετίζεται με πόνο και στους ενήλικες, αν και στα νεογνά με ηλικία κύησης κάτω από 30 εβδομάδες η αντίδραση δεν είναι καθολική και το ίδιο έντονη. Η καρδιακή συχνότητα, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και ο κορεσμός οξυγόνου είναι φυσιολογικές μεταβλητές, που σχετίζονται με οξύ πόνο στα νεογνά (Hatfield, 2015). Αυτές οι προστατευτικές αντιδράσεις του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και οι εκφράσεις του προσώπου εκλύονται από προσαγωγές ίνες που καταλήγουν στην περιδραγωγό φαιά ουσία και τον δικτυωτό σχηματισμό και δεν σχετίζονται με το φλοιό (Craig, 1992) (Johnston, 1996).

Οι νευράξονες των ενδιάμεσων νευρώνων, που μεταφέρουν αισθητικά ερεθίσματα, εντοπίζονται στο νωτιαιοθαλαμικό, το νωτιαιοδικτυωτό και το νωτιαιομεσεγκεφαλικό δεμάτιο. Από εκεί, οι ώσεις άγονται μέσω της γέφυρας, του προμήκη μυελού, της φαιάς ουσίας γύρω από τον υδραγωγό, του υποθάλαμου και του φλοιού (Wall 2000).

Απαγωγός οδός, τροποποίηση του πόνου

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Οι ανασταλτικές απαγωγές οδοί είναι ανώριμες στη γέννηση (Fitzgerald, 1991). Όταν επιδράσει επώδυνο ερέθισμα, νευρικές ίνες από το νωτιαιοθλαμικό δερμάτιο διεγείρουν περιοχές του στελέχους, απ' όπου ξεκινούν απαγωγές οδοί με κατάληξη τα οπίσθια κέρατα και τροποποιούν τις αντιδράσεις του πόνου. Η ωρίμανση του ενδιάμεσου νευρώνα στη ζελατινώδη ουσία συμβαίνει μετά τη γέννηση και φαίνεται ότι είναι σημαντική για την τροποποίηση της αλγαισθησίας (Bicknell, 1984).

Οι νευροδιαβιβαστές είναι σημαντικοί για τη μεταβίβαση των ώσεων, που προκαλούνται από ερεθίσματα του πόνου. Τόσο στον ενήλικα όσο και στο νεογνό στο επίπεδο του NM εκλύονται μεταξύ άλλων ουσία P, σωματοστατίνη και γλουταμικό που ενεργοποιούν την προσαγωγό οδό. Τροποποίηση της μετάδοσης του πόνου σε τοπικό επίπεδο συμβαίνει με την τοπική απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, εγκεφαλίνης, σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης, ακετυλοχολίνης, νευροτασίνης και GABA, καθώς και γλυκίνης και ντοπαμίνης από την περιυδραγωγό φαιά ουσία. Ενώ στον ενήλικα το GABA αναστέλλει τη διεγερτική δραστηριότητα του γλουταμικού, στα νεογνά ο μεσολαβητής αυτός υπερεκφράζεται παροδικά στον NM προκαλώντας εκπόλωση, η οποία τελικά εκλείπει εντός 30 ημερών (Terman, 2001).

Στο πρόωρο νεογνό ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη δεν είναι διαθέσιμες για να τροποποιήσουν την αλγαισθησία πριν τις 36-40 εβδομάδες μετά τη σύλληψη. Επιπλέον οι ανασταλτικές οδοί προερχόμενες από το στέλεχος και την περιυδραγωγό φαιά ουσία δεν εκκρίνουν σεροτονίνη παρά μόνο μετά 6-8 εβδομάδες από τη γέννηση (Fitzgerald, 1999). Επειδή οι προσαγωγές οδοί και οι διεγερτικοί διαβιβαστές του πόνου υπάρχουν στη γέννηση και η δράση τους δεν αντισταθμίζεται από τους απαγωγούς ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές, τα πρόωρα έχουν μειωμένη ικανότητα να ρυθμίσουν τον πόνο. Αυτή η ανωριμότητα της απαγωγού οδού που ξεκινά από την περιυδραγωγό φαιά ουσία εκθέτει τα νεογνά σε μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο πριν τις 48 εβδομάδες σε σχέση με τα μεγαλύτερα βρέφη και τους ενήλικες (Anand, 1998).

Συμπερασματικά, οι τροποποιητικοί μηχανισμοί ωριμάζουν όψιμα σε σχέση με το βασικό διεγερτικό μηχανισμό. Η αντίδραση του νεογνού στο επώδυνο ερέθισμα δεν είναι πάντα προβλέψιμη και καλά οργανωμένη. Η έλλειψη της αναστολής συμβάλλει σε υπερβολικές και γενικευμένες αντιδράσεις σε ερεθίσματα έντονα ή και ήπια, αν και ειδικές αντιδράσεις στον πόνο μπορεί να χρειάζονται σώρευση των προσαγωγών ενεργειών για να γίνουν κλινικά σημαντικές (Fitzgerald, 2000).

Διαδικασία άνωθεν του NM και ολοκλήρωση

Στις 8 εβδομάδες κύησης, ο εμβρυϊκός φλοιός αρχίζει να αναπτύσσεται και μέχρι την 20^η εβδομάδα έχει 10⁹ νευρώνες (Marin-Padilla, 1983). Προσαγωγοί νευρώνες στο θάλαμο

παράγουν άξονες που καταλήγουν στον εγκέφαλο πριν το μέσο της κύησης. Σύμφωνα με τους Rakic και συν.(1982) οι ίνες βρίσκονται ακριβώς κάτω από το νεοφλοιό μέχρι τη μετανάστευση των νευρώνων του φλοιού, τη δημιουργία δενδριτών από τους νευρώνες του φλοιού και συνάψεων ανάμεσα στους νευρώνες του φλοιού. Έως τις 24-26 εβδομάδες οι θαλαμοφλοιικές ίνες έχουν καταλήξει στο φλοιό. Πριν τις 29 εβδομάδες τα σωματοαισθητικά δυναμικά είναι αργά και απλά, αλλά μέχρι τις 40 εβδομάδες η διάταξη είναι περίπλοκη. Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι λειτουργικός από τις 22 εβδομάδες και υπάρχει αμφοτερόπλευρος συγχρονισμός μέχρι τις 27 εβδομάδες (Anand, 1987). Η μετανάστευση των κυττάρων του φλοιού από τη βλαστική στιβάδα έχει ολοκληρωθεί στις 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης και διαφοροποίησης, η απόπτωση εξαλείφει ένα μεγάλο αριθμό νευρώνων από διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Ο αριθμός των νευρώνων του φλοιού φτάνει στο μέγιστο στις 28 εβδομάδες. Στη συνέχεια οι νευρώνες μειώνονται κατά 70% μέχρι την γέννηση.

Στις 20 εβδομάδες, μη ειδικές διαλείπουσες ηλεκτροεγκεφαλικές εκφορτίσεις παρουσιάζονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Στις 22 εβδομάδες παγιώνονται και στις 26-27 συγχρονίζονται αμφοτερόπλευρα (Spelmann, 1981). Αυτές οι εκφορτίσεις είναι παρούσες κατά την νευρωνική ανάπτυξη. Η εξαφάνιση τους σηματοδοτεί την εμφάνιση ειδικών δυναμικών και την ωρίμανση της λειτουργίας του εγκεφαλικού κυκλώματος (Blankenship, 2010). Σύμφωνα με τους Fabrizi και συν. (2011), υπάρχει μια κρίσιμη περίοδος στην απάντηση του εγκεφάλου μετά από απτικό ή και επώδυνο ερέθισμα, οπότε οι μη ειδικές, διάχυτες νευρωνικές εκφορτίσεις γίνονται εντοπισμένα ειδικά προκλητά δυναμικά. Επίσης υποστηρίζεται ότι τα ειδικά κυκλώματα για τη διάκριση μεταξύ απτικού και επώδυνου ερεθίσματος παρουσιάζονται μεταξύ 35^{ης}–37^{ης} εβδομάδος (Fabrizi, 2011).

1.4 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

1.4.1. εισαγωγή – νεογνικός πόνος και αναπτυσσόμενος εγκέφαλος

Η σύγχρονη ιατρική νεογνική φροντίδα ενώ επέφερε αναρίθμητα οφέλη, ταυτόχρονα εισήγαγε την εμπειρία του πόνου πολύ νωρίς στη ζωή. Έτσι, τα πρόωρα νεογνά, που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ, συχνά είναι εκτεθειμένα στον πόνο και την επιβλαβή διέγερση εξαιτίας διαφόρων αιτιών. Σ' αυτές περιλαμβάνονται ο μείζων επεμβατικός πόνος, που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση, καθώς και ο ελάσσων οξύς πόνος από τις φλεβοκεντήσεις, τον σκαριφισμό της πτέρνας και την ΟΝΠ. Όμως, ακόμη και η καθημερινή περιποίηση, όπως το ζύγισμα και η αλλαγή της πάνας δεν είναι ηλικιακά κατάλληλες για τα πρόωρα νεογνά και προκαλούν επιβλαβή διέγερση. Όλα αυτά συμβαίνουν, ενώ λειτουργούν τα ανώριμα

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

κυκλώματα αλγαισθησίας. Η ανισορροπία ανάμεσα στις διαδικασίες διέγερσης και αναστολής προκαλεί αυξημένη σηματοδότηση της αλγαισθησίας στο ΚΝΣ.

Καθώς η διάκριση μεταξύ αφής και πόνου αναπτύσσεται μεταξύ 35 έως 37 εβδομάδων, συμβαίνει η μετάβαση από μια γενικευμένη εξάπλωση των νευρικών ώσεων σε μια δραστηριότητα ειδική ως προς το ερέθισμα. Συνεπώς, η διάκριση μεταξύ αβλαβών και επιβλαβών ερεθισμάτων καθίσταται προβληματική στα εξαιρετικά πρόωρα. Επίσης, αυξημένη δραστηριότητα νευρώνων ως αποτέλεσμα σκαριφισμού της πτέρνας, έχει καταγραφεί σε πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τελειόμηνα (Slater, 2010).

Πολλαπλά δεδομένα δείχνουν ότι η επαναλαμβανόμενη και παρατεταμένη πρώιμη έκθεση στον πόνο μεταβάλλει τον τρόπο επεξεργασίας του πόνου, επηρεάζει τη νευροανάπτυξη και την ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα και μπορεί να συμβάλει στη μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο μέσω επιγενετικών μηχανισμών (Buchheit, 2012) (Grunau, 2013). Η συγκεκριμένη περίοδος έκθεσης χαρακτηρίζεται από τον προγραμματισμό, την ανωριμότητα και την εξελισσόμενη ανάπτυξη του εγκεφάλου (φλοιϊκά κυκλώματα, συναπτογένεση, απόπτωση, διαφοροποίηση των υποφλοιϊκών νευρώνων και ωρίμανση των προολιγοδενδροκυττάρων), καθώς και από τον προγραμματισμό των συστημάτων του στρες με τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια.

Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν διεγερτικό κυτταρικό θάνατο και διαταραχή στην προγραμματισμένη ανάπτυξη της λειτουργίας του φλοιού του εγκεφάλου. Ο κυτταρικός αυτός θάνατος διαφοροποιείται από την απόπτωση σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου των τρωκτικών, συμπεριλαμβανόμενων του υποθαλάμου, του θαλάμου, του ιππόκαμπου, του φλοιού και άλλων περιοχών σημαντικών για την εγκεφαλική λειτουργία. Αν και αυτές οι μελέτες δεν είναι εφαρμόσιμες σε ανθρώπους, τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών δείχνουν ότι ο νεογνικός πόνος συμβάλει τα μέγιστα στην αρνητική νευρολογική έκβαση (Whit Hall, 2005).

Εντός του ΚΝΣ των πρόωρων νεογνών, ειδικοί κυτταρικοί πληθυσμοί είναι ευαίσθητοι στην υπερδιεγερσιμότητα, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων στον εγκέφαλο του πρόωρου, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε βλάβη οι υποφλοιϊκοί νευρώνες (subplate neurons) και τα προολιγοδενδροκύτταρα (Volpe, 2009). Οι υποφλοιϊκοί νευρώνες συμμετέχουν στα πρώιμα φλοιϊκά κυκλώματα και δέχονται διεγερτικές ώσεις από τις νευρικές ίνες των νευρώνων του θαλάμου (McQuillen, 2005). Οι νευρώνες αυτοί είναι ευαίσθητοι στην υπερδιέγερση, όπως φάνηκε με τη χορήγηση αγωνιστών γλουταμικού σε πειραματόζωα (Ghosh, 1990). Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πόνου οδηγούν στην υπερδιέγερση και στο θάνατο τους (Qu, 2003). Η ανωριμότητα των προολιγοδενδροκυττάρων (κύτταρα που περικλείουν νευράξονες πριν τη διαφοροποίησή τους σε ολιγοδενδροκύτταρα

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

τα οποία παράγουν μυελίνη) (Volpe, 2009), τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητα σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αζώτου και κυταροκίνες που εκκρίνονται από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Ο πόνος προκαλεί οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, με επακόλουθο την αναστολή της ανάπτυξης των προολιγοδενδροκυττάρων (Slater, 2012).

Τα επώδυνα ερεθίσματα-στρες επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του εγκεφάλου των προώρων. Το στρες που σχετίζεται με το νεογνικό πόνο επιδρά και στην μετέπειτα ζωή (Brummelte, 2012). Συγκεκριμένα, σε μια προοπτική μελέτη αξιολογήθηκε κατά πόσο οι επώδυνες ή στρεσογόνες παρεμβάσεις επηρεάζουν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο πρόωρων με ηλικία κύησης 24-32 εβδομάδες (Brummelte, 2012). Τα νεογνά υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου σε ηλικία 32 εβδομάδων και σε τελειόμηνη ηλικία. Αυξημένος αριθμός επεμβάσεων, που προκαλούσαν λύση της συνέχειας του δέρματος, σχετίστηκε με φτωχότερη εγκεφαλική ανάπτυξη, μετά την εξάλειψη συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία κύησης στη γέννηση, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, οι λοιμώξεις και η χειρουργική επέμβαση. Μεγαλύτερη έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα σχετίστηκε με μειωμένη ανάπτυξη της λευκής ουσίας (κλασματική ανισοτροπία ως δείκτης) και υποφλοιϊκής φαιάς ουσίας (αναλογία N-acetylaspartate /χολίνη ως δείκτης).

Σε ηλικία 7 ετών, αυξημένος αριθμός επεμβάσεων που προκαλούν λύση της συνέχειας του δέρματος σε πρόωρα, σχετίστηκε με λέπτυνση της φαιάς ουσίας του φλοιού κυρίως σε προμετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς (Ranger, 2013). Επίσης, σε παιδιά με ιστορικό εξαιρετικής προωρότητας (≤ 28 εβδομάδων) και μεγαλύτερης έκθεσης σε ερεθίσματα πόνου, διαπιστώθηκαν μεταβολές στην αυτόματη νευρομαγνητική δραστηριότητα, που σχετίστηκε με αρνητικές επιπτώσεις σε οπτικοαντιληπτικές ικανότητες κατά τη σχολική ηλικία. Επομένως, φαίνεται ότι επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα σχετίζονται με λειτουργικές και δομικές μακροπρόθεσμες αλλαγές (Doesburg, 2013).

1.4.2. βραχυπρόθεσμες, ορμονολογικές και ανοσολογικές δυσλειτουργίες

Η μη αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου οδηγεί σε σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες. Οι βραχυπρόθεσμες συνέπειες περιλαμβάνουν τη μείωση του κορεσμού οξυγόνου (SatO₂) (Van Cleve, 1995), τη μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου (Rawlings, 1980), την αύξηση των καρδιακών σφύξεων (Gibbins, 2008), την αύξηση της μεταβλητότητας των καρδιακών σφύξεων (Appelhans, 2008) και την ταχεία μεταβολή της ενδοκράνιας πίεσης (Stevens, 1991). Επίσης, ο πόνος μπορεί να προκαλέσει υπερκαπνία, αναπνευστική οξέωση, έλλειψη συγχρονισμού με τον αναπνευστήρα,

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

πνευμοθώρακα, φλεβική συμφόρηση, βλάβη επαναιμάτωσης και επακόλουθη ενδοκοιλιακή αιμορραγία και περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (Anand, 1998).

Επιπλέον, ο νεογνικός πόνος προκαλεί μεταβολές των ορμονών, αυξάνει την κορτιζόλη, την αλδοστερόνη, την αυξητική ορμόνη, τις κατεχολαμίνες και τη γλυκαγόνη. Οι φυσιολογικές αυτές αντιδράσεις εξαλείφουν τις αποθήκες ενέργειας των πρόωρων νεογνών αυξάνοντας τον κίνδυνο για νοσηρότητα και θνητότητα (Anand, 1987) (Anand, 1985).

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι οι κατεξοχήν ορμόνες του στρες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων (Chrousos, 2009). Επομένως η παρατεταμένη ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στα ανώριμα πρόωρα μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες αλλαγές ως προς την ανάπτυξη, τον μεταβολισμό, το ανοσοποιητικό και τη συμπεριφορά (Corlan, 1996) (Lupien, 2009) (Heim, 2002) (Meaney, 1996). Παρόλ' αυτά, κατά τη διάρκεια της παραμονής των πρόωρων στη MENN τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι συχνά χαμηλότερα απ' ότι αναμένεται, δεδομένου του αριθμού των επεμβάσεων που υφίστανται κατά τη νοσηλεία τους (Peters, 1998). Το φαινόμενο αυτό, μπορεί να αντιπροσωπεύει την εξάλειψη των αποθεμάτων των πρόωρων νεογνών ή και την ανωριμότητα του φλοιού των επινεφριδίων.

Αυξημένη έκθεση σε επώδυνες επεμβάσεις στη MENN έχει συνδεθεί με τον αναπρογραμματισμό του ορμονικού συστήματος του στρες (Grunau, 2005). Σύμφωνα με τους Grunau και συν., πρόωρα νεογνά γεννημένα μεταξύ 24 έως 28 εβδομάδων κύησης, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στη διορθωμένη ηλικία 8 και 18 μηνών σε σχέση με πρόωρα με ΗΚ 29-32 εβδομάδες και τελειόμηνα νεογνά. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης σχετίζονται με αυξημένο αριθμό επεμβάσεων, που προκαλούν λύση της συνέχειας του δέρματος από τη γέννηση μέχρι την τελειόμηνη ηλικία (Grunau, 2004). Η συγκεκριμένη ομάδα προώρων εμφάνισε μεταβολή των επιπέδων της κορτιζόλης από χαμηλά στους 3 μήνες σε υψηλά στους 8 και 18 μήνες, ως να έγινε επανεκκίνηση του συστήματος των ενδοκρινών αδένων του στρες (Grunau, 2007). Αυτού του είδους η διακύμανση έχει παρατηρηθεί και σε άλλους στρεσαρισμένους πληθυσμούς και μπορεί να επιδρά στην εγκεφαλική λειτουργία (Miller, 2007).

Πειραματόζωα που βίωσαν πρώιμο μακράς διάρκειας αποχωρισμό από τη μητέρα τους, είχαν περισσότερους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο και μεγαλύτερη έκκριση ορμονών του άξονα υποθάλαμος–υπόφυση–επινεφρίδια στην ενήλικη ζωή (Meaney, 1996). Οι μακροπρόθεσμες μεταβολές των αντιδράσεων στρες φαίνεται να προκύπτουν λόγω του ότι περιοχές πλούσιες σε υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών πχ ιππόκαμπος, προμετωπιαίος φλοιός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες σε επιδράσεις του στρες (McEwen, 2004).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Παράλληλα, το σωματικό και ψυχολογικό στρες αυξάνει τον κίνδυνο για λοίμωξη μέσω της καταστολής του ανοσοποιητικού (Anand, 1993). Η έκπτωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού του πρόωρου είναι σημαντική λόγω της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού του, της έλλειψης των ανοσοσφαιρίνων, των μειωμένων αποθεμάτων ενέργειας και της έκθεσης σε παθογόνα (Calvo, 2012) (Ren, 2010), που αυξάνουν την επίπτωση της σήψης. Νέες έρευνες εστιάζουν στην αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αλγαισθησία και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, υποστηρίζοντας ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στην ανοσοποιητική λειτουργία και να μειώσει τον κίνδυνο της λοίμωξης, που επιβαρύνει επιπροσθέτως την έκβαση (Chiu, 2013).

1.4.3. αισθητικές και νευροαισθητηριακές διαταραχές

Η μετάδοση και η ρύθμιση του πόνου αναπτύσσονται από την 22^η εβδομάδα κύησης μέχρι 2 μήνες μετά τη γέννηση (Anand, 1987) (Rodrigues, 2013). Βλαβερά ερεθίσματα κατά την ευαίσθητη αυτή περίοδο της πλαστικότητας του νευρικού συστήματος, μπορεί να προκαλέσουν μακροπρόθεσμες επιγενετικές αλλαγές, που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, τη νευροανάπτυξη, τη ρύθμιση του πόνου και την αντίδραση στον πόνο ακόμη και στην ενήλικη ζωή (Green, 2011) (Grunau, 2013) (Kwok, 2014). Η τροποποίηση του DNA με μεθυλίωση είναι αποτέλεσμα της ιστικής βλάβης. Οξεία βλάβη την κρίσιμη περίοδο ανάπτυξης είναι παράγοντας κινδύνου για χρόνιο πόνο (Denk, 2014), καθώς μεταβάλλεται η έκφραση των γονιδίων μετά τη βλάβη. Περισσότερα από 1000 γονίδια ενεργοποιούνται στους νευρώνες των γαγγλίων των ραχιαίων ριζών (Hammer, 2010).

Σύμφωνα με δεδομένα, οι πρώιμες εμπειρίες του πόνου διαμορφώνουν τα θεμέλια για τη μετέπειτα αντιληπτική, νοητική και κοινωνική ανάπτυξη (Maitre, 2017). Οι Maitre και συν. έδειξαν ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στις επώδυνες πράξεις στην πρώιμη ζωή και στη μείωση των αντιδράσεων του εγκεφάλου σε μη βλαβερά απτικά ερεθίσματα. Ο κίνδυνος για νευροαισθητήριο έκπτωση παρατηρείται περισσότερο έντονα σε πρόωρα νεογνά. Έκπτωση των λειτουργιών της ακοής ή της όρασης, εγκεφαλική παράλυση, καθυστέρηση στην επίτευξη ορόσημων της ανάπτυξης και διαταραχή της νοητικής λειτουργίας στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή έχουν αποδοθεί στην έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα κατά την νεογνική ηλικία (Burnett, 2018).

Μελέτες κοορτής και επιπολασμού έδειξαν ότι επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα κατά τη νεογνική ηλικία, σχετίζονται με αυξημένη αντιληπτική ευαισθητοποίηση (Hermann, 2006), μεγαλύτερη δυσπραγία μετά το χειρουργείο με αύξηση των αναγκών σε φαιντανύλη (Peters, 2005), χαμηλότερο κατώφλι για αντιδράσεις απόσυρσης που επιμένουν

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

τουλάχιστον για τον 1^ο χρόνο ζωής (Abdulkader, 2008), αυξημένη ευαισθησία σε τραυματισμούς της παιδικής ηλικίας (Grunau, 1994) και αυξημένη επίπτωση σωματικών ενοχλήσεων σε κοινούς τραυματισμούς στους 18 μήνες σε ELBW σε σχέση με LBW και βρέφη με βάρος γέννησης άνω των 2,5 κιλών (Grunau, 1991) (Grunau, 1994).

Σύμφωνα με τους Grunau και συν (1998), παιδιά ηλικίας 8-10 ετών με ιστορικό εξαιρετικής προωρότητας αξιολόγησαν τον ιατρογενή πόνο με μεγαλύτερη ένταση συγκριτικά με συνομήλικα τελειόμηνα. Παιδιά ηλικίας 9-14 ετών με ιστορικό προωρότητας εμφάνισαν αυξημένη ενεργοποίηση του σωματοαισθητικού φλοιού συγκρινόμενα με τελειόμηνα με ή χωρίς πρώιμη νοσηλεία (Hohmeister, 2010). Μετά την παιδική ηλικία, οι μελέτες για το κατώφλι του πόνου σε παιδιά με ιστορικό προωρότητας έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, σύμφωνα με τους Buskila και συν. οι έφηβοι με ιστορικό προωρότητας παρουσίασαν μειωμένο κατώφλι του πόνου (Buskila, 2003). Σε άλλες μελέτες, έφηβοι με ιστορικό προωρότητας εμφάνισαν μικρότερη ευαισθησία σε μικρής διάρκειας θερμά επώδυνα ερεθίσματα, αλλά μεγαλύτερη ευαισθησία σε παρατεταμένα επώδυνα θερμά ερεθίσματα ή μετά από έκθεση σε κρύο ερέθισμα (Hermann, 2006) (Walker, 2009) (Wollgarten-Hadamek, 2011) (Vederhus, 2012). Αυτά τα δεδομένα, δείχνουν ότι η εμπειρία πόνου στην πρώιμη ζωή αυξάνει τον ουδό του πόνου σε οξέα ερεθίσματα, αλλά αυξάνει και την αντίδραση του πόνου σε σοβαρά ή παρατεταμένα ερεθίσματα στην μετέπειτα ζωή (Victoria, 2016). Εξάλλου σύμφωνα με τους Schwaller και συν. οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της βλάβης εκδηλώνονται με υπεραλγησία και αλλοδυνία στην εφηβική και ενήλικη ζωή στην περιοχή γύρω από την ιστική βλάβη με εντονότερη και πιο παρατεταμένη αντίδραση στον πόνο (Schwaller, 2014).

Αντίθετα σε προοπτική μελέτη κοορτής με 18572 συμμετέχοντες ηλικίας 45 ετών, δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο βάρος γέννησης και την αναφορά χρόνιου πόνου, ακόμη και μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες ιατρικούς και κοινωνικούς (Littlejohn, 2012). Σε ενήλικες με ιστορικό προωρότητας (ηλικία κύησης < 28 εβδομάδων) δε βρέθηκε διαφορά κατά τη σύγκριση με τελειόμηνα ως προς την επίπτωση υποτροπιάζοντος πόνου. Εντούτοις, αυξημένο ποσοστό εξαιρετικά πρόωρων παρουσίασε υποτροπιάζοντα πόνο τουλάχιστον μέτριας έντασης, για τον οποίο απαιτήθηκε αναλγησία και επηρέασε την δραστηριότητα τους (Walker, 2018).

1.4.4 νευροαναπτυξιακές δυσλειτουργίες

Πρώιμη έκθεση σε επώδυνες επεμβάσεις μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του εγκεφάλου, που σχετίζεται άμεσα με τη νοητική και κινητική εξέλιξη. Έτσι ο νεογνικός πόνος σχετίζεται με μειωμένο όγκο και διαταραχή της μικροδομής του εγκεφάλου

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

(Schneider, 2018). Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν αλλαγές μέσω της υπερδιεγερσιμότητας και της βλάβης των νευραξόνων. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, επαναλαμβανόμενη έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα οδηγεί στον θάνατο των νευρώνων στον φλοιό και σε υποφλοιώδεις περιοχές εξαιτίας της υπερδιεγερσιμότητας (Anand, 2007). Επίσης η ανάπτυξη της μικρογλοίας πυροδοτεί έναν καταρράκτη μέσω του γλουταμικού και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που προκαλεί υπερδιεγερσιμότητα και κυτταρικό θάνατο (Gwak, 2012). Εξάλλου, τα επώδυνα ερεθίσματα βλάπτουν την ανάπτυξη των νευραξόνων (Brumelte, 2012), εξαιτίας της μεγαλύτερης ευαισθησίας των ανώριμων προολιγοδενδροκυττάρων έναντι των ώριμων ολιγοδενδροκυττάρων, που διαμορφώνουν τη μυελίνη. Η χαρακτηριστική εγκεφαλική βλάβη είναι η πολυεστιακή βλάβη της λευκής ουσίας, που αναγνωρίζεται σε απεικονιστικό έλεγχο MRI σε μεγάλο ποσοστό των πρόωρων (Miller, 2005). Η βλάβη της λευκής ουσίας σημαίνει διάχυτη ανώμαλη μικροδομή και μεταβολική ωρίμανση του εγκεφάλου, καθώς τα πρόωρα οδεύουν στην τελειόμηνο ηλικία.

Παράλληλα οι βλάβες αφορούν και δομές της φαιάς ουσίας, όπως ο θάλαμος, ο φλοιός και η παρεγκεφαλίδα. Σύμφωνα με τους Chan και συν., έχει διαπιστωθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των επεμβατικών πράξεων και του όγκου της αμυγδαλής και του θαλάμου σε ηλικία 8 ετών σε παιδιά με εξαιρετική προωρότητα (HK<28 εβδομάδων) (Chan, 2019). Ο θάλαμος είναι κέντρο διασύνδεσης της αλγαισθητικής προσαγωγού οδού, που κατευθύνεται προς το φλοιό. Εκτός από μειωμένο όγκο του θαλάμου, έχει βρεθεί διαταραχή και στην ωρίμανση της θαλαμοφλοιϊκής οδού εξαιτίας της ευαισθησίας των υποφλοιϊκών νευρώνων (subplate), ενός παροδικού κυτταρικού πληθυσμού που είναι σημαντικό για την ανάπτυξη των θαλαμοφλοιϊκών συνδέσεων (Duerden, 2018). Οι μεταβολές στο μαιχμιακό σύστημα (ιππόκαμπος και αμυγδαλή) επηρεάζουν τη μνήμη, το συναίσθημα και τη συμπεριφορά (McGaugh, 1996).

Μελέτες κοορτής και επιπολασμού έδειξαν ότι επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα σχετίζονται με μειωμένη νοητική και κινητική ανάπτυξη στους 8 και 18 μήνες ζωής (Grunau, 2009). Παρομοίως, σύμφωνα με τους Vinall και συν. σε παιδιά 7,5 ετών με ιστορικό προωρότητας <32 εβδομάδες ο αριθμός των πράξεων λύσης της συνέχειας του δέρματος στη νεογνική ηλικία, σχετίσθηκε με αλλοιώσεις στη μικροδομή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και χαμηλότερη νοητική ανάπτυξη (IQ) (Vinall, 2013).

Επιπλέον, μειωμένοι όγκοι κερκοφόρων πυρήνων, ιπποκάμπου και παρεγκεφαλίδας σε παιδιά με ιστορικό εξαιρετικής προωρότητας έχουν συσχετισθεί με φτωχή νοητική έκβαση, όπως χαμηλότερο νοητικό πηλίκο (IQ), ελλείμματα στη γλωσσική ικανότητα και την προσοχή, υπολειπόμενη οπτικοκινητική λειτουργία και διαταραχές συμπεριφοράς (Abernethy, 2004) (Allin, 2001) (Ranger, 2015). Διαταραχές και ελλείμματα αυτού του είδους, έχει φανεί ότι

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

τελικά επιμένουν στην πρώιμη εφηβεία και στη νεαρή ενήλικη ζωή (ηλικία 19 ετών) (Jaekel, 2016) (Linsell, 2018) (Olsen, 2018). Ειδικά τα πρόωρα άρρενα νεογνά φαίνεται να είναι πιο επιβαρυνμένα ως προς τη νευροανάπτυξη (Skiöld, 2014). Σε αντίθεση τα πρόωρα θήλεα παρουσιάζονται πιο ευαίσθητα ως προς την αύξηση του εγκεφάλου (θάλαμος, βασικά γάγγλια, ολικός όγκος εγκεφάλου) (Schneider, 2018). Πάντως αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το φύλο μπορεί να αποδοθούν σε διαφορές στον σχεδιασμό, στην έκβαση, στο περιβάλλον, στη μεταβλητότητα του παρατηρητή ή και στη μεταβλητότητα του υπό μελέτη πληθυσμού.

Σε πειραματικές μελέτες με τρωκτικά βρέθηκαν παρόμοια ελλείματα στη νοητική εξέλιξη και την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Anand, 1999) (Dührsen, 2013). Αρουραίοι που εκτέθηκαν σε οξύ επαναλαμβανόμενο ερέθισμα με βελόνα (4 φορές τη μέρα για τις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής) υπέφεραν από μακροπρόθεσμη διαταραχή της μνήμης (Nuseir, 2017), ενώ όταν εκτέθηκαν σε χρόνιο επαναλαμβανόμενο ερέθισμα (4 φορές τη μέρα ανά 48ωρο για τις πρώτες 8 εβδομάδες της ζωής) παρουσίασαν ελλείματα μνήμης βραχείας διάρκειας (Nuseir, 2015). Παρομοίως, πόνος τις πρώτες μέρες ζωής των τρωκτικών οδήγησε σε μακράς διάρκειας μεταβολές στη λειτουργία του ιπποκάμπου, περισσότερο εμφανείς σε μεσήλικα τρωκτικά με έκπτωση της λειτουργίας της χωρικής μνήμης (Henderson, 2015).

1.4.5 αρνητικές συνέπειες σε ψυχολογικές και κοινωνικές συμπεριφορές

Υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στην έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα κατά τη νεογνική ηλικία και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς (Ranger M, 2015). Επιζήσαντες με πρώιμη έκθεση σε επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα μπορεί να αναπτύξουν διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, άτυπες συμπεριφορές όπως αυξημένη εγρήγορση ή υπεραντιδραστικότητα ή άλλες ψυχοκοινωνικές διαταραχές (Hall, 2005). Πειραματικά μοντέλα σε τρωκτικά υποστηρίζουν αυτά τα ευρήματα, καθώς επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της 1^{ης} εβδομάδας ζωής, πέρα από την αρνητική επίδραση στην κινητική δραστηριότητα, οδήγησαν σε συμπεριφορές απόσυρσης, άγχους, κατάθλιψης και μειωμένης κοινωνικής συμπεριφοράς (Bhuta AT, 2001) (Butkevich IP, 2017) (Burke, 2017).

Παιδιά με ιστορικό προωρότητας, που είχαν εκτεθεί σε επώδυνα ερεθίσματα, παρουσίασαν συμπεριφορές εσωτερικοποίησης όπως απόσυρση, κατάθλιψη και άγχος. Οι συγκεκριμένες συμπεριφορές στα πρόωρα είναι προγνωστικές για κοινωνικές δυσκολίες και μειωμένη κοινωνική αποδοχή περισσότερο συχνά σε σχέση με τελειόμηνα παιδιά (Vinal, 2013) (Talge, 2010). Σύμφωνα με τους Ranger και συνεργάτες, τέτοιου είδους συμπεριφορές παραμένουν στην ηλικία των 7 ετών (Ranger, 2013). Εξάλλου, μετα-ανάλυση έδειξε ότι

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

έφηβοι ηλικίας 11-20 ετών με ιστορικό προωρότητας είναι 45% περισσότερο πιθανό να παρουσιάσουν κλινικά σημαντικά προβλήματα άγχους (Sommond, 2012). Παρομοίως υψηλότερη επίπτωση άγχους, κατάθλιψης, ADHD και μειωμένη ικανότητα προσαρμογής έχουν καταγραφεί σε πρώην πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με συνομήλικα τελειόμηνα (Sullivan, 2012) (Vederhus, 2012). Συμπεριφορές εσωτερικοποίησης σχετίζονται με εξάρτηση από ουσίες (Hussong, 2011), αλκοολισμό (Winters, 2008) ή και παχυσαρκία (Pearl, 2014).

1.4.6 ανεπαρκής αύξηση και άλλες συνακόλουθες αρνητικές εκβάσεις

Πρόωρα νεογνά που είναι εκτεθειμένα σε επώδυνα ερεθίσματα έχουν αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθα προβλήματα υγείας, όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, ακόμη και λευχαιμία (Huang, 2016). Λαμβάνοντας υπόψη συγχυτικούς παράγοντες, η αύξηση των νεογνών, που υφίστανται επώδυνες παρεμβάσεις υστερεί (Vinall, 2012). Όσο μεγαλύτερη η έκθεση σε πόνο – στρες, τόσο περισσότερο υπολείπεται η αύξηση του βάρους και της περιμέτρου κεφαλής (Vinall, 2012) με αντίστοιχη διαταραχή της φαιάς ουσίας του φλοιού (Vinall, 2013). Τα βρέφη με υπολειπόμενη ανάπτυξη συχνά αναπληρώνουν το χαμένο έδαφος τα δύο πρώτα χρόνια ζωής, αλλά αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του λιπώδους ιστού, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικές διαταραχές όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα (Greer, 2007) (Ibáñez, 2006).

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.1 εισαγωγή

Τόσο η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP), όσο και η Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία (Canadian Paediatric Society) έχουν γνωμοδοτήσει ότι η αξιολόγηση του πόνου είναι απαραίτητη, ειδικά κατά τη διάρκεια ή και μετά από διαγνωστικές ή θεραπευτικές πράξεις (Batton, 2006). Σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση για το νεογνικό πόνο βάσει δεδομένων (International Evidence -Based Group for Neonatal Pain) η ακριβής αξιολόγηση του πόνου είναι το πρώτο βήμα για την επαρκή αντιμετώπιση του (Anand, 2001).

Η μέθοδος αναφοράς για την αξιολόγηση του πόνου είναι η αυτοαναφορά με χρήση αριθμητικής κλίμακας ή αναλογικής οπτικής κλίμακας (Gaffney, 2000). Σύμφωνα με τους Anand και συν.(1996) οι αλλαγές της συμπεριφοράς των βρεφών εξαιτίας επώδυνων ερεθισμάτων αποτελούν γνήσιες εκφράσεις αυτοαναφοράς και όχι υποκατάστατα. Παρά τη σημαντική έρευνα στην αξιολόγηση του πόνου των νεογνών, σημαντικά ζητήματα μεθοδολογίας παραμένουν. Η αξιολόγηση αυτή γίνεται δυσκολότερη, όταν οι συμπεριφορές δυσπραγίας επηρεάζονται από τον μηχανικό αερισμό, τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις και τους σωματικούς περιορισμούς που συνεπάγεται η νοσηλεία στη ΜΕΝΝ.

2.2 παράμετροι αξιολόγησης

Τα περισσότερα εργαλεία αξιολόγησης του παιδιατρικού πόνου περιλαμβάνουν τόσο παραμέτρους συμπεριφοράς (έκφραση προσώπου, κίνηση σώματος, κλάμα) όσο και φυσιολογικές παραμέτρους. Οι φυσιολογικοί δείκτες του πόνου, που περιλαμβάνονται σε εργαλεία αξιολόγησης του πόνου είναι τυπικά μη επεμβατικές ποσοτικές καταγραφές - μετρήσεις. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συχνότητας των αναπνοών, της αρτηριακής πίεσης και η μείωση του κορεσμού του οξυγόνου (SatO₂), αποτελούν κατεξοχήν φυσιολογικούς δείκτες του πόνου (Graig, 1993). Ειδικά η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς την παρουσία αρτηριακού καθετήρα, με τη χρήση περιχειρίδας, είναι δύσκολο να γίνει χωρίς να προκληθεί ενόχληση. Η μεμονωμένη χρήση των ζωτικών σημείων για την αξιολόγηση του πόνου έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική, εξαιτίας της αδυναμίας των νεογνών να διατηρήσουν την αντίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλά και της επίδρασης παραγόντων όπως ο μηχανικός αερισμός και η φαρμακευτική παρέμβαση, που επηρεάζουν τα

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

ζωτικά σημεία (Morisson, 2003). Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των μετρήσεων των φυσιολογικών παραμέτρων μπορεί να επηρεάζεται από άλλες καταστάσεις όπως η υποογκαιμία, ο πυρετός και η νόσος του αναπνευστικού (Raeside, 2011). Εντούτοις, σε περιπτώσεις φαρμακευτικής παράλυσης και σοβαρής νευρολογικής δυσλειτουργίας, μπορεί να αποτελέσουν τις μοναδικές μεθόδους αναγνώρισης και καταγραφής του πόνου.

Σύμφωνα με τους Craig και συν. (1993) παράμετροι της συμπεριφοράς, ειδικά οι εκφράσεις του προσώπου, είναι περισσότερο ειδικές ως αντιδράσεις πόνου σε σύγκριση με τις φυσιολογικές παραμέτρους. Οι τελευταίες μεταβάλλονται εκτός από τα επώδυνα ερεθίσματα και από άλλες αιτίες, όπως πείνα, θυμός, δυσπραγία (distress). Για παράδειγμα, σε μελέτη για την αντιμετώπιση του πόνου με σύγκριση ανάμεσα στο διάλυμα σουκρόζης και προσομοίωση λικνίσματος του νεογνού, λαμβάνοντας υπόψη την έκφραση του προσώπου, διαπιστώθηκε σημαντική υπεροχή του διαλύματος της σουκρόζης ως αναλγητικής παρέμβασης. Αντιθέτως, οι καρδιακές σφύξεις παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές και προς την αντίθετη κατεύθυνση (Johnston, 1997). Επίσης οι Stevens και συν. (2007) μελέτησαν την επίδραση 19 ενδείξεων πόνου (φυσιολογικών παραμέτρων και δεικτών συμπεριφοράς) σε 149 νεογνά μετά από επώδυνο ερέθισμα. Σχεδόν το 40% της μεταβλητότητας της αξιολόγησης σχετιζόταν με τις εκφράσεις του προσώπου, ενώ οι καρδιακές σφύξεις, το κλάμα και η μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων συνέβαλε στο 8 έως 26% της μεταβλητότητας. Εντούτοις, και η έκφραση του προσώπου σύμφωνα με τους Pillai Riddell και συν. στερείται ειδικότητας, καθώς είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς την έκφραση του πόνου από την έκφραση άλλων αρνητικών καταστάσεων του νεογνού πχ πείνα, εκνευρισμός. Όμως, σύμφωνα με τους Anand και συν.(2012), αν το νεογνό έχει υποστεί διέγερση η οποία θα ήταν επώδυνη σε έναν ενήλικα, τότε η δυσπραγία σχετίζεται με τον πόνο. Εξάλλου, εξαλείφοντας τους συγχυτικούς παράγοντες, η αξιολόγηση με βάση τη συμπεριφορά γίνεται περισσότερο έγκυρη (Pillai Riddell, 2013).

Από τις παραμέτρους συμπεριφοράς, η έκφραση του προσώπου, οι κινήσεις του σώματος, το κλάμα, η θέση ανάπαυσης, η ευερεθιστότητα και η αϋπνία είναι οι πλέον μελετημένες (Graig, 1993). Η δυνατότητα αξιολόγησης της συμπεριφοράς του νεογνού εξαρτάται από την ηλικία κύησης, τη χρονολογική ηλικία, τον μηχανικό αερισμό και τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως η αναισθησία και η παράλυση (Brummelte, 2012)

2.3 συγχυτικοί παράγοντες

Πρόωρα νεογνά ήδη από τις 25-26 εβδομάδες ηλικία κύησης, ανταποκρίνονται σε επώδυνα ερεθίσματα με εκφράσεις προσώπου, κινητικές αντιδράσεις και μεταβολές

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

φυσιολογικών παραμέτρων κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν των τελειόμηνων (Johnston, 1999). Την ίδια στιγμή, το κλάμα στα πρόωρα νεογνά μπορεί να έχει σημαντικό κόστος, καθώς προκαλεί κατανάλωση ενέργειας και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, με δυσμενείς επιπτώσεις.

Ειδικά στα πρόωρα νεογνά, οι αντιδράσεις της συμπεριφοράς και της μεταβολής φυσιολογικών παραμέτρων είναι μειωμένης έντασης σε σχέση με τις αντίστοιχες των τελειόμηνων (Graig, 1993) (Johnston, 1996). Επίσης, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν εξασθένηση της αντίδρασης της έκφρασης του προσώπου μετά από επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα. Έτσι, τα πρόωρα μετά από σκαριφισμό της πτέρνας, εμφανίζουν αύξηση των καρδιακών σφύξεων (Stevens, 1994), μείωση του SatO₂ (Stevens, 1994), αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (Stevens, 1994), μεταβλητότητα στην καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα καθώς και στη διαδερμική μερική πίεση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα (McIntosh, 1993). Αυτές οι παράμετροι παρέχουν αντικειμενική μετρήσιμη πληροφορία, όμως δεν μπορούν να ερμηνευθούν αποκλειστικά ως αντιδράσεις πόνου, αφού σχετίζονται και με το στρες (Gunnar, 1988) (Barr, 1992).

Εκτός από την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση και η χρονολογική ηλικία κατά την περίοδο της παρατήρησης, επηρεάζει την αντίδραση του νεογνού στα επώδυνα ερεθίσματα (Johnston, 1995) (Johnston, 1999). Νεογνά που γεννιούνται πρόωρα με μεγαλύτερη ηλικία κύησης, έχουν παραμείνει προστατευμένα στο ενδομήτριο περιβάλλον περισσότερο, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν εντονότερες αντιδράσεις σε επώδυνες πράξεις, όπως ο σκαριφισμός της πτέρνας σε σχέση με νεογνά που γεννήθηκαν σε πρωϊμότερη ηλικία κύησης, αλλά έχουν την ίδια ηλικία μετά τη σύλληψη, δηλαδή έχουν περάσει τον ίδιο αναπτυξιακό χρόνο, αλλά εντός της MENN (Johnston, 1996). Έτσι, όταν 120 πρόωρα νεογνά με μέση ηλικία κύησης 28 εβδομάδες υποβλήθηκαν σε σκαριφισμό της πτέρνας, 20% του δείγματος δεν έδειξαν αντίδραση (Johnston, 1999). Η πιθανότητα να εμφανίσουν αντίδραση τόσο συμπεριφοράς όσο και φυσιολογικών παραμέτρων ενδεικτικών πόνου ήταν 94% μεγαλύτερη για κάθε εβδομάδα της μετά τη σύλληψη ζωής τους και 66% για κάθε εβδομάδα της μετά τη γέννηση ζωής τους.

Ένας ακόμη παράγοντας που μεταβάλλει την αντίδραση του νεογνού στον πόνο, είναι η κατάσταση του πριν την επώδυνη πράξη. Νεογνά σε κατάσταση εγρήγορσης πριν το επώδυνο ερέθισμα έδειξαν περισσότερο έντονη αντίδραση ως προς τη συμπεριφορά και τις φυσιολογικές παραμέτρους (Stevens, 1994) (Stevens, 1994) (Grunau, 1987). Παρομοίως, πρόωρα νεογνά που εκτίθενται σε επώδυνο ερέθισμα κατά τη διάρκεια του ύπνου, είναι 18 φορές περισσότερο πιθανό να εκδηλώσουν μειωμένες αντιδράσεις στον πόνο σε σύγκριση

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

με νεογνά που βρίσκονται σε εγρήγορση (Johnston, 1999). Επιπλέον, οι εκφράσεις του προσώπου των προώρων νεογνών αμβλύνονται σε επαναλαμβανόμενες πράξεις.

Τα πρόωρα ενστικτωδώς επικοινωνούν την εμπειρία του πόνου στο περιβάλλον τους με αντιδράσεις φυσιολογικών παραμέτρων και συμπεριφοράς σε μια προσπάθεια να κερδίσουν βοήθεια και ανακούφιση. Μετά από επαναλαμβανόμενες αναπάντητες προσπάθειες, αυτά τα ευαίσθητα νεογνά, στο πλαίσιο μηχανισμού άμυνας και μείωσης της κατανάλωσης ενέργειας, μαθαίνουν να μην αντιδρούν. Εναλλακτικά, αυτή η έλλειψη της έκφρασης μπορεί να είναι ένδειξη εξάντλησης. Έτσι, τα πρόωρα μπορεί να μην αντιδρούν (“shut down”, συμπεριφορά τύπου διακοπής ή “κλείνω διακόπτες”) σε επώδυνα ερεθίσματα, οδηγώντας τους κλινικούς αξιολογητές σε λανθασμένα συμπεράσματα σχετικά με την εμπειρία και την αντίδραση στον πόνο (Stevens, 1995).

Ο χρόνος που παρήλθε από την προηγούμενη επώδυνη πράξη επηρεάζει την αντίδραση πόνου στη νέα επώδυνη πράξη. Ακόμη και 30 λεπτά μεταξύ των δύο πράξεων σημαίνει 96% μεγαλύτερη πιθανότητα για μειωμένη αντίδραση στη 2^η σε σύγκριση με την 1^η πράξη (Johnston, 1999). Σύμφωνα με τους Grunau και συν. (2005), η προηγούμενη έκθεση στον πόνο δεν επηρεάζει τη μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων στα εξαιρετικά πρόωρα και πολύ πρόωρα νεογνά, αλλά επηρεάζει τις αντιδράσεις του προσώπου στα εξαιρετικά πρόωρα. Δηλαδή, όσες περισσότερες επεμβάσεις λύσης της συνέχειας του δέρματος είχαν υποστεί τα εξαιρετικά πρόωρα τόσο λιγότερο έντονες ήταν οι αντιδράσεις του προσώπου.

Συμπερασματικά, καμία μεμονωμένη παράμετρος φυσιολογίας ή συμπεριφοράς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αξιοπιστία και ειδικότητα στην αξιολόγηση της αντίδρασης του πόνου του νεογνού. Γι' αυτό μονοδιάστατες κλίμακες είναι ανεπαρκείς.

2.4 κλίμακες πόνου

Αν και περισσότερες από 40 κλίμακες αξιολόγησης του πόνου έχουν αναπτυχθεί (Schenk, 2019), λίγες μόνο έχουν ενσωματωθεί στη λειτουργία της πλειονότητας των MENN. Στον πίνακα 1 αναφέρονται περιληπτικά τα χαρακτηριστικά των κλιμάκων σχετικά με τις παραμέτρους, τον πληθυσμό χρήσης, τις συνθήκες για τις οποίες έχουν στανταρισθεί, καθώς και το εύρος μέτρησης.

Πολλαπλές παράμετροι επηρεάζουν τα ζωτικά σημεία των προώρων. Έτσι, η αύξηση των καρδιακών σφύξεων ή των αναπνοών δεν αποτελούν απαραίτητως ένδειξη αντίδρασης στον πόνο. Επίσης, πολύ πρόωρα νεογνά μπορεί να είναι εντελώς ανήμπορα να παρουσιάσουν μεταβολή των ζωτικών σημείων εξαιτίας του πόνου. Επιπλέον, η ικανότητα τους

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

να διατηρήσουν αυτή τη μεταβολή για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι μειωμένη (Raeside, 2011). Παρομοίως, η έλλειψη αποθεμάτων ενέργειας σε πρόωρα οποιασδήποτε ηλικίας μπορεί να έχει ως συνέπεια την έλλειψη ή τη μείωση της αντίδρασης σε επώδυνα ερεθίσματα (Ranger, 2007). Αν και μόνο δύο (PIPP, N-PASS) από τις πλέον χρησιμοποιούμενες κλίμακες λαμβάνουν υπόψη την προωρότητα στον υπολογισμό του σκορ του πόνου, και άλλες κλίμακες είναι έγκυρες και αξιόπιστες στον συγκεκριμένο πληθυσμό (Walden, 2008). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της σχέσης των παραμέτρων συμπεριφοράς και φυσιολογίας των κλιμάκων αξιολόγησης του πόνου με δείκτες πόνου με βάση την εγκεφαλική λειτουργία (NIRS, ECG), βρέθηκε ότι το αντανακλαστικό της απόσυρσης και η έκφραση του προσώπου συνδέονται περισσότερο ισχυρά με δείκτες εγκεφαλικής λειτουργίας της αλγαισθησίας, ενώ παράμετροι όπως οι καρδιακές σφύξεις και SatO₂ εμφανίζουν μικρή σχέση (Relland, 2019).

Οι κλίμακες έχουν αξιολογηθεί ως προς την αξιοπιστία και την εγκυρότητα σχετικά με τον τύπο του πόνου που είναι σχεδιασμένες να καταγράψουν. Οι τύποι του πόνου περιλαμβάνουν τον οξύ πόνο σχετιζόμενο με κάποια παρέμβαση, τον μετεγχειρητικό, τον χρόνιο και τον παρατεταμένο. Η μεγάλη πλειονότητα των κλιμάκων έχουν σχεδιασθεί για τον οξύ πόνο μετά από επώδυνο ερέθισμα. Ο οξύς πόνος καταγράφεται ως η άμεση αντίδραση συμπεριφοράς και μεταβολής των φυσιολογικών παραμέτρων και διαρκεί έως 2 ώρες. Είναι εύκολο να αξιολογηθεί, καθώς προηγείται βλαπτικό ερέθισμα και υποχωρεί γρήγορα. Ο μετεγχειρητικός πόνος είναι οξύς παρατεταμένος πόνος, σχετιζόμενος με περισσότερο έντονο επώδυνο συμβάν. Αναμένεται να υποχωρήσει εντός συνήθως τριών έως πέντε ημερών (Obrecht, 2011). Είναι δυσκολότερο να αξιολογηθεί εξαιτίας της παρατεταμένης φύσης του και γι' αυτό χρειάζεται μεγαλύτερη περίοδο παρατήρησης. Εκτός από τις αντιδράσεις συμπεριφοράς και τις μεταβολές των φυσιολογικών παραμέτρων, παράμετροι που αντανακλούν μια μεγαλύτερη περίοδο δυσπραγίας, όπως είναι η διαταραχή του ύπνου και η υπερευαισθησία με συγκεκριμένη σωματική εντόπιση, αποτελούν δείκτες για την καταγραφή του μετεγχειρητικού πόνου (Peters, 2005). Ο χρόνιος πόνος σύμφωνα με τους Anand και συν. (2017) διαρκεί περισσότερες από 8 μέρες, ο επίμονος 1 έως 7 μέρες και ο παρατεταμένος από 1 ώρα έως 24 ώρες (Anand, 2017) (πίνακας 2). Η αξιολόγηση του χρόνιου και παρατεταμένου πόνου είναι σαφώς δυσκολότερη, καθώς τα νεογνά μπορεί να προσαρμοσθούν στην παρουσία τους, τόσο από πλευράς φυσιολογικών παραμέτρων όσο και συμπεριφορών (Debillon, 2001).

Η επιλογή της κατάλληλης κλίμακας εξαρτάται από τον υπό μελέτη πληθυσμό. Αν μια κλίμακα έχει αποδειχθεί έγκυρη και αξιόπιστη, η δυνατότητα εφαρμογής της και η πρακτικότητα της είναι σημαντικές (Duhn, 2004). Σύμφωνα με την AAP (2016), αν και υπάρχουν

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

αρκετές κλίμακες αξιολόγησης του πόνου, μόνο 5 έχουν αξιολογηθεί με εκτεταμένη ψυχομετρική ανάλυση, με τους ασθενείς να χρησιμεύουν και ως ομάδα ελέγχου, κατά τη μέτρηση των φυσιολογικών παραμέτρων και των αντιδράσεων συμπεριφοράς. Οι 5 αυτές κλίμακες είναι οι εξής: Neonatal Facial Coding System, Premature Infant Pain Profile, Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale N-PASS, Behavioral Infant Pain Profile, και Douleur Aigue du Nouveau-ne. Και η AAP καταλήγει ότι “αν και πολλά από τα χρησιμοποιούμενα σύγχρονα εργαλεία εκτίμησης του πόνου έχουν αξιολογηθεί έναντι ήδη υπαρχόντων εργαλείων αλλά και μεταξύ τους, για να καθορισθεί ποιό είναι αξιόπιστο για συγκεκριμένη κατάσταση και πληθυσμό, απαιτείται περισσότερη έρευνα”.

Πίνακας 1. Κλίμακες μέτρησης νεογνικού πόνου

Εργαλείο αξιολόγησης του πόνου	Ηλικία κύησης (εβδ.)	Φυσιολογικές παράμετροι	Παράμετροι συμπεριφοράς	Τύπος πόνου	Προσαρμογή για προωρότητα	Εύρος μέτρησης της κλίμακας
PIPP	28-40	SatO ₂ , καρδιακές σφύξεις	έκφραση προσώπου κατάσταση	Οξύς, Παρατεταμένος Μετεγχειρητικός	ναι	0-21
PIPP-R	25 – 40	SatO ₂ , καρδιακές σφύξεις	έκφραση προσώπου	Επεμβατικός Οξύς Μετεγχειρητικός	ναι	0-21
CRIES	32-56	SatO ₂ , ΑΠ, σφύξεις	κλάμα, έκφραση αυπνία	Οξύς Παρατεταμένος Μετεγχειρητικός	όχι	0-10
NIPS	26-47	αναπνοή	έκφραση, κλάμα, άνω - κάτω άκρα, εγρήγορση	Οξύς	όχι	0-7
COMFORT neo	24-42	αναπνοή, ΑΠ, σφύξεις	έκφραση, κλάμα, άνω - κάτω άκρα, εγρήγορση	Οξύς Παρατεταμένος	όχι	8-40

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

NFCS	25- 40	καμία	έκφραση προσώπου	Μετεγχειρητικός Οξύς Παρατεταμένος	όχι	0-10
N-PASS	23-40	SatO ₂ , ΑΠ, σφύξεις, ρυθμός αναπνοής	κλάμα, ευερε- θιστότητα άκρα- τόνος κατάσταση	Οξύς , Παρατεταμένος	ναι	0-10
EDIN	25-36	καμία	έκφραση προ- σώπου κινήσεις σώ- ματος, ποιό- τητα ύπνου και επαφής, αντίδραση σε παρηγόρηση	Οξύς Παρατεταμένος Χρόνιος	όχι	0-15

Πηγή: τροποποιημένο προσαρμοσμένο από:

Lynne G. Maxwell, MD, María V. Fraga, MD, Carrie P. Malavolta, (2019), Assessment of Pain in the Newborn, Clinics in Perinatology Volume 46, Issue 4, Pages 693–707

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, (2016), Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update, Pediatrics, 137 (2) e20154271; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>

Pillai Riddell R., Lisi D., Campbell L. (2013, Pain Assessment in Neonates. In: Gebhart G.F., Schmidt R.F. (eds) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_3060

PIPP premature infant pain profile (Stevens B 1996)

PIPP- R premature infant pain profile – revised (Stevens BJ 2014)

CRIES Crying Requires Increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness (CRIES) (Krechel SW 1995)

NIPS neonatal infant pain scale (Lawrence J1993)

N-PASS neonatal pain, agitation, and sedation scale (Hummel P 2008)

NFCS neonatal facial coding system (Grunau RE, 1998)

Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né (EDIN) (Debillon T 2001)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

COMFORT (neo van Dijk M 2009)

Πίνακας 2 . ορισμοί τύπων νεογνικού πόνου και τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους

Pain term	onset	duration	Character ^a	Primary hyperalgesia
Acute episodic	immediate	0-120 ^b minutes	Sharp, well localised	Present, mild, short lasting
Acute recurrent	immediate	variable	Sharp, well localised	Present moderate or severe
Prolonged ^c	Rapid, maybe gradual	One hour to 24 ^b hours	Sharp, diffusely localised	Present moderate or severe
Persistent ^c	Rapid or gradual, cumulative	1-7 days	Dull/Sharp, diffusely localised	Present moderate or severe
chronic	Usually, gradual	≥ 8 days	Dull, diffusely localised	Present or absent, mild if present
Pain term	Secondary hyperalgesia	allodynia	Behavioral phenotype	Physiological phenotype
Acute episodic	Probably absent	Probably absent	Strongly reactive and reflexive	High peak, sympathetic activation
Acute recurrent	Present, mild or moderate	Probably absent	Weakly reactive or reflexive	Prolonged peak, sympathetic activation
Prolonged ^c	Mild or absent	Probably absent	Strongly reactive on stimulation	High plateau, sympathetic activation
Persistent ^c	Present, mild or moderate	Maybe present mild/moderate	Hyperreactive initially, later hyporeactive	Normal or low sympathetic activation
chronic	Present moderate or severe	Maybe present Moderate/severe	Hyporeactive more often, could also be hyperreactive	Normal or suppressed sympathetic drive

^a based-on descriptions in adult patients, but be discerned by a careful physical examination.
^b some infants with increased sensitivity to pain may have a slower decay of the acute pain following an invasive procedure, thus justifying some overlap in the durations of acute episodic and prolonged pain.
^c continuous pain maybe characterized as either prolonged or persistent.

Πηγή : Anand KJS, Eriksson M, Boyle EM, Avila-Alvarez A, Andersen RD, Sarafidis K, et al.(2017) Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. Acta Paediatr; 106: 1248–59.

Σύμφωνα με πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης, που διερεύνησε την πρακτική αξιολόγηση του πόνου σε 243 MENN σε 18 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπου υπήρχαν συστάσεις εκτίμησης του πόνου κάθε 4-6 ώρες, τελικά μόνο στο 10% των νεογνών γινόταν αξιολόγηση του πόνου σε καθημερινή βάση (Anand, 2017). Αυτό φανερώνει μια σημαντική διάσταση ανάμεσα στις συστάσεις και την πραγματικότητα της κλινικής πράξης.

Έτσι, σύμφωνα με τους De Oliveira και συν. (2012) υπάρχει μεταβλητότητα ανάμεσα στους χρήστες της κλίμακας PIRR-R για τον επεμβατικό πόνο. Οι κριτές είχαν δυσκολία να εφαρμόσουν την κλίμακα ειδικά όσον αφορά τον χρόνο, που απαιτείται για την παρατήρηση, και παρουσίασαν σύγχυση ως προς τους ορισμούς των κατηγοριών της συμπεριφοράς. Η συγκεκριμένη μελέτη αναγνώρισε αυτούς τους παράγοντες ως αιτία δυσχερούς εφαρμογής και έλλειψης επαναληπτότητας της βαθμολογίας του πόνου μεταξύ κριτών χωρίς προηγούμενη εκπαίδευση, διακρίνοντας το πραγματικό κλινικό πλαίσιο από την ερευνητική διαδικασία. Οι Braham και συν. (2007) πρότειναν τη χρήση τεχνολογίας αναγνώρισης προσώπου, επειδή έχει παρατηρηθεί ότι οι επαγγελματίες υγείας μπορεί να υποτιμούν ή να υπερεκτιμούν τα δεδομένα. Αν και μια τέτοια παρέμβαση δεν θα ήταν εφικτή στην κλινική πράξη, τέτοιες φωτογραφίες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση του προσωπικού (Franck, 2009).

2.5 νέα εργαλεία αξιολόγησης πόνου και βιοδείκτες

Παρά την πληθώρα κλιμάκων πόνου, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την καταλληλότερη. Παράλληλα, μπορεί να παρουσιάζεται και ασυμφωνία μεταξύ των κριτών. Εξαιτίας της υποκειμενικότητας της αξιολόγησης και της ατέλειας των διαφόρων κλιμάκων, περισσότερο αντικειμενικές, βασισμένες στην τεχνολογία, εγκεφαλικές και βιολογικές ορμονικές μετρήσεις, έχουν μελετηθεί ως εργαλεία για περισσότερο αντικειμενική αξιολόγηση. Αυτά τα εργαλεία περιλαμβάνουν τη μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων, την αγωγιμότητα του δέρματος, το ΗΕΓ, τη φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (near infrared spectroscopy, NIRS). Επιπλέον, ορμονικοί δείκτες του στρες όπως η κορτιζόλη και δείκτες οξειδωτικού στρες στο πλάσμα έχουν μελετηθεί.

Σύμφωνα με τους Slater και συν.(2008), υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αιμοδυναμική δραστηριότητα του σωματοαισθητικού φλοιού και των αντιδράσεων συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια του σκαριφισμού της πτέρνας σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Η χρήση της φασματοσκοπίας της εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (NIRS) στηρίζεται στη διαφορετική απορρόφηση της υπέρυθρης ακτινοβολίας από την οξυγονωμένη και αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Οι μεταβολές στην οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης αντανακλούν μεταβολές της εγκεφαλικής ροής του αίματος και κατ' επέκταση της δραστηριότητας των νευρώνων, η οποία είναι δείκτης της έντασης του πόνου. Η καταγραφή παρουσιάστηκε στον ετερόπλευρο αισθητικό φλοιό και είχε σχέση με την ηλικία κύησης και την κατάσταση (ύπνος, εγρήγορση). Ήταν μειωμένη στον ύπνο και σε μικρότερα πρόωρα. Ακόμη και νεογνά 25 εβδομάδων εμφάνισαν καταγραφή μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας. Επίσης, υπήρξαν επώδυνες

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

επεμβάσεις, στις οποίες καταγράφηκαν αιμοδυναμικές μεταβολές χωρίς αλλαγές της συμπεριφοράς, ενδεικτικό ότι οι κλίμακες του πόνου μπορεί να υποεκτιμούν την αντίδραση του πόνου (Slater, 2008).

Σύμφωνα με τους Bartocci και συν.(2006) καταγράφηκε μέσω NIRS ειδική σωματοαισθητική φλοιϊκή ενεργοποίηση σε 40 πρόωρα νεογνά (ΗΚ 28-36 εβδομάδες) τις πρώτες 25 -46 ώρες ζωής. Οι σωματοαισθητικές αντιδράσεις ήταν περισσότερο εμφανείς στο φλοιό του αριστερού ημισφαιρίου, με μεγαλύτερη ένταση στα άρρυνα πρόωρα, και είχαν θετική συσχέτιση με τη χρονολογική ηλικία και την ηλικία κύησης. Αμφοτερόπλευρη, συμμετρική ενεργοποίηση του σωματοαισθητικού φλοιού διαπιστώθηκε σε 29 νεογνά και ετερόπλευρη ενεργοποίηση των σωματοαισθητικών και ινιακών περιοχών σε 11 νεογνά. Οι καταγραφές συνέβησαν τόσο με το απτικό ερέθισμα κατά την απολύμανση του δέρματος, όσο και με το επώδυνο ερέθισμα και στις δύο ομάδες. Παρολ'αυτά, η μέθοδος δεν είναι εφαρμόσιμη σε κλινικό επίπεδο, λόγω της κίνησης του νεογνού και των περιβαλλοντικών παραγόντων, που επηρεάζουν την ακρίβεια της καταγραφής.

Το ΗΕΓ καταγράφει τη νευρωνική δραστηριότητά του φλοιού, αν και η καταγραφή της αντίδρασης στον πόνο, απαιτεί τεχνολογία χρονικής απομόνωσης, που δυσκολεύει την εφαρμογή του (Slater, 2010). Η δυσκολία διάκρισης ανάμεσα στη σωματοαισθητική και την κινητική δραστηριότητα είναι ένας επιπλέον ανασταλτικός παράγοντας. Σύμφωνα με ανασκόπηση των νευροφυσιολογικών τεχνολογιών, που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση του οξέος πόνου, οι καταγραφές με ΗΕΓ έχουν καλύτερη συσχέτιση με επώδυνα ερεθίσματα σε σύγκριση με τη NIRS (Benoit, 2017). Επίσης, σύμφωνα με τους Hartley και συν. (2017) η εφαρμογή του ΗΕΓ για την καταγραφή του πόνου, προϋποθέτει εξειδικευμένη γνώση, εξοπλισμό και έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία (57%-64%) και ειδικότητα (65%- 68%) για να είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη.

Η αγωγιμότητα του δέρματος σχετίζεται με την εφίδρωση του δέρματος των παλαμών και των πελμάτων, που αντανακλά τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αν και βρέθηκε σχέση μεταξύ των διακυμάνσεων της αγωγιμότητας του δέρματος και της αύξησης του σκορ στην κλίμακα πόνου COMFORT κατά την ενδοτραχειακή αναρρόφηση, η ευαισθησία ήταν μειωμένη και η μέθοδος επηρεαζόταν από σφάλμα λόγω της κίνησης (Gjerstad, 2008).

Τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι ένας δείκτης πόνου και στρες, που έχει χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό κλινικών μελετών, αλλά η μέτρηση τους δεν είναι εφαρμόσιμη για την αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο. Αν και σε κάποιες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού και σιέλου σχετίζονται με αυξημένο πόνο και στρες, σε μια μελέτη

βρέθηκε μείωση της κορτιζόλης στον ορό ως αντίδραση σε στρες σε πρόωρα νεογνά με μεγαλύτερη έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα (Cong, 2011) (Grunau, 2005).

Παρόλο που οι καρδιακές σφύξεις και η μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων θεωρούνται περισσότερο αντικειμενικές παράμετροι, σύμφωνα με τους Oberlander και συν.(2002) οι συγχυτικοί παράγοντες επηρεάζουν τις καρδιακές σφύξεις. Η χρησιμότητα των καρδιακών σφύξεων ως μεμονωμένης παραμέτρου για την αξιολόγηση του πόνου στο νεογνό χρειάζεται περαιτέρω έλεγχο. Νέες τεχνολογίες με χρήση ανάλυσης υψηλής συχνότητας για την αξιολόγηση του δείκτη μεταβλητότητας των καρδιακών σφύξεων και του σχετικού νεογνικού δείκτη αξιολόγησης του παρασυμπαθητικού είναι υπό μελέτη ως προς τη σχέση τους με τον οξύ πόνο (Cremillieux, 2018). Αν και κάποιες μελέτες υποστήριξαν την σχέση της μεταβλητότητας των καρδιακών σφύξεων με τον παρατεταμένο πόνο (Buyuktiryaki, 2018), μένει να αποδειχθεί η χρησιμότητα της.

Σύμφωνα με τους Roue και συν.(2018), στο πλαίσιο προοπτικής μελέτης για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης σουκρόζης για τον επεμβατικό πόνο, έγινε σύγκριση ανάμεσα στη NIRS, τη μέτρηση αγωγιμότητας του δέρματος, τη μέτρηση της κορτιζόλης σιέλου και την βαθμολογία στην κλίμακα αξιολόγησης του πόνου neonatal facial coding system (NFCS). Οι ερευνητές βρήκαν μέτρια συσχέτιση ανάμεσα στην κορτιζόλη σιέλου, την αγωγιμότητα του δέρματος και το σκορ στην κλίμακα NFCS, και μεγαλύτερη σχέση μεταξύ της NIRS και της βαθμολογίας NFCS. Σύμφωνα με τους ερευνητές η NIRS είναι πιο ευαίσθητος δείκτης ως προς την ταχεία αντίδραση στον πόνο, σε αντίθεση με την κορτιζόλη στο σάλιο και την αγωγιμότητα του δέρματος, που αντιπροσωπεύουν μια πιο παρατεταμένη αντίδραση περισσότερο έναντι του στρες παρά για τον πόνο. Οι συγκεκριμένοι δείκτες μπορεί να φαίνονται θελκτικοί, ως αντικειμενικές παράμετροι, αλλά η έλλειψη εξοικείωσης και τυποποίησης καθιστούν τη χρήση τους στην κλινική πράξη δύσκολη.

2.6 συμπεράσματα για την αξιολόγηση του πόνου

Συμπερασματικά, αν και τα νεογνά δεν είναι σε θέση να εκφράσουν την αναστάτωση τους ή το βίωμα του πόνου με λόγια, δείχνουν την ευπάθεια τους στον πόνο και στο στρες διαμέσου ειδικών συμπεριφορών πόνου και της μεταβολής φυσιολογικών παραμέτρων. Επίσης, παρουσιάζουν μεταβολές στην εγκεφαλική ροή αίματος και αλλαγές σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο στις οδούς απαρτίωσης του πόνου. Τέλος, το βίωμα του πόνου στη νεογνική ηλικία σχετίζεται με αρνητικές κλινικές επιπτώσεις.

Η αξιολόγηση του πόνου στο νεογνό αποτελεί πρόκληση, καθώς πρόκειται τουλάχιστον εν μέρει για υποκειμενική διαδικασία. Υπάρχουν κλίμακες πόνου, οι οποίες

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

χρησιμοποιούνται για την καταγραφή του πόνου και εφαρμόζονται με παραλλαγές. Η χρήση τους παρέχει συνέπεια και σταθερότητα στην αξιολόγηση. Οι κλίμακες πόνου όχι μόνο ποσοτικοποιούν τον πόνο, αλλά δίνουν και τη δυνατότητα ακριβούς καταγραφής της επίδρασης φαρμακευτικών και μη παρεμβάσεων (Perry, 2018). Βιοψυχομετρικές προσεγγίσεις της αξιολόγησης του πόνου περιλαμβάνουν μετρήσεις του κορεσμού οξυγόνου (SatO₂), μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, της μεταβλητότητας των σφύξεων, της κορτιζόλης σιέλου και της αγωγιμότητας του δέρματος καθώς και ΗΕΓ, NIRS και MRI. Αν και αυτές οι τεχνολογίες καθιστούν εφικτή τη βελτίωση της ακρίβειας της μέτρησης του πόνου, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την ενσωμάτωση τους στην κλινική πράξη. Προς το παρόν, οι περισσότεροι κλινικοί στηρίζονται στην έκφραση του προσώπου, το κλάμα και την συμπεριφορά.

Σύμφωνα με την International Evidence -Based Group for Neonatal Pain συστήνεται εξατομίκευση για κάθε ασθενή στην πρόληψη και αντιμετώπιση του πόνου. Οι εμπλεκόμενοι χρειάζεται να χρησιμοποιούν το κατάλληλο εργαλείο αξιολόγησης του πόνου με βάση την ΗΚ, τον τύπο του πόνου, τη δεδομένη στιγμή. Αυτό συνεπάγεται ακόμη και χρήση διαφορετικών κλιμάκων κατά περίπτωση (Anand, 2001). Όποια κλίμακα χρησιμοποιηθεί, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται με συνέπεια και με τυποποιημένο τρόπο. Η εκπαίδευση είναι χρήσιμη για την ακρίβεια της εφαρμογής και μειώνει τη μεταβλητότητα της αξιολόγησης. Οι νεότερες τεχνολογίες μπορεί να βοηθήσουν στην αναγνώριση των περισσότερο αξιόπιστων και έγκυρων παραμέτρων παρατήρησης για την αξιολόγηση του πόνου, στο βαθμό που η χρησιμότητα και η δυνατότητα αξιοποίησης τεκμηριωθούν από νέες μελέτες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

3.1. εισαγωγή

Οι παιδίατροι έχουν τη δύσκολη αποστολή να ισορροπήσουν ανάμεσα στην ανάγκη για κατάλληλη παρακολούθηση, έλεγχο, αγωγή και την ελαχιστοποίηση του πόνου και του στρες στα νεογνά. Παρά την υψηλή επίπτωση των επώδυνων πράξεων στη MENN, τα περισσότερα νεογνά δεν λαμβάνουν (Bellieni, 2016) (Hatfield, 2014) (Roofthoof, 2014) ή λαμβάνουν ανεπαρκή αναλγησία (Johnston, 2014) (Kaur, 2009). Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως η υποεκτίμηση του πόνου ή η ανησυχία για τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων, οδηγούν τους κλινικούς στην πλημμελή χρήση τους, ως προς τη δόση ή τη συχνότητα χορήγησης.

Σύμφωνα με τον Anand (2001) και την Διεθνή Εταιρεία για τον νεογνικό πόνο βάσει δεδομένων (international evidence based group for neonatal pain), οι επαγγελματίες υγείας έχουν ως καθήκον τη διάγνωση, την πρόληψη και την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου. Η κατάλληλη χρήση περιβαλλοντικών παρεμβάσεων, παρεμβάσεων συμπεριφοράς και φαρμακευτικής αγωγής, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη, τη μείωση ή την εξάλειψη του νεογνικού πόνου (Anand, 2001).

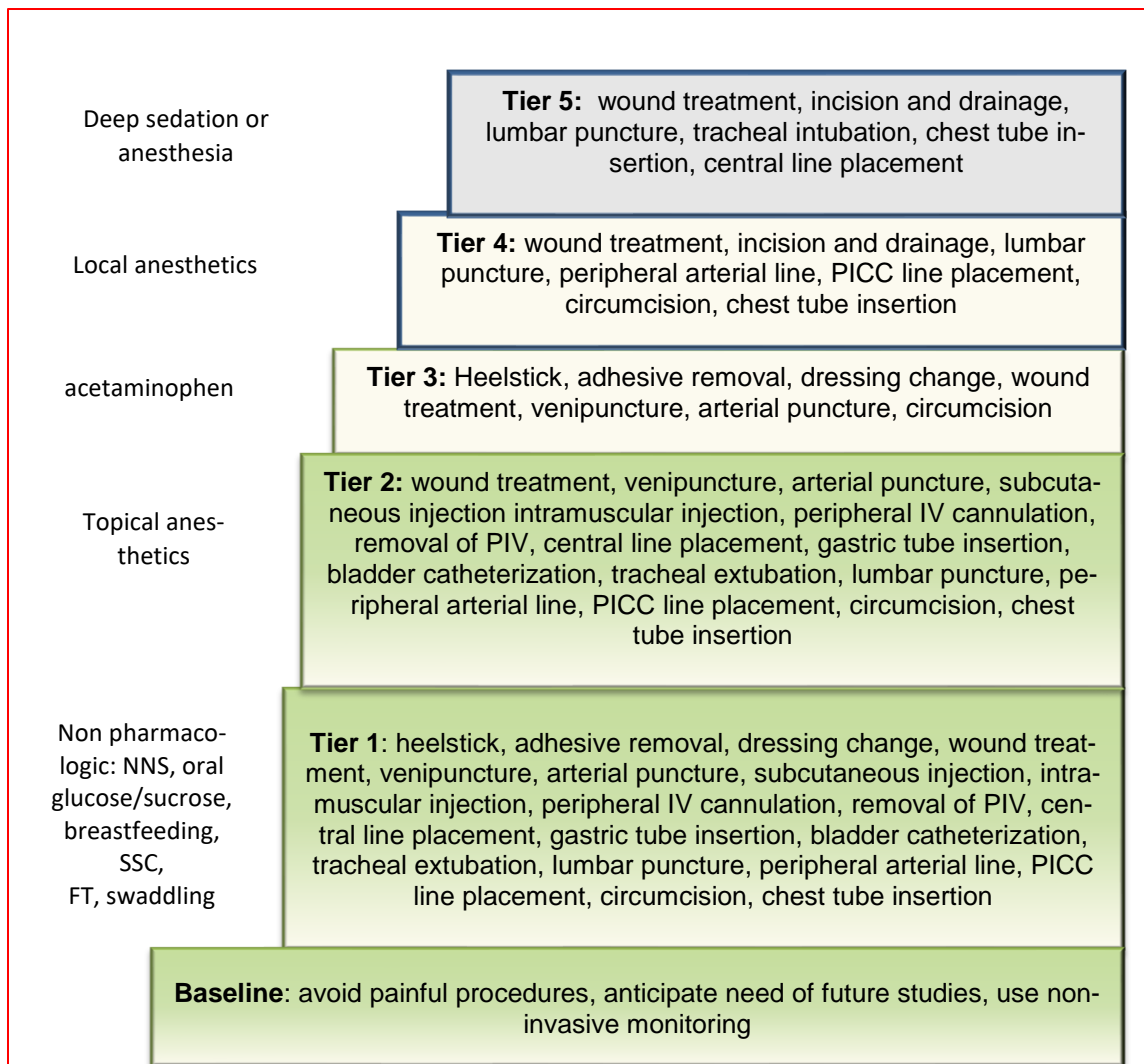
Σύμφωνα με τους Witt και συν. (2016) καθώς και την Διεθνή Εταιρεία για τη μελέτη του πόνου (International Association for the Study of Pain) ο νεογνικός πόνος αντιμετωπίζεται χρησιμοποιώντας μια πολυδιάστατη προσέγγιση, που αντιπροσωπεύει μια διαβαθμισμένη κλιμακωτή διαχείριση ανάλογα με την ιατρική πράξη (σχήματα 3 και 4). Σε κάθε περίπτωση, το θεμέλιο για την ορθή αντιμετώπιση του πόνου στα νεογνά έγκειται στην μείωση του συνολικού αριθμού επώδυνων πράξεων (Sharek, 2006). Πρόκειται για τη βασική σύσταση στο πλαίσιο λειτουργίας της MENN, όπου οι επώδυνες παρεμβάσεις πραγματοποιούνται συχνά. Ταυτοχρόνως, συστήνεται ο περιορισμός μη επώδυνων αλλά στρεσογόνων παρεμβάσεων, όπως είναι η εξέταση του νεογνού ή ακόμη και η αλλαγή της πάνας. Γι' αυτό, είναι σημαντικός ο ορθός προγραμματισμός και συντονισμός των εμπλεκομένων. Αν και ο καθητηριασμός των αγγείων θεωρείται επώδυνη παρέμβαση, η συχνότητα της αιμοληψίας μπορεί να μειωθεί με τη χρήση ομφαλικού αρτηριακού καθετήρα, ειδικά εφόσον υπάρχει ανάγκη για περισσότερες από τρεις αιμοληψίες τη μέρα. Παρομοίως οι φλεβοκεντήσεις μειώνονται με την χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (AAP, 2006). Ένας άλλος τρόπος για τη μείωση των επώδυνων πράξεων είναι η χρήση μη επεμβατικής παρακολούθησης, όταν τα μέσα είναι διαθέσιμα και οι μετρήσεις κλινικά σχετικές πχ η μέτρηση της οξυγόνωσης με παλμικό

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

οξύμετρο, η διαδερμική μέτρηση της χολερυθρίνης, ο καπνογράφος στον μηχανικό αερισμό και η φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (NIRS) (Lago P, 2009).

Σχήμα 3. Κλιμακωτή προσέγγιση αναλγησίας στο νεογνό



Πηγή Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. *A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2016;4:1-10.*

NNS: non-nutritive sucking, SSC: skin to skin care, FT: facilitated tucking

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σχήμα 4. Διαστρωμάτωση της παρέμβασης για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου

	Agents Used (examples)
Deep sedation/analgesia or general anesthesia Step 6	Fentanyl, morphine, ketamine, alfentanil, anesthetics, or sedatives
Local anesthetics: subcutaneous infiltration or nerve blocks Step 5	Lidocaine, bupivacaine, ropivacaine
Slow intravenous infusion of opioids Step 4	Fentanyl, morphine, alfentanil, remifentanil
Acetaminophen or NSAIDs Step 3	Acetaminophen, propacetamol, ibuprofen
Topical anesthetic cream or gel Step 2	Lidocaine-prilocaine, liposomal lidocaine, amethocaine, tetracaine
Pacifier, sucrose, kangaroo care, massage, sensorial saturation Step 1	Sucrose 24%, glucose 30%, breast milk
Avoid painful procedures, physical handling Baseline	None

Fig. 1. A stepwise approach for the management of acute pain in neonates.

Πηγή K.J.S. Anand, Lena Bergqvist, R. Whit Hall and Ricardo Carbajal , *Acute Pain Management in Newborn Infants, Pain: Clinical Updates, December 2011 (Volume 19, Issue 6)*

Σύμφωνα με τους Lago και την ομάδα μελέτης του πόνου της Ιταλικής Νεογνολογικής Εταιρείας, είναι απαραίτητα συγκεκριμένα γενικά μέτρα, τα οποία έχουν επιπρόσθετη ή και συνεργική δράση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, επιτυγχάνοντας το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Για προγραμματισμένες επεμβάσεις, όπως η αιμοληψία και η πρόσβαση σε αγγειακή οδό, η ιδανική κατάσταση είναι η ήρεμη εγρήγορση του νεογνού πριν τη διαδικασία. Αν είναι εφικτό, ο ύπνος δεν πρέπει να διαταράσσεται και η διαδικασία είναι σημαντικό να προγραμματίζεται σε απόσταση από το γεύμα ή κάποια άλλη παρέμβαση, ώστε να υπάρχει χρόνος για ανάκαμψη. Στο μέτρο του δυνατού, η επέμβαση καλό είναι να γίνεται σε ήρεμο περιβάλλον, χωρίς ενοχλητικά ερεθίσματα θορύβου ή έκθεση στο φως. Η παρακολούθηση και καταγραφή της αντίδρασης στο επώδυνο ερέθισμα ως πέμπτο ζωτικό σημείο με τη χρήση της κατάλληλης κλίμακας, συμβάλλει στην επίγνωση του πόνου του νεογνού και στην κατάλληλη ρύθμιση των αναλγητικών μέτρων. Μετά το τέλος της διαδικασίας, συνεχίζεται η παρακολούθηση των φυσιολογικών παραμέτρων του νεογνού μέχρι την

επάνοδο τους σε φυσιολογικά επίπεδα. Για το επόμενο δίωρο συστήνεται αποφυγή κάθε παρέμβασης. Με βάση την αναμενόμενη αντίδραση του πόνου, είναι δυνατή η κλιμάκωση της θεραπείας.

3.2. έλεγχος περιβάλλοντος - μη φαρμακευτική παρέμβαση

Η δημιουργία φιλικού παρηγορητικού περιβάλλοντος με την άμεση επαφή μητέρας νεογνού δέρμα με δέρμα (kangaroo care, KC), το φάσκιωμα - τύλιγμα του νεογνού, τη θεραπευτική επαφή/μασάζ, τη μουσικοθεραπεία και την υποβοηθούμενη θέση κάμψης των γονάτων προς το στήθος (facilitated tucking, FT), μπορούν να έχουν αναλγητική επίδραση. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Hebb και συν. η χολοκυστοκινίνη, ένα νευροπεπτιδίο σχετιζόμενο με την αναλγησία, αυξάνεται όταν το νεογνό εκτίθεται στη μυρωδιά της μητέρας του (Hebb, 2005). Η άμεση δερματική επαφή μητέρας παιδιού, μπορεί να μειώσει την αντίδραση του νεογνού σε επώδυνο ερέθισμα. Ο μηχανισμός της δράσης του Kangaroo Care δεν είναι ξεκάθαρος. Ίσως να περιλαμβάνει το άκουσμα της καρδιάς της μητέρας, τη μείωση του μητρικού στρες και τη βελτίωση της αυτορρύθμισης (Cong, 2012) (Johnston, 2014). Το τύλιγμα του νεογνού με σεντόνι μπορεί να συμβάλλει δημιουργώντας περιβάλλον παρόμοιο με τη μήτρα και επακόλουθη αναλγησία (Huang, 2004) (Esfahani, 2013).

Το μασάζ προκαλεί κορεσμό των αισθήσεων και μειώνει τις νευρικές ώσεις που καταλήγουν στο ΚΝΣ. Παρόμοια φαίνεται και η επίδραση της διευκολυνόμενης κάμψης των γονάτων του νεογνού στο στήθος (facilitated tucking) (Bellieni, 2001). Ο φροντιστής διατηρεί το νεογνό σε θέση κάμψης (πρηνής, ύπτια, πλάγια), τοποθετεί τα ζεστά χέρια του στο κεφάλι και τους γλουτούς του νεογνού ή στα χέρια και τα πόδια του (Sundaram, 2013) (Liaw, 2012). Το νεογνό περιορίζεται σε εμβρυική θέση με τα χέρια και τα πόδια του στη μέση γραμμή κοντά στον κορμό (Golianu, 2007) (Axelin, 2006). Σύμφωνα με τους Kucukoglu και συν. η συγκεκριμένη θέση έχει ηρεμιστική επίδραση, μειώνοντας τη σχετιζόμενη με επώδυνες παρεμβάσεις κατανάλωση ενέργειας (Kucukoglu, 2015).

Η μουσική έχει βρεθεί ότι αποσπά την προσοχή του νεογνού, μειώνοντας τον πόνο (Shabani, 2016). Το φάσκιωμα του νεογνού φαίνεται να αμβλύνει την αντίδραση ως προς τις φυσιολογικές παραμέτρους στα επώδυνα ερεθίσματα και βελτιώνει την αυτορρύθμισή διεγείροντας την ιδιοδεκτικότητα (Parry, 2008) (Lago, 2017).

3.2.1. επαφή δέρμα με δέρμα (kangaroo care)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Johnston, 2017) της Cochrane Database Syst Rev. διερευνήθηκε η επίδραση της επαφής δέρμα με δέρμα (kangaroo care, KC) για την αντιμετώπιση του πόνου σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (2001 νεογνά από 25 μελέτες) μετά από επεμβατική πράξη είτε μεμονωμένα σε σύγκριση με μη παρέμβαση, σουκρόζη είτε σε συνδυασμό με άλλη πρακτική όπως είναι το κούνημα του νεογνού. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η επαφή δέρμα με δέρμα είναι ασφαλής και αποτελεσματική τόσο ως προς τις συνδυαστικές κλίμακες πόνου με παραμέτρους φυσιολογίας και συμπεριφοράς, όσο και για μεμονωμένους δείκτες όπως ο χρόνος του κλάματος και οι καρδιακές σφύξεις. Οι ενδείξεις πόνου με βάση τη συμπεριφορά, βελτιώθηκαν με την επαφή δέρμα με δέρμα. Ως προς τις παραμέτρους φυσιολογίας τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα, αν και οι καρδιακές σφύξεις μειώθηκαν με την επαφή δέρμα με δέρμα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και το KC μειώνει την ένταση της αντίδρασης και επιταχύνει την αποκατάσταση μετά από επώδυνο ερέθισμα, υπάρχει ανάγκη για καθορισμό της ιδανικής διάρκειας της επαφής, την ομαδοποίηση με βάση την ηλικία κύησης, την εξέταση της επαναλαμβανόμενης χρήσης της μεθόδου και των μακροπρόθεσμων συνεπειών.

Επίσης η ανασκόπηση των Lotto και συν. (2018) έδειξε την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης παρέμβασης στην ανακούφιση του πόνου, ειδικά όταν η παρέμβαση γινόταν 30 λεπτά πριν το επώδυνο ερέθισμα. Η ανασκόπηση περιέλαβε 12 μελέτες με πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης 27-37 εβδομάδες. Η διάρκεια της διαδικασίας κυμαινόταν από 15 έως 80 λεπτά. Η αξιολόγηση στις 9 από τις 12 μελέτες έγινε με την κλίμακα PIPP. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι ξεκάθαρος. Ενδεχομένως να σχετίζεται με το άκουσμα των καρδιακών χτύπων της μητέρας, την μείωση του μητρικού στρες και τη βελτιωμένη αυτορρύθμιση (Morelius, 2005) (McCain, 2005). Η επαφή δέρμα με δέρμα θεωρείται ασφαλής σε πρόωρα, που είναι σταθερά και ζυγίζουν περισσότερο από 1000γρ. Σύμφωνα με τους Mitchell και συν.(2013) μειώνει τα καρδιοαναπνευστικά συμβάντα. Στον αντίποδα, δύο ώρες καθημερινώς KC δε μείωσε τα επίπεδα της κορτιζόλης του σάλιου στα πρόωρα (Mitchell, 2013).

3.2.2. τύλιγμα- φάσκιωμα του νεογνού και η θέση διευκολυνομένης κάμψης με τα γόνατα στο στήθος (facilitated tucking FT)

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι το τύλιγμα- φάσκιωμα του νεογνού είτε μεμονωμένα είτε με τη χρήση πιπίλας, μπορεί να μειώσει τον πόνο σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, που περιέλαβε 30 πρόωρα νεογνά (τύλιγμα και χρήση πιπίλας ή ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια επώδυνης διαδικασίας), διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των καρδιακών σφύξεων και της βαθμολογίας στην κλίμακα πόνου στην

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ομάδα με την παρέμβαση (Efendi, 2017). Εξαιτίας του συνδυασμού των παρεμβάσεων είναι αδύνατο να διακρίνει κανείς, ποιά μέθοδος συνέβαλε στην ανακούφιση του πόνου.

Σύμφωνα με τους Erkut και συν.(2017), το τύλιγμα μείωσε τον πόνο κατά 50%, τη διάρκεια του κλάματος κατά 30%, και βελτίωσε τον SatO₂ μετά από σκαριφισμό της πτέρνας σε 74 τελειόμηνα νεογνά. Σε άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη με συνολικά 54 πρόωρα, έγινε σύγκριση του τυλίγματος και καμίας παρέμβασης μετά από σκαριφισμό της πτέρνας (Ho, 2016). Χαμηλότερη βαθμολογία πόνου, βελτιωμένος SatO₂, χαμηλότερες καρδιακές σφύξεις παρατηρήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης.

Παρομοίως, η θέση κάμψης των κάτω άκρων με τα γόνατα στο στήθος FT (facilitated tucking) φαίνεται ότι έχει αντίστοιχα οφέλη. Τυχαίοποιημένη μελέτη περιέλαβε 20 πρόωρα νεογνά στη συγκεκριμένη θέση FT είτε σε ομάδα ελέγχου (Axelin, 2006). Στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε τόσο η βαθμολογία του πόνου κατά 40% όσο και η διάρκεια του κλάματος. Η μέθοδος FT χρησιμοποιείται με ασφάλεια σε ηλικίες 23-36 εβδομάδες κύησης και μπορεί να μειώσει τον πόνο μετά από επώδυνη επέμβαση (Riddell, 2015) (Obeidat, 2009).

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση Cochrane (Ridell, 2015) το τύλιγμα- φάσκιωμα του νεογνού και η θέση διευκολυνομένης κάμψης με τα γόνατα στο στήθος ήταν αποτελεσματικά στη μείωση της αντιδραστικότητας των προώρων στον πόνο (εντός 30 δευτερολέπτων μετά το επώδυνο ερέθισμα). Στην ίδια μετα-ανάλυση η θέση διευκολυνομένης κάμψης με τα γόνατα στο στήθος ήταν αποτελεσματική και για την άμεση ρύθμιση του πόνου στα πρόωρα (τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα μετά το επώδυνο ερέθισμα).

3.2.3. μασάζ

Το μασάζ περιλαμβάνει ήπιους ρυθμικούς χειρισμούς των μαλακών ιστών, συμπίεσεις και πλήξεις νεύρων με ήπια τριβή του δέρματος. Πιστεύεται ότι επιδρά ενισχύοντας τη δράση του Παρασυμπαθητικού, ρυθμίζοντας την ινσουλίνη, και τον IGF -1 και παράλληλα μειώνοντας την κορτιζόλη και την επινεφρίνη (Field, 2010). Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι το μασάζ των άνω άκρων μείωσε σημαντικά τον πόνο μετά από επώδυνο ερέθισμα σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά (Chik, 2017) (Jain, 2006). Σύμφωνα με τους Chik και συν.(2017) σε τυχαίοποιημένη μελέτη 80 νεογνών βρέθηκε χαμηλότερη βαθμολογία πόνου στην ομάδα που έγινε μασάζ. Παρομοίως, σε τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη με 23 πρόωρα νεογνά ηλικίας έως 7 ημερών, παρατηρήθηκε μείωση του πόνου και μικρότερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας μετά από σκαριφισμό της πτέρνας (Jain, 2006). Το μασάζ μείωσε το σκορ στην κλίμακα NIPS σε 13 βρέφη, όταν εφαρμόστηκε για 2 λεπτά στο ομόπλευρο κάτω άκρο πριν από σκαριφισμό της πτέρνας (Jain, 2006).

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση Cochrane (Ridell, 2015) η επαφή /μασάζ ήταν αποτελεσματική στη μείωση της αντιδραστικότητας στον πόνο (αυτόματη αντανάκλαστική αντίδραση) στα πρόωρα όχι όμως και στην άμεση ρύθμιση των πρόωρων μετά επώδυνο ερέθισμα (αντίδραση στη φάση αποκατάστασης).

3.2.4. μουσικοθεραπεία

Η έκθεση στην μουσική σταθεροποιεί τις φυσιολογικές παραμέτρους και έχει ηρεμιστική επίδραση στον ύπνο των προώρων (Yurkovich, 2018) (Olischar, 2011). Σύμφωνα με τους Shabani και συν. (2016), σε τυχαίοποιημένη μελέτη 20 προώρων, που εκτέθηκαν σε μουσική ή έμειναν χωρίς παρέμβαση, η έκθεση σε μουσική σχετίστηκε με μειωμένη έκφραση του πόνου και σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας.

Σύμφωνα με άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη, 250 τελειόμηνα νεογνά μετά από φλεβοκέντηση, τυχαίοποιήθηκαν στις εξής παρεμβάσεις: μουσική, μουσική και ΜΘ και μόνο ΜΘ (Zhu, 2015). Η ομάδα του ΜΘ παρουσίασε 50% μείωση της αντίδρασης σε επώδυνο ερέθισμα και σημαντική μείωση στη διάρκεια του κλάματος. Δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του ΜΘ και του συνδυασμού μουσικής και ΜΘ. Το συμπέρασμα ήταν ότι η μουσικοθεραπεία δεν είχε επίδραση. Τέλος στην μελέτη των Shah και συν.(2017), έγινε τυχαίοποίηση σε 35 νεογνά που εκτέθηκαν σε σουκρόζη, μουσικοθεραπεία, ή σε συνδυασμό τους. Το συμπέρασμα ήταν ότι υπήρχε όφελος ως προς την ανακούφιση από τον πόνο με τον συνδυασμό σουκρόζης και μουσικοθεραπείας.

Σε συστηματική ανασκόπηση για την επίδραση της μουσικοθεραπείας σε πρόωρα και σε τελειόμηνα (Hartling, 2009) λαμβάνοντας υπόψη 9 τυχαίοποιημένες μελέτες δεν υπήρξαν οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της στη μείωση της αντίδρασης των νεογνών σε επώδυνα ερεθίσματα. Ειδικά κατά τον σκαριφισμό της πτέρνας πιθανολογείται όφελος ως προς τις αντιδράσεις της συμπεριφοράς μετά από επώδυνο ερέθισμα.

3.2.5. μη θρεπτικό πιπίλισμα

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 104 πρόωρων νεογνών, το μη θρεπτικό πιπίλισμα άμβλυνε τις αντιδράσεις συμπεριφοράς μετά από σκαριφισμό της πτέρνας (Liaw, 2010). Η δράση του πιθανολογείται μέσω της αύξησης της ενδογενούς παραγωγής οπιοειδών, αν και ο μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός (de Freitas, 2012). Ίσως, το μη θρεπτικό πιπίλισμα ενεργοποιεί την αισθητική νευρική οδό, με συνέπεια την απελευθέρωση της χολοκυστοκινίνης. Η χολοκυστοκινίνη αλληλοεπιδρά με οπιοειδή, με επακόλουθο αποτέλεσμα την αναλγησία (Cignacco, 2006).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση Cochrane (Ridell, 2015), το μη θρεπτικό πιπίλισμα δεν μείωσε την αντιδραστικότητα στον πόνο (εντός 30 δευτερολέπτων μετά το επώδυνο ερέθισμα) αλλά ήταν αποτελεσματικό ως προς την άμεση ρύθμιση του πόνου στα πρόωρα (τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα μετά το επώδυνο ερέθισμα). Η ανάλυση των σημαντικών μελετών υποστηρίζει ότι η ανακούφιση είναι μεγαλύτερη αν το πιπίλισμα συμβαίνει 3 λεπτά πριν το επώδυνο ερέθισμα (Ridell, 2015).

3.2.6. μητρικός θηλασμός- μητρικό γάλα

Μετα-ανάλυση Cochrane (Shah, 2012) περιέλαβε 10 μελέτες για ΜΘ και 10 για ΜΓ, εκ των οποίων σε 16 μελέτες έγινε χρήση του σκαριφιστήρα πτέρνας και σε 4 μελέτες έγινε φλεβοκέντηση. Υπήρχε ετερογένεια ως προς την ομάδα ελέγχου και την αξιολόγηση του πόνου. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση μετα-ανάλυση Cochrane (Shah, 2012), ο θηλασμός ή το μητρικό γάλα πρέπει να χρησιμοποιείται για να ανακουφίσει τον νεογνικό πόνο μετά από σκαριφισμό της πτέρνας ή φλεβοκέντηση, καθώς μειώθηκε η διάρκεια του κλάματος και η αύξηση των καρδιακών σφύξεων. Από τις 20 RCT που συμπεριλήφθηκαν μόνο μια αφορούσε και πρόωρα νεογνά (Skogsdal, 1997). Στις υπόλοιπες συμμετείχαν τελειόμηνα υγιή νεογνά. Τα θηλάζοντα νεογνά (όλα τελειόμηνα) είχαν σημαντικά μικρότερη αύξηση των καρδιακών σφύξεων και μειωμένη διάρκεια κλάματος, σε σύγκριση με άλλες πρακτικές όπως η τοποθέτηση (φάσκιωμα σε λίκνο), η αγκαλιά της μητέρας, το placebo (χορήγηση νερού), η χρήση πιπίλας, καμία παρέμβαση ή η χορήγηση διαλύματος σουκρόζης. Η βαθμολογία στην κλίμακα πόνου PIPP ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα θηλασμού σε σχέση με την ομάδα που έγινε φάσκιωμα του νεογνού σε λίκνο είτε χορήγηση placebo ή διαλύματος σουκρόζης. Παρομοίως, το σκορ στην κλίμακα Douleur Aigue Nouveau-ne (DAN) ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα θηλασμού, όταν συγκρίθηκε με την ομάδα placebo και την ομάδα της μητρικής αγκαλιάς. Η βαθμολογία στην ίδια κλίμακα και την κλίμακα Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) δεν είχε διαφορά κατά τη σύγκριση της ομάδας θηλασμού με την ομάδα χορήγησης διαλύματος σουκρόζης. Επίσης, η βαθμολογία στην κλίμακα Neonatal Facial Coding System (NFCS), ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του θηλασμού σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε γλυκόζη, την ομάδα που χρησιμοποιήθηκε η πιπίλα, την ομάδα της μητρικής αγκαλιάς, αλλά χωρίς διαφορά με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε φόρμουλα.

Στην ίδια μετα-ανάλυση, η χορήγηση μητρικού γάλακτος είχε διάφορα αποτελέσματα. Ανάμεσα στις μελέτες περιλήφθηκε και η μελέτη των Skogsdal και συν.(1997), στην οποία συμμετείχαν και πρόωρα νεογνά. Η ομάδα που έλαβε μητρικό γάλα παρουσίασε σημαντικά μικρότερη αύξηση των καρδιακών σφύξεων, μικρότερη διάρκεια κλάματος και χαμηλότερη

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

βαθμολογία στην κλίμακα NFCS σε σύγκριση με την ομάδα που χορηγήθηκε placebo. Τα νεογνά που έλαβαν μητρικό γάλα είχαν μεγαλύτερη αύξηση των καρδιακών σφύξεων, συγκρινόμενα με την ομάδα που έλαβε διάλυμα σουκρόζης 12,5%, 20% και 25%. Το διάλυμα σουκρόζης μείωσε τη διάρκεια του κλάματος συγκρινόμενο με την ομάδα placebo. Το μητρικό γάλα βελτίωσε την αντίδραση πόνου στις κλίμακες NIPS, NFCS και DAN σε σχέση με το placebo, ή το μασάζ.

Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το μητρικό γάλα πρέπει να χορηγείται για να ανακουφίσει τον πόνο σε νεογνά που υφίστανται επώδυνη πράξη, καθώς βρέθηκε αποτελεσματικότερο από το placebo, το φάσκιωμα σε λίκνο ή καμία παρέμβαση. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η χορήγηση του μητρικού γάλατος με σύριγγα ή με πιπίλα φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ή σουκρόζης για την ανακούφιση του πόνου σε τελειόμηνα νεογνά. Σύμφωνα με τους Shah και συν. (2012) πρέπει μελετηθεί η παρέμβαση στα πρόωρα νεογνά, καθώς περιορισμένος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με το θέμα.

Σε μια από τις λίγες μελέτες για πρόωρα οι Simonse και συν. (2012) (RCT) περιέλαβαν 71 πρόωρα νεογνά (HK 32-37 εβδομάδες). Συμπέραναν ότι δεν υπήρξε διαφορά ως προς την κλίμακα PIPP ανάμεσα στη χορήγηση μητρικού γάλατος και διαλύματος σουκρόζης 24% (Simonse, 2012). Στην ίδια μελέτη, η χορήγηση ΜΓ με μπουκάλι μείωσε περισσότερο το σκορ στην κλίμακα COMFORT neo σε σχέση με το θηλασμό. Το αποτέλεσμα αυτό ίσως φαίνεται παράδοξο, αλλά οι ερευνητές το απέδωσαν στο γεγονός ότι τα πρόωρα μπόρεσαν να πιούν περισσότερο γάλα.

Σε μια άλλη μελέτη, που εξέτασε την αναλγητική επίδραση του θηλασμού σε πρόωρα νεογνά, 57 νεογνά με HK 30-36 εβδομάδες είτε θήλασαν είτε έλαβαν μη θρεπτικό πιπίλισμα κατά το σκαριφισμό της πτέρνας (Holsti, 2011). Οι δύο ομάδες των νεογνών δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά ως προς παραμέτρους συμπεριφοράς και τις καρδιακές σφύξεις. Παρόλ' αυτά τα πρόωρα με περισσότερο ώριμη συμπεριφορά θηλασμού εμφάνισαν μικρότερη αντίδραση πόνου μετά το σκαριφισμό της πτέρνας (Holsti, 2011).

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού ο ερεθισμός των στοματοφαρυγγικών υποδοχέων, έχει ως συνέπεια τη μείωση της προσοχής σε εξωτερικά ερεθίσματα (Goswami, 2013). Παράλληλα η γλυκιά γεύση του μητρικού γάλακτος μπορεί να δρα με παρόμοιο τρόπο με τη θεραπεία με σουκρόζη (Uradhyay, 2004). Εξάλλου, στην περίπτωση του θηλασμού, η άμεση αλληλεπίδραση μητέρας και νεογνού, μπορεί να έχει παρόμοιο αποτέλεσμα με την επαφή δέρμα με δέρμα και πιστεύεται ότι συμβάλλει στην απελευθέρωση της ωκυτοκίνης, η οποία, ανάμεσα σε άλλα, μειώνει το στρες (Goswami, 2013).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Αν και κάποιες μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα του ΜΓ, το ΜΓ δεν είναι ισοδύναμο με το θηλασμό λόγω της πολλαπλής αισθητηριακής εμπειρίας του θηλασμού (Reese-Stremtan, 2016). Έτσι, ο θηλασμός υπερέχει λόγω της συνέργειας των ανακουφιστικών παρεμβάσεων (Shah, 2007). Σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η NIRS για την αξιολόγηση της δραστηριότητας του εγκεφάλου σε τελειόμηνα υγιή νεογνά που υπέστησαν σκαριφισμό της πτέρνας, βρέθηκε γενικευμένη φλοιϊκή διέγερση στα θηλάζοντα νεογνά σε αντίθεση με αυτά που έλαβαν γλυκόζη ως αναλγησία (Bembich, 2013). Η καταγραφή αυτή συνδυάστηκε με μικρότερο σκορ των νεογνών που θηλάζαν στην κλίμακα NIPS σε σύγκριση με τη χορήγηση του διαλύματος γλυκόζης. Οι μηχανισμοί σχετικά με την αναλγητική επίδραση του ΜΓ δεν είναι ξεκάθαροι. Το γάλα και τα συστατικά του θεωρείται ότι επηρεάζουν την αντίδραση του νεογνού στον πόνο, αν και οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις του κάθε συστατικού σε πειραματόζωα και νεογνά παρουσιάζουν αντικρουόμενα ευρήματα.

Σύμφωνα με τους Blass και συν. (1988) η χορήγηση μητρικού γάλατος σε πειραματόζωα νεογνά μείωσε τη φωνητική αντίδραση και αύξησε το κατώφλι του πόνου. Οι συγκεκριμένες επιδράσεις ανεστάλησαν με ναλτρεξόνη. Η λακτόζη δεν μείωσε τις κραυγές των μικρών τρωκτικών (Blass, 2001) ή το κλάμα των νεογνών (Blass, 1992) (Blass, 1997). Το λίπος και οι πολυσακχαρίτες αύξησαν το κατώφλι του πόνου και μείωσαν τις κραυγές των μικρών τρωκτικών (Shide, 1989). Όμως τα διαλύματα λίπους και πρωτεΐνης δεν μείωσαν το χρόνο του κλάματος στα βρέφη, που υπέστησαν σκαριφισμό της πτέρνας (Blass, 1987). Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση γάλατος με διαφορετική περιεκτικότητα σε λίπος και νερό στην κλίμακα NFCS και στο κλάμα σε τελειόμηνα νεογνά (Uyan, 2005) (Grunau, 1987). Επίσης, η β καζομορφίνη που προέρχεται από την καζεΐνη, αποδείχθηκε ότι αυξάνει το κατώφλι του πόνου σε πειραματόζωα (Blass, 1996) και η μελατονίνη, που προέρχεται από την τρυπτοφάνη, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει το κατώφλι του πόνου σε πειραματόζωα (Barrett, 2000). Το μητρικό γάλα έχει αυξημένη περιεκτικότητα σε τρυπτοφάνη που είναι η πρόδρομη ουσία της μελατονίνης. Η μελατονίνη αυξάνει τη συγκέντρωση των β ενδορφινών (Barett, 2000).

Μεγαλύτεροι όγκοι αντλημένου μητρικού γάλακτος έχουν σχετισθεί με θετική επίδραση στον νεογνικό πόνο. Στη μελέτη των Upadhyay και συν.(2004), περιλήφθηκαν 87 τελειόμηνα νεογνά ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων που υπέστησαν φλεβοκέντηση. Στα νεογνά χορηγήθηκαν είτε αντλημένο μητρικό γάλα, είτε νερό και αξιολογήθηκε ο πόνος με τροποποιημένη κλίμακα NFCS. Μικρότερο σκορ πόνου και μικρότερη διάρκεια κλάματος παρατηρήθηκε στα νεογνά που έλαβαν μητρικό γάλα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών, μηχανισμοί σχετιζόμενοι με την χολοκυστοκινίνη (CKK) και την πρόσληψη της τροφής μπορεί να παίζουν ρόλο στην

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

αναλγητική επίδραση του μητρικού γάλακτος. Η CCK είναι νευροπεπτιδίο και ορμόνη του εντέρου που απελευθερώνεται ως συνέπεια της σίτισης, της επαφής δέρμα με δέρμα και της θηλαστικής προσπάθειας (Weller, 2003). Την ηρεμιστική επίδραση της CCK σε πειραματικά μοντέλα περιέγραψε οι Blass και συν.(1993). Έχει διαπιστωθεί αύξηση της CCK σε υγιή νεογνά αμέσως μετά το θηλασμό και μετά την πάροδο 30-60 λεπτών λόγω της παρουσίας του ΜΓ στο έντερο. Όμως, κάποια νεογνά μπορεί να μην είναι αρκετά σταθερά για να ωφεληθούν από μια τέτοια παρέμβαση.

Ακόμη και η οσμή του ΜΓ σχετίστηκε με μείωση του κλάματος, της έκφρασης και της κινητικής αντίδρασης σε τελειόμηνα νεογνά μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας (Rattaz, 2005) (Nishitami, 2009). Παρομοίως, κατά τη σύγκριση της οσμής του μητρικού γάλατος και γάλατος εμπορίου για την ανακούφιση του πόνου από σκαριφισμό της πτέρνας σε πρόωρα νεογνά με ΗΚ 32- 37 εβδομάδες, διαπιστώθηκαν χαμηλότερα σκορ στην κλίμακα PIPP ($p<0,001$) καθώς και χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο σάλιο στην ομάδα του ΜΓ (Badiie, 2013). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Jebreili και συν. (2015) τα πρόωρα νεογνά που εκτέθηκαν σε οσμή μητρικού γάλατος είχαν μικρότερο PIPP σκορ μετά από φλεβοκέντηση, σε σχέση με αυτά που εκτέθηκαν σε άρωμα βανίλιας. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα ως προς τη μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων και του SatO₂ μετά από φλεβοκέντηση σε πρόωρα νεογνά, τα οποία έλαβαν μητρικό γάλα σε σχέση μ' αυτά που μύρισαν άρωμα βανίλιας (Neshat, 2016). Το συγκεκριμένο συμπέρασμα είναι σημαντικό σε περιπτώσεις που ο θηλασμός δεν είναι εφικτός, όπως κατά τη νοσηλεία σε ΜΕΝΝ, οπότε και η έκθεση του πρόωρου στην οσμή του μητρικού γάλατος μπορεί να έχει θετική επίδραση στην αντίδραση του πόνου.

3.2.7. αισθητηριακή διέγερση

Η χρήση πολλαπλών αισθητηριακών ερεθισμάτων – γεύση, αφή, ακοή και όραση - συστήνεται πριν και κατά τη διάρκεια της επώδυνης παρέμβασης (AAP 2016). Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση 16 μελετών, η συγκεκριμένη πρακτική έχει αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματική από τη μεμονωμένη χορήγηση σουκρόζης ως προς τη μείωση του πόνου σε ελάσσονες επεμβάσεις, όπως ο σκαριφισμός της πτέρνας (Bellieni, 2012). Ο επαγγελματίας υγείας κοιτάζει το νεογνό, του μιλά ήρεμα, του κάνει μασάζ στο πρόσωπο ή στην πλάτη καθώς χορηγεί διάλυμα με γλυκιά γεύση πριν το νεογνό εκτεθεί σε επώδυνο ερέθισμα. Αν και προϋποθέτει συνδυασμό ενεργειών, έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από την μεμονωμένη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα (Lago, 2016).

3.3. φαρμακευτική παρέμβαση

3.3.1. σουκρόζη και γλυκόζη

Η χορήγηση σουκρόζης στο στόμα είναι η πλέον μελετημένη και διαδεδομένη παρέμβαση για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου. Η σουκρόζη μπορεί να ασκεί την δράση της μέσω ενδογενών οπιοειδών οδών ή μέσω της αύξησης της ντοπαμίνης και της ακετυλοχολίνης (Cignacco, 2007) (Holisti, 2010). Η ντοπαμίνη παίζει βασικό ρόλο στην απαγωγή οδού για τη ρύθμιση του πόνου (Wood, 2008). Κατά τον οξύ πόνο, η ντοπαμίνη απελευθερώνεται σε ποσότητες για να διεγείρει τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα την ταχεία αντίδραση στο ερέθισμα (Wood, 2006). Επίσης η ντοπαμίνη ενεργοποιεί τη νοραδρεναλίνη, τη σεροτονίνη, τη σωματοστατίνη, τις εγκεφαλίνες και τα νευροπεπτίδια, τα οποία ρυθμίζουν τον πόνο (Kishi, 2006). Η σουκρόζη προκαλεί απελευθέρωση της ντοπαμίνης από τον επικλινή πυρήνα (Hajnal, 2002). Η αναλγητική – ηρεμιστική επίδραση της σουκρόζης συμβαίνει γρήγορα, διαρκεί για μερικά λεπτά και μπορεί να ανασταλεί με χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων των οπιοειδών σε πειραματόζωα (Blass, 1987) (Anseloni, 2002). Αν και σε πειραματικά μοντέλα η ναλοξόνη ανέστειλε την αναλγητική επίδραση της σουκρόζης, στα νεογνά δεν συνέβη κάτι παρόμοιο, όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (Gradin, 2005). Σύμφωνα με τους Blass και συν.(1994), η σουκρόζη ήταν αναποτελεσματική για να καθυστερήσει νεογνά εκτεθειμένα σε μεθαδόνη που εμφάνιζαν στερητικό σύνδρομο. Όμως, σύμφωνα με τους Marceau και συν. (2010), νεογνά που εκτέθηκαν σε μεθαδόνη φαίνεται να ωφελούνται από τη σουκρόζη. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι η αναλγητική της δράση συμβαίνει και με άλλους μηχανισμούς εκτός από τα οπιοειδή. Τα παραπάνω δείχνουν την έλλειψη βεβαιότητας σχετικά με το μηχανισμό δράσης της σουκρόζης και τις οδούς των οπιοειδών που συμμετέχουν (Harison, 2012).

Σύμφωνα με μετα-αναλύση Cochrane (Stevens, 2016), που περιέλαβε 74 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, υπάρχουν σημαντικά δεδομένα για το όφελος από την προληπτική χορήγηση διαλύματος σουκρόζης 24%, είτε με μη θρεπτικό πιπίλισμα (πιπίλα βουτηγμένη σε σουκρόζη), είτε με χορήγηση 0,5ml–2ml διαλύματος σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά ως προς τη βαθμολογία της κλίμακας PIPP, πριν τη διενέργεια σκαριφισμού πτέρνας, φλεβοκέντησης ή ενδομυϊκής ένεσης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χορήγηση σουκρόζης είναι ασφαλής πρακτική πριν τη διενέργεια μεμονωμένης επεμβατικής πράξης και ταυτόχρονα αποτελεσματική ως προς τη μείωση του πόνου. Δεν καθορίστηκε ιδανική δόση, λόγω του εύρους των δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με την επανειλημμένη χορήγηση του διαλύματος σουκρόζης είναι απαραίτητη. Υπάρχουν δεδομένα για μεγαλύτερο όφελος, όταν συνδυάζεται με άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως το μη θρεπτικό πιπίλισμα.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Η ακριβής αποτελεσματική δόση της σουκρόζης και το αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης χορήγησης τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα ως προς τη νευροανάπτυξη, πρέπει να διερευνηθεί.

Επιπλέον, σύμφωνα με την AAP (AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016) αν και οι δόσεις ποικίλλουν ευρέως (Taddio, 2009), και η ιδανική δόση σουκρόζης παραμένει ακαθόριστη (Stevens, 2016), συστήνεται μια δόση 0,1- 1ml διαλύματος 24% (0,2-0,5 ml /κιλό) 2 λεπτά πριν την επώδυνη πράξη. Παράμετροι όπως η ηλικία κύησης, η βαρύτητα της νόσου και η πράξη που διενεργείται πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (Harirson, 2012). Η δράση της διαρκεί περίπου 4 λεπτά (Blass, 1999).

Ερωτηματικά παραμένουν σχετικά με τον ρόλο και την ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης σουκρόζης σε επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα, καθώς δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Σε μελέτη με 107 πρόωρα με ηλικία κύησης μικρότερη από 31 εβδομάδες, οι συγγραφείς συμπέραναν χειρότερη νευροανάπτυξη σε ηλικία που αντιστοιχεί στις 32, 36 και 40 εβδομάδες κύησης στα νεογνά που έλαβαν περισσότερες από 10 δόσεις σουκρόζης σε χρονική περίοδο 24 ωρών κατά την 1^η εβδομάδα ζωής, προκαλώντας ανησυχία σχετικά με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων στα πρόωρα (Johnston, 2002) (Johnston, 2007). Οι συγγραφείς απέδωσαν το αποτέλεσμα στην απότομη διακοπή της χορήγησης και στο ενδεχόμενο τα νεογνά να παρουσίασαν ένα είδος στερητικού συνδρόμου. Εναλλακτικά, η πρώιμη επαναλαμβανόμενη χορήγηση της σουκρόζης μπορεί να προκάλεσε την αύξηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης και η απότομη διακοπή της οδήγησε στην ελάττωση του υποστρώματος της ντοπαμίνης. Όπως έχει φανεί και σε άλλα συστήματα, η απότομη ελάττωση του υποστρώματος προκαλεί το κλάδεμα των υποδοχέων, με αποτέλεσμα την ελάττωση των μεσολαβητών ντοπαμίνης και ακετυλοχολίνης στη μετέπειτα ζωή (Holisti, 2010)

Αντίθετα, σύμφωνα με τους Stevens και συν.(2005), η επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,1 ml διαλύματος σουκρόζης 24% σε πρόωρα νεογνά τις 4 πρώτες εβδομάδες ζωής ήταν καλά ανεκτή (δεν προκάλεσε ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, πτώση του SatO₂, πνιγμονή, άπνοια), δεν είχε αρνητική επίδραση στην κλινική έκβαση τους (δεν σχετίστηκε με υπεργλυκαιμία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία III – IV βαθμού, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, θάνατο) και δεν επιδείνωσε τη νευροβιολογική κατάσταση (NBRS neurobiologic risk score) όπως αξιολογήθηκε στις 28 μέρες ζωής ή κατά την έξοδο από τη MENN. Εξάλλου, σύμφωνα με τους S.Banga και συν. (2016) η χορήγηση σουκρόζης σε σταθερά πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 32-37 εβδομάδες (RCT) δεν συσχετίστηκε με αρνητική έκβαση κατά την αξιολόγηση στην τελειόμηνη ηλικία (40 εβδ.). Παρολ'αυτά, η AAP έχει γνωμοδοτήσει ότι όταν η σουκρόζη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου καλό είναι να καταγράφεται ως αγωγή (AAP

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016).

Η γλυκόζη επίσης έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση της αντίδρασης σε επώδυνα ερεθίσματα μικρής διάρκειας. Σε μετα-ανάλυση 38 μελετών (RCT), που περιλάμβανε 3785 πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, βρέθηκε ότι η χορήγηση διαλύματος 20% και 30%, μείωσε τη βαθμολογία στην κλίμακα πόνου και τη διάρκεια του κλάματος μετά από σκαριφισμό της πτέρνας ή φλεβοκέντηση συγκρινόμενη με τη χορήγηση νερού ή καμία παρέμβαση. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η γλυκόζη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της σουκρόζης, αν και δε μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δόση και τον χρόνο της χορήγησης (Bueno, 2013). Αντίστοιχα είναι τα συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητα της γλυκόζης για την αντιμετώπιση του πόνου σε νεογνά και βρέφη μετά από επώδυνη πράξη με χρήση βελόνας σε ανασκόπηση των Kassab και συν.(2012). Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση συμπεραίνεται ότι η επίδραση αυτή αφορά κυρίως στη χορήγηση διαλυμάτων 25% έως 50% και αφορά κατά κύριο λόγο παραμέτρους συμπεριφοράς και λιγότερο μετρήσεις φυσιολογικών παραμέτρων πχ μεταβολή των καρδιακών σφύξεων (Kassab, 2012).

Συγκρινόμενη με τη σουκρόζη η γλυκόζη είναι 0,75 έως 0,8 φορές γλυκιά (Martindale, 1989). Η σουκρόζη είναι δισακχαρίτης, αποτελούμενος από μονοσακχαρίτες, τη γλυκόζη και τη φρουκτόζη. Η γλυκόζη είναι απλό σάκχαρο και αποτελεί τον πλέον διαδεδομένο μονοσακχαρίτη. Η γλυκόζη αποτελεί αποδεκτή και αποτελεσματική εναλλακτική (Axelin, 2009). Η διαφορά στη γεύση δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Μελέτες σε νεογνά και πειραματόζωα δεν έχουν δείξει προτίμηση της μιας έναντι της άλλης (Holsti, 2010) (Ramenghi, 1996).

Τόσο η γλυκόζη όσο και η σουκρόζη είναι ασφαλείς με περιορισμένες παρενέργειες όταν χορηγούνται σε μεμονωμένες δόσεις (Bueno, 2013). Ειδικά για τα πρόωρα συστήνεται χορήγηση λιγότερο συμπυκνωμένων διαλυμάτων, καθώς υψηλότερη ωσμωτικότητα (24-33% γλυκόζη ή σουκρόζη) πιθανώς να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (Lago, 2009). Επίσης φαίνεται ότι η χορήγηση σουκρόζης σε πολλαπλές δόσεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επώδυνη επέμβαση είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη μεμονωμένη δόση (Lago, 2009).

Όμως, η σουκρόζη μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη έγινε σκαριφισμός της πτέρνας σε 131 πρόωρα και συνέκριναν την σουκρόζη με placebo, με μη θρεπτικό πιπίλισμα και ομάδα ελέγχου χωρίς παρέμβαση. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε μείωση της βαθμολογίας στην κλίμακα πόνου, αλλά αύξηση σε δείκτες οξειδωτικού στρες και αυξημένη κατανάλωση ATP μετά από μεμονωμένη δόση σουκρόζης. Η αύξηση

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

αυτή είναι δείκτης κυτταρικής βλάβης. Επίσης τα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε σουκρόζη είχαν σημαντική αύξηση των καρδιακών σφύξεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και placebo (Asmerom, 2013). Τέλος σύμφωνα με τους Taddio και συν.(2009), η χορήγηση σουκρόζης σε τελειόμηνα νεογνά, που υφίστανται επώδυνα ερεθίσματα το πρώτο 48ωρο ζωής, δεν απέτρεψε την ανάπτυξη υπεραλγησίας στο μέλλον.

Παράλληλα, υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την αναλγητική επίδραση της σουκρόζης, καθώς επισημαίνεται η διάσταση ανάμεσα στη βαθμολογία PIPP και την ΗΕΓ καταγραφή. Σύμφωνα με τους Slater και συν. σε διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) 59 νεογνά έλαβαν σουκρόζη ή νερό μετά από σκαριφισμό της πτέρνας. Η ΗΕΓ καταγραφή δε διέφερε μεταξύ των ομάδων, αν και το PIPP σκορ ήταν χαμηλότερο στην ομάδα παρέμβασης (Slater, 2010). Επίσης, κάποια πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (10/13) μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας παρουσίασαν αντίδραση του φλοιού σύμφωνα με NIRS καταγραφή, χωρίς αντίστοιχη αλλαγή της έκφρασης του προσώπου συμβατή με επώδυνο ερέθισμα (Slater, 2008). Με τις συγκεκριμένες μελέτες διατυπώνεται επιφύλαξη για τις αναλγητικές ιδιότητες των γλυκών διαλυμάτων. Σύμφωνα με τους Harisson και συν. (2012) φαίνεται ότι υπάρχει δυσκολία στη βιβλιογραφία να διακρίνει την ηρεμιστική από την αναλγητική δράση των γλυκών διαλυμάτων. Στον αντίποδα, σύμφωνα με τους Fernandez και συν (2003) σε RCT με τελειόμηνα νεογνά, μόνο στα νεογνά που έλαβαν νερό σε αντίθεση με αυτά που έλαβαν σουκρόζη, παρουσιάστηκε διέγερση του μετωπιαίου λοβού (ΗΕΓ καταγραφή).

Οι Wilkinson και συν (2012) θεωρούν ότι ίσως το γλυκό διάλυμα δεν επιδρά στην αλγαισθησία αλλά στη δυσφορία που προκαλεί το επώδυνο ερέθισμα. Άλλες εναλλακτικές εκδοχές είναι ότι το γλυκό διάλυμα δρα ως υπνωτικό (Krauss, 2006) ή ως αντιπερισπασμός ή και ως ευχάριστο αντιστάθμισμα για το επώδυνο ερέθισμα (Wilkinson, 2012). Με βάση τα παραπάνω η Fitzgerald (2015) υποστηρίζει ότι η σουκρόζη, επειδή δρα στο επίπεδο του στελέχους και δεν επηρεάζει σημαντικά τη δραστηριότητα του εγκεφάλου ή τα κυκλώματα αλγαισθησίας του ΝΜ, δε μπορεί να θεωρηθεί αναλγητικό.

Όμως, σε πειραματόζωα η σουκρόζη είχε θετική επίδραση ως προς τη χωροταξική μάθηση και τη μνήμη (Nuseir, 2015). Το μοντέλο με αρουραίους, έδειξε ότι η σουκρόζη αύξησε τις ενδορφίνες και απέτρεψε τη μείωση του νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου, που σχετίζεται με τον χρόνιο πόνο. Ο νευροτροφικός παράγοντας αυξάνει τη νευρογένεση και βελτιώνει τη λειτουργία της μνήμης (Nuseir, 2015) (Siuciak, 1995) (Zhang, 2006). Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται ως προς την νευροανάπτυξη και τον κίνδυνο παχυσαρκίας κατά τη χρήση της σουκρόζης (Mangat, 2018).

Νέα δεδομένα σωρεύονται σχετικά με την επίδραση της σουκρόζης και των υδατανθράκων στη ρύθμιση του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση -επινεφρίδια, που ευθύνεται για τον

έλεγχου του στρες (Walker, 2005). Επιπλέον ανησυχία προκύπτει για τον συνδυασμό της σουκρόζης με τα οπιοειδή. Χρόνια έκθεση σε πειραματόζωα είχε επίδραση τύπου οπιοειδών στην έκφραση γονιδίων στην ενήλικη ζωή (Sprangler, 2004). Τόσο η ντοπαμίνη όσο και η σουκρόζη μείωσαν τα επίπεδα του υποδοχέα d2 της δοπαμίνης στον εγκέφαλο των τρωκτικών. Η υπερβολική χορήγηση της σουκρόζης επισημαίνεται από τους Taddio και συν.(2009). Παρά το γεγονός ότι η συνιστώμενη ημερήσια χορήγηση δεν πρέπει να ξεπερνά τις 10 δόσεις, μελέτες αναφέρουν ακόμη και 24 δόσεις ημερησίως (Taddio, 2009).

3.3.2. συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα (οπιοειδή, παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη)

Η χορήγηση αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής στη MENN χρειάζεται προσεκτική προσέγγιση, εξαιτίας της δυσκολίας αξιολόγησης του πόνου, της εξελισσόμενης και εξατομικευμένης νευροανάπτυξης, φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής. Η αγωγή είναι απαραίτητο να χορηγείται κλιμακωτά.

Οι πλέον συχνά χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές ουσίες για την ανακούφιση του πόνου στα νεογνά είναι τα οπιοειδή και ειδικά η μορφίνη και η φαιντανύλη, που χρησιμοποιούνται για τον επίμονο πόνο και για τη νάρκωση. Τα αναλγητικά και τα υπνωτικά είναι ισχυροί τροποποιητές διαφόρων υποδοχέων με σύνδεση G πρωτεϊνών, που σηματοδοτούν οδούς στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, και υπεισέρχονται στη σημαντική ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης και της διαφοροποίησης του νευρικού ιστού. Μελέτες σχετικά με την κατάλληλη δόση και τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου είναι λίγες και με αντικρουόμενα αποτελέσματα (de Graaf, 2013) (Rozi, 2008). Όμως, παρά την έλλειψη των μελετών, παραμένει σημαντικό να επιδιώκεται η αντιμετώπιση του πόνου στα νεογνίδια, τόσο ως ηθικό καθήκον όσο και εξαιτίας των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων των επώδυνων παρεμβάσεων (Vinall, 2014) (Grunau, 2009) (Holisti, 2005) (Grunau, 2009).

Οι μελέτες αξιολόγησης της φαρμακευτικής πρόληψης και θεραπείας του ήπιου ή μέτριου πόνου, έχουν γενικά περιορισθεί σε μια συγκεκριμένη επέμβαση όπως είναι η διασωλήνωση. Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει την αντιμετώπιση του πόνου σε επεμβάσεις όπως είναι η περιτομή (AAP, 1999), η τοποθέτηση και η αφαίρεση σωλήνα παροχέτευσης ημιθωρακίου (Barton, 2006) και η μη επείγουσα διασωλήνωση (Kumar, 2010).

Παρόλ' αυτά, η στρατηγική αντιμετώπισης του πόνου και η νάρκωση κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού παραμένει ασαφής. Σχετικά πρόσφατη συστηματική μετα-ανάλυση με 13 RCT κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκλεκτική αντί για την καθολική χρήση των

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

οπιοειδών ως αναλγητική παρέμβαση σε νεογνά με μηχανικό αερισμό, προσφέρει περιορισμένη ευνοϊκή επίδραση (Bellu, 2010). Όμως, υπάρχει προβληματισμός για δυσμενείς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές εκβάσεις, σχετιζόμενες με την έγχυση μορφίνης σε πρόωρα νεογνά (Anand, 2004).

Στην πολυκεντρική μελέτη NEOPAIN (Neurologic Outcomes and Pre-emptive Analgesia In Neonates), 898 διασωληνωμένα πρόωρα νεογνά με ΗΚ 23-32 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν σε μορφίνη ή placebo (Anand, 2004). Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τη θνητότητα, τη σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία και την περικοιλιακή λευκομαλάκυνση μεταξύ των 2 ομάδων. Η ομάδα της μορφίνης είχε χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα PIPP και μικρότερη αύξηση της αναπνευστικής και καρδιακής συχνότητας. Επίσης η ομάδα της μορφίνης χρειάστηκε μηχανικό αερισμό για μεγαλύτερο διάστημα και καθυστέρησε ως προς την πρόοδο της εντερικής σίτισης (Anand, 2004). Εντούτοις, σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης 90 παιδιών ηλικίας 8 – 9 ετών που συμμετείχαν σε RCT με σύγκριση της συνεχούς έγχυσης μορφίνης vs placebo, βρέθηκε ότι η χαμηλή έγχυση μορφίνης δεν επηρέασε τη νόσηση, τη συμπεριφορά και μπορεί να είχε θετική επίδραση στην καθημερινή εκτελεστική λειτουργία των παιδιών (de Graaf, 2013).

Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση της Cochrane (2008) υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την χρήση οπιοειδών ως ρουτίνα σε νεογνά, που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό (Bellu, 2008). Αν και φάνηκε να μειώνεται η αντίδραση σε επώδυνα ερεθίσματα, δεν αποδείχθηκαν μακροπρόθεσμα οφέλη για τα υπό θεραπεία νεογνά. Επιπλέον, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με παρενέργειες όπως η αναπνευστική καταστολή, η αύξηση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και η ανάπτυξη εξάρτησης και ανοχής στα φάρμακα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η υπόταση, η δυσκοιλιότητα, η επίσχεση ούρων, προκαλούνται συχνότερα εξαιτίας της μορφίνης (Bellu, 2008). Η μορφίνη χορηγείται σε αρχική δόση 0,05mg/ kg ανά 4-6 ώρες. Η μέση έναρξη της δράσης της είναι τα 5 λεπτά και η μέγιστη δράση της εμφανίζεται στα 15 λεπτά. Μπορεί να προκαλέσει υπόταση και βρογχόσπασμο μέσω της απελευθέρωσης ισταμίνης.

Η φεντανύλη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο οπιοειδές με ταχεία έναρξη δράσης (2-3 λεπτά) μικρή διάρκεια δράσης (60 λεπτά), πολλαπλάσια ισχύ σε σχέση με τη μορφίνη, σχετικά περιορισμένη αιμοδυναμική επίδραση (Taketomo, 2004) και συχνότερη ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης (Anand, 2007). Σε διασωληνωμένα νεογνά με μηχανική υποστήριξη, η συνήθης δόση είναι 1-3 mcg/kg. Η χρήση της σχετίζεται με βραδυκαρδία και ακαμψία του θωρακικού τοιχώματος. Γι' αυτό και η αργή χορήγηση της σε 3 – 5 λεπτά είναι απαραίτητη (Witt, 2016).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Οι βενζοδιαζεπίνες, όπως η μιδαζολάμη, χρησιμοποιούνται για την καταστολή στη MENN. Η μιδαζολάμη ενεργοποιεί τους ανασταλτικούς υποδοχείς GABA (γ-αμινο βουτυρικό οξύ) στον εγκέφαλο, το στέλεχος και τον NM. Η έναρξη της δράσης συμβαίνει εντός 2-6 λεπτών και διαρκεί 1 ώρα, μετά από μεμονωμένη ενδοφλέβια χορήγηση. Όμως υπάρχουν δεδομένα για περιορισμένη αναλγητική επίδραση και κατ’ επέκταση μικρό όφελος. Οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να επιτείνουν την αναπνευστική καταστολή και προκαλούν υπόταση. Γι’ αυτό, χρειάζεται στενή παρακολούθηση των νεογνών (Ng, 2012). Η μιδαζολάμη σχετίστηκε με βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη NOPAIN (Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates) (Anand, 1999). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση Cochrane (2012) τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συστηθεί έγχυση μιδαζολάμης για τη νάρκωση νεογνών στη MENN. Επίσης υπάρχει προβληματισμός για πιθανή νευροτοξικότητα του φαρμάκου (Ng, 2012).

Η χρήση φαρμάκων όπως η μεθαδόνη, η κεταμίνη, η προποφόλη και η δεξμεδετομιδίνη έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του πόνου στα νεογνά. Παρόλ’ αυτά, τα δεδομένα από μελέτες είναι ελάχιστα έως ανύπαρκτα. Συστήνεται προσοχή κατά τη χρήση τους, εξαιτίας ανεπιθύμητων επιδράσεων και νευροτοξικότητας (Anand, 2007) (Durrmeyer, 2010).

Η παρακεταμόλη είναι από τα πλέον συχνά χορηγούμενα συστηματικά αναλγητικά λόγω της αποτελεσματικότητας και του ασφαλούς προφίλ της. Δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών (αναστέλλει τα ένζυμα COX-2 στον εγκέφαλο) (Engstrom Ruud, 2013). Άλλος μηχανισμός δράσης είναι η αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικούς μηχανισμούς, που ενισχύει φυγόκεντρες ανασταλτικές οδούς του πόνου από το στέλεχος στο NM (Dogrul, 2012). Τέλος, υποστηρίζεται ότι δρα και μέσω του μεταβολίτη N αραχιδονυλφαινολαμίνη, που αποτελεί σύμπλοκο για τον υποδοχέα των κανναβινοειδών CB1 και αναστολέα της επαναπρόσληψης του ενδογενούς κανναβινοειδούς ανανδαμίδη (Ruggieri, 2008). Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 10-15 mg/kg. Τα νεογνά έχουν μειωμένη κάθαρση συγκρινόμενα με μεγαλύτερα παιδιά. Ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται ως δόση φόρτισης 20mg /kg και δόση συντήρησης 10mg/kg ανά 6ωρο (Allegaert, 2011). Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η νεφρική και η ηπατική τοξικότητα. Επίσης, η ενδοφλέβια χορήγηση σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση των σφύξεων (7/λεπτό) και της αρτηριακής πίεσης (3mmHg) σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (Allegaert, 2010). Σύμφωνα με την AAP η χορήγηση της παρακεταμόλης από το στόμα ή ενδοφλεβίως έχει περιορισθεί στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου (COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016). Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παρακεταμόλης στα νεογνά και τα βρέφη είναι ενθαρρυντικά. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει το συνολικό ποσό της μορφίνης,

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

που χρειάζεται για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου (Ceelie, 2013) (Ohlsson, 2015). Στην περίπτωση του σκαριφισμού της πτέρνας δεν έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα (Ohlsson, 2015).

Η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων περιορίζεται στη σύγκλιση του βοτάλλειου πόρου, εξαιτίας παρενεργειών, που περιλαμβάνουν τη νεφρική ανεπάρκεια, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (Ohlsson, 2020). Δρουν αναστέλλοντας την κυκλοξυγενάση 1 και 2 (COX -1, COX-2) που είναι υπεύθυνες για την μετατροπή του αραχιδονικού σε προσταγλανδίνες. Μια μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι οι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης –1 είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στα ανώριμα σε σχέση με τα ώριμα ζώα, πιθανώς λόγω της μειωμένης έκφρασης του υποδοχέα της κυκλοξυγενάσης στον νωτιαίο μυελό (Ririe, 2006)

3.3.3. Τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να προσφέρουν αναλγησία κατά τη διάρκεια επεμβατικών πράξεων. Τα πλέον μελετημένα στα νεογνά είναι η τετρακαΐνη, και η EMLA (eutectic mixture of local anesthetics, μίγμα 2,5% ξυλοκαΐνης και 2,5% πριλοκαΐνης). Οι συγκεκριμένοι παράγοντες έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον πόνο στο πλαίσιο της φλεβοκέντησης, της τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα από περιφερική φλέβα, και της αρτηριοκέντησης (Taddio, 1998) (Kapellou, 2011) (Hall, 2014). Το μίγμα EMLA δεν μειώνει το σκορ στην κλίμακα πόνου μετά από σκαριφισμό της πτέρνας (Kapellou, 2011), αλλά μπορεί να μειώσει το σκορ πόνου κατά την οσφυονωτιαία παρακέντηση (Kaur, 2003), ειδικά όταν συνδυάζεται με χορήγηση γλυκόζης ή σουκρόζης από το στόμα (Biran, 2011). Οι προβληματισμοί σχετικά με τη χρήση των τοπικών αναισθητικών περιλαμβάνουν τον κίνδυνο μεθαιμοσφαιριναιμίας (πιο συχνή σε νεογνά με έλλειψη G6PD και έκθεση σε μεγάλες δόσεις), το μεγάλο διάστημα που χρειάζεται για να απορροφηθεί και να δράσει, ο τοπικός ερεθισμός του δέρματος και η τοξικότητα ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά (Foster, 2013) (Maulidi, 2012). Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-1 γραμμάριο και απλώνεται τοπικά, 45- 60 λεπτά πριν την επέμβαση (Taddio, 1998).

Επίσης, η χρήση της ξυλοκαΐνης μειώνει τον πόνο, που σχετίζεται με τον καθετηριασμό περιφερικής φλέβας ή κεντρικής φλέβας με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, την εισαγωγή αρτηριακής γραμμής, την οσφυονωτιαία παρακέντηση και την περιτομή. Η ξυλοκαΐνη αναστέλει τη μετάδοση της νευρικής ώσης μπλοκάροντας τα κανάλια των ιόντων Na⁺. Για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ξυλοκαΐνης συστήνεται ο συνδυασμός με άλλες μεθόδους. Στα νεογνά η συνιστώμενη δόση (διάλυμα 0,5% -1%) είναι έως 3-5 mg/kg. Όπως

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

και με την EMLA σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αρρυθμία ή σπασμούς. Συστήνεται αποφυγή συνδυασμού με επινεφρίνη για ελαχιστοποίηση των κινδύνων αρρυθμίας και νέκρωσης ιστών (Witt, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1 εισαγωγή – ερευνητικό κενό

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση του πόνου στα πρόωρα νεογνά είναι σημαντικές τόσο από ηθικής πλευράς, όσο και εξαιτίας των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών του πόνου σε μια ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα. Συγκεκριμένα, η έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα εκτός από την άμεση δυσπραγία, έχει σχετισθεί με αλλαγή στη μικροδομή του εγκεφάλου και στα επίπεδα των ορμονών του στρες, με απώτερο αντίκτυπο στην κινητική και νοητική νευροανάπτυξη, την αύξηση καθώς και τη συμπεριφορά στη βρεφική και παιδική ηλικία (Vinall, 2014).

Αν και ο νεογνικός πόνος μπορεί να μειωθεί με διάφορες παρεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της χορήγησης διαλύματος με γλυκιά γεύση, για τα πρόωρα νεογνά δεν υπάρχει ομοφωνία για το είδος της παρέμβασης. Η χρήση του μητρικού γάλατος ως αναλγητικό πριν τη διενέργεια επώδυνων πράξεων, ενώ έχει μελετηθεί επαρκώς σε τελειόμηνα νεογνά και βρέφη, στα πρόωρα τα δεδομένα είναι λιγότερα. Γι’ αυτό, σύμφωνα με μετα-ανάλυση Cochrane (Shah, 2012), είναι αναγκαίες μελέτες που να αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του μητρικού γάλατος και την εφαρμογή του ως μη φαρμακευτική παρέμβαση μείωσης του πόνου.

4.2 κύριος και δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης

Τα πρόωρα νεογνά λόγω ανωριμότητας, αυξημένης νοσηρότητας και μικρότερου μεγέθους υφίστανται περισσότερες επώδυνες πράξεις σε σύγκριση με τα τελειόμηνα. Ο σκαριφισμός της πτέρνας είναι η συχνότερη πράξη στο πλαίσιο της νοσηλείας των νεογνών στη MENN (Carbajal, 2008). Για τη λήψη επαρκούς ποσότητας αίματος η πτέρνα πρέπει να πιεστεί. Γι’ αυτό η συγκεκριμένη πράξη καθίσταται περισσότερο επώδυνη σε σύγκριση με τη φλεβοκέντηση για τα νεογνά (Björn, 1998). Υπάρχουν δεδομένα ότι το μητρικό γάλα και ο θηλασμός μπορεί να μειώσουν την αντίδραση του νεογνού σε επώδυνα ερεθίσματα (Codipietro, 2008) (Iturriaga, 2009) (Shah, 2012). Ειδικά στα πρόωρα νεογνά είναι ευκολότερη η χορήγηση του μητρικού γάλατος σε σύγκριση με τον θηλασμό λόγω συνθηκών, ανωριμότητας και μεγέθους.

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης μας είναι η σύγκριση της αναλγητικής επίδρασης μεταξύ ΜΓ και διαλύματος γλυκόζης 10%, πριν τον σκαριφισμό της πτέρνας σε πρόωρα νεογνά, με βάση τη βαθμολογία της κλίμακας Premature Infant Pain Profile (PIPP).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση H_0 , δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ενστάλαξη ΜΓ ή διαλύματος γλυκόζης 10% ως προς τη βαθμολογία της συγκεκριμένης κλίμακας. Σύμφωνα με την εναλλακτική H_1 υπόθεση, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα PIPP όταν γίνει ενστάλαξη ΜΓ σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης 10%. Στατιστική σημαντικότητα ορίζεται στο επίπεδο 5% ($p < 0,05$).

Δευτερεύουσες εκβάσεις είναι η σύγκριση της μεταβολής των καρδιακών σφύξεων και του $SatO_2$, που παρουσιάζονται πριν και μετά το επώδυνο ερέθισμα, όταν έχει προηγηθεί χορήγηση μητρικού γάλατος έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10%. Σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση - H_0 δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ενστάλαξη μητρικού γάλακτος ή διαλύματος γλυκόζης 10% ως προς την μεταβολή των σφύξεων μετά το σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών. Σύμφωνα με την εναλλακτική H_1 υπόθεση, στα πρόωρα νεογνά η ενστάλαξη μητρικού γάλατος πλεονεκτεί σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης 10% ως προς τη μεταβολή των σφύξεων, δηλαδή οι σφύξεις αποκαθίστανται γρηγορότερα στα προ παρέμβασης επίπεδα. Αντίστοιχα, σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση H_0 δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ενστάλαξη μητρικού γάλατος ή διαλύματος γλυκόζης 10% ως προς τη μεταβολή του $SatO_2$ μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών. Σύμφωνα με την εναλλακτική H_1 υπόθεση, στα πρόωρα νεογνά η ενστάλαξη μητρικού γάλατος πλεονεκτεί σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης 10% ως προς τη μεταβολή του $SatO_2$, δηλαδή ο $SatO_2$ αποκαθίσταται νωρίτερα στα επίπεδα πριν την παρέμβαση. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο 5% ($p < 0,05$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1. υλικό και μέθοδοι

Πρόκειται για προοπτική κλινική δοκιμή, που διενεργήθηκε στη ΜΕΝΝ του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ από τον Ιούλιο 2019 έως το Σεπτέμβριο 2019. Περιλήφθηκαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης από 26⁺¹ έως 36⁺³ εβδομάδες, τα οποία είχαν ξεκινήσει εντερική σίτιση. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από νεογνά με ηλικία έως 60 μέρες.

Εξαιρέθηκαν όσα νεογνά:

- δε σιτίζονταν
- είχαν τραύμα κατά τον τοκετό
- ήταν καρδιοαναπνευστικά ασταθή
- είχαν κυανωτική καρδιοπάθεια
- είχαν λάβει κατασταλτική αγωγή τα τελευταία 48ωρο
- είχαν Apgar < 5 στα 5 λεπτά
- είχαν νευρομυϊκή δυσλειτουργία
- είχαν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Μαιευτηρίου ΙΑΣΩ. Τα νεογνά που πληρούσαν τις προϋποθέσεις, εντάχθηκαν στη μελέτη μετά από έγγραφη δήλωση συναίνεσης των γονέων τους.

Έγινε καταγραφή του βάρους γέννησης, της ηλικίας κύησης, του τρόπου τοκετού, του φύλου, του Apgar σκορ στο 1^ο και 5^ο λεπτό μετά τη γέννηση και του χρόνου που μεσολάβησε από τη γέννηση μέχρι την παρέμβαση - αξιολόγηση. Η ηλικία κύησης καταγράφηκε με βάση το ιστορικό του νεογνού, δηλαδή την τελευταία έμμηνο ρύση και τα ευρήματα από το ενδομήτριο υπερηχογράφημα.

Τα νεογνά έφεραν αισθητήρα καταγραφής σφύξεων και κορεσμού οξυγόνου στο άκρο τους. Η καταγραφή του κορεσμού οξυγόνου και των σφύξεων έγινε με παλμικό οξύμετρο τύπου Massimo ή Nelcor. Τα νεογνά έλαβαν 0,2-0,5ml /kg μητρικού γάλατος ή διαλύματος γλυκόζης 10% εντός 2 λεπτών. Μετά την πάροδο 2 λεπτών από την ολοκλήρωση της ενστάλαξης, ακολούθησε σκαριφισμός της πτέρνας με τον ειδικό μεταλλικό σκαριφιστήρα, με σκοπό την αιμοληψία. Ο σκαριφισμός της πτέρνας διενεργήθηκε στο πλαίσιο της τακτικής

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

νοσηλείας από έμπειρο προσωπικό, ώστε να εξασφαλισθεί ομοιογένεια ως προς την τεχνική. Σε κάθε νεογνό ο σκαριφισμός πραγματοποιήθηκε συνολικά 2 φορές σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Στην μελέτη δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου ή placebo. Κι αυτό, γιατί κάτι τέτοιο δεν θεωρείται ηθικό, δεδομένου ότι δεν υπάρχει αμφιβολία για τη θετική επίδραση της χορήγησης διαλύματος με γλυκιά γεύση στην προληπτική αντιμετώπιση του πόνου (Harrison, 2010).

Κατά τη διαδικασία το νεογνό βρισκόταν σε ύπτια θέση. Ο καθαρισμός της πτέρνας του νεογνού έγινε με αντσηπτικό διάλυμα χλωρεξιδίνης. Ο σκαριφισμός της έσω ή έξω επιφάνειας της πτέρνας έγινε με ειδικό μεταλλικό σκαριφιστήρα. Ο χειριστής ακινητοποίησε την πτέρνα ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη με τα υπόλοιπα δάχτυλα στην επιφάνεια του έσω ή έξω σφυρού και την κατώτερη γαστροκνημία. Μικρή πίεση ασκήθηκε με το πόδι να βρίσκεται σε ήπια ραχιαία κάμψη. Μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας, ακολούθησε ήπια πίεση ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη, προκειμένου να προκληθεί εκροή αίματος. Η φάση αυτή θεωρείται η πιο επώδυνη στην όλη διαδικασία. Στη συνέχεια, τοποθετήθηκε αυτοκόλλητος επίδεσμος. Συνολικά, η διάρκεια της διαδικασίας ήταν μικρότερη από 2 λεπτά.

Η καταγραφή των σφύξεων και του SatO₂ έγινε πριν την παρέμβαση. Βιντεοσκοπήθηκαν τόσο το νεογνό όσο και οι φυσιολογικές παράμετροι στο μόνιτορ μέχρι και 5 λεπτά αμέσως μετά το επώδυνο ερέθισμα. Σε δεύτερο χρόνο, δύο ανεξάρτητοι παρατηρητές, τυφλοί ως προς το είδος της παρέμβασης, βλέποντας το βίντεο καταγραφής, αξιολόγησαν την αντίδραση του νεογνού στο επώδυνο ερέθισμα με βάση την κλίμακα του πόνου PIPP σε χρόνους 0-1^ο, 1^ο-2^ο, 2^ο-3^ο, 3^ο-4^ο και 4^ο-5^ο λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα. Οι παρατηρητές είχαν εκπαιδευτεί με βίντεο στην αξιολόγηση του PIPP σκορ.

Η κλίμακα PIPP είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιημένη για την εκτίμηση του οξέος πόνου σε νεογνά με ηλικία κύησης 28-40 εβδομάδες. Περιλαμβάνει την καταγραφή της ηλικίας κύησης, της κατάστασης, των καρδιακών σφύξεων, του κορεσμού οξυγόνου και της έκφρασης του προσώπου των νεογνών (κλείσιμο οφθαλμών, επίταση της ρινοχειλικής αύλακας και προβολή του διαστήματος μεταξύ των βλεφάρων). Αναφορικά με την έκφραση του προσώπου, ως έλλειψη της αντίστοιχης έκφρασης ορίζεται η παρατήρηση της έκφρασης πόνου για διάστημα 0-9% του χρόνου αναφοράς (σκορ 0), ως ελάχιστη έκφραση ορίζεται η παρατήρηση της έκφρασης πόνου για διάστημα 10-39% του χρόνου αναφοράς (σκορ 1), ως μέτρια όταν η έκφραση του πόνου παρατηρείται κατά το 40-69% του χρόνου (σκορ 2), και ως μέγιστη όταν η έκφραση του πόνου παρατηρείται για $\geq 70\%$ του χρόνου αναφοράς (σκορ 3) (βλέπε παράρτημα Γ). Καθεμία από τις παραμέτρους που περιλαμβάνονται στην κλίμακα, αξιολογείται από το 0 έως και το 3. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από μηδέν έως 21 (μέγιστος πόνος). Βαθμολογίες ≤ 6 αντιπροσωπεύουν ελάχιστο ή καθόλου πόνο.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Για τη στατιστική ισχύ της μελέτης υπολογίστηκε ότι χρειάζεται αριθμός τουλάχιστον 22 πρόωρων νεογνών με βάση την εξής φόρμουλα <http://sampsizе.sourceforge.net/iface/s2.html#means>. Ουσιαστικά, ο αριθμός των νεογνών της μελέτης καθορίστηκε, ώστε η στατιστική ισχύ της μελέτης να είναι 90% με επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπό την προϋπόθεση ότι η βαθμολογία στην κλίμακα RIPP θα ήταν μειωμένη κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά τη χορήγηση ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης σε κάθε νεογνό.

5.2. στατιστική ανάλυση δεδομένων

Ο πρωταρχικός σκοπός ήταν η σύγκριση της βαθμολογίας RIPP στα νεογνά κατά τη χορήγηση ΜΓ έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10%. Σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση H_0 , δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ενστάλαξη μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% ως προς τη βαθμολογία RIPP μετά τον σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών. Σύμφωνα με την εναλλακτική H_1 υπόθεση, στα πρόωρα νεογνά η ενστάλαξη μητρικού γάλατος πλεονεκτεί σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης 10%, ως προς τη μείωση της βαθμολογίας της κλίμακας RIPP κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά το σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η σύγκριση των μεταβολών των καρδιακών σφύξεων και του κορεσμού οξυγόνου, πριν και μετά το επώδυνο ερέθισμα, όταν χορηγήθηκε μητρικό γάλα ή διάλυμα γλυκόζης 10%. Ουσιαστικά μετά από κάθε παρέμβαση, αξιολογήθηκε ο χρόνος της αποκατάστασης των σφύξεων και του $SatO_2$ στο βασικά επίπεδα τους πριν την παρέμβαση. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο 5% ($p < 0,05$).

Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS statistics 25. Η αξιοπιστία της αξιολόγησης του πόνου από τους 2 παρατηρητές ως προς την επαναληπτικότητα (μέτρηση της συμφωνίας ανάμεσα σε 2 ή περισσότερους παρατηρητές που μετρούν ένα ποσοτικό χαρακτηριστικό στα ίδια άτομα) έγινε με την ανάλυση intraclass correlation coefficient ICC. Κι αυτό, γιατί ο σκοπός ήταν ο έλεγχος της αξιοπιστίας μεταξύ αυτών των δύο παρατηρητών και όχι η γενίκευση των συμπερασμάτων στον πληθυσμό των παρατηρητών. Έτσι, προκύπτει ότι ο κατάλληλος τύπος ICC στην συγκεκριμένη περίπτωση ήταν για αμφίδρομα τυχαία αποτελέσματα, με απόλυτη συμφωνία, και μετρήσεις μέσω των τιμών (two-way random effects, absolute agreement, average measurements)

Ο δείκτης ICC κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1. Σχετικά με την ερμηνεία του δείκτη ICC, αν και δεν υπάρχει εδραιωμένος τρόπος αξιολόγησής του, θα μπορούσε να ερμηνεύεται ως εξής:

ICC < 0.5 υποδηλώνει φτωχή αξιοπιστία

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

$0,5 \leq ICC < 0.75$ υποδηλώνει μέτρια αξιοπιστία

$0,75 \leq ICC < 0.9$ υποδηλώνει καλή αξιοπιστία

$ICC \geq 0.9$ υποδηλώνει εξαιρετική αξιοπιστία

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες. Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση (SD), εφόσον ακολουθούν κανονική κατανομή ή διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) αν δεν ακολουθούν. Η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με ιστογράμματα, QQ-plots και με τον έλεγχο Shapiro-Wilk, μιας και το δείγμα ήταν μικρό.

Στατιστική ανάλυση με ανάλυση διακυμάνσεων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA) έγινε για την αξιολόγηση των 2 ομάδων (μητρικό γάλα vs διάλυμα γλυκόζης 10%) ως προς τη βαθμολογία PIPP σε 5 διαφορετικούς χρόνους 0-1^ο, 1^ο-2^ο, 2^ο-3^ο, 3^ο-4^ο και 4^ο-5^ο λεπτό. Διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις έγινε με το Bonferroni test. Οι εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το t-test για εξαρτημένα δείγματα, για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς.

Για την σύγκριση της μεταβολής των καρδιακών σφύξεων μετά τη χορήγηση ΜΓ ή διαλύματος γλυκόζης 10% χρησιμοποιήθηκε το paired t-test, καθώς η υπόθεση της κανονικότητας δεν παραβιάζόταν. Ελέγχθηκε για το κάθε είδος παρέμβασης ξεχωριστά (μητρικό γάλα ή διάλυμα γλυκόζης), αν οι καρδιακές σφύξεις σε καθεμία χρονική περίοδο της μελέτης διέφεραν σημαντικά από τις τιμές αναφοράς, δηλαδή την καταγραφή των σφύξεων πριν τη χορήγηση ΜΓ ή διαλύματος γλυκόζης 10% (βασική καταγραφή).

Για την αξιολόγηση της μεταβολής του SatO₂ χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon Rank Test, καθώς τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Ελέγχθηκε για κάθε είδος παρέμβασης χωριστά αν ο SatO₂ σε καθεμία από τις 5 χρονικές περιόδους της μελέτης, διέφερε στατιστικώς σημαντικά από την τιμή αναφοράς, δηλαδή την καταγραφή του SatO₂ πριν τη χορήγηση ΜΓ ή διαλύματος γλυκόζης 10% (βασική καταγραφή).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά για 31 πρόωρα νεογνά λάβαμε γραπτή συναίνεση για συμμετοχή στη μελέτη από τους γονείς τους. Απ’ αυτά εξαιρέθηκαν 8 νεογνά, εκ των οποίων σε 7 νεογνά παρά τη λήψη της συναίνεσης των γονέων δεν ήταν εφικτός ο εις διπλούν σκαριφισμός της πτέρνας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Επίσης, ένα νεογνό εξαιρέθηκε λόγω κλινικής εικόνας εντεροκολίτιδας πριν ακόμη λάβει μέρος στη μελέτη.

Σχήμα 5. διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη



Επομένως, η μελέτη περιέλαβε 23 νεογνά (σχήμα 5). Σε κάθε νεογνό χορηγήθηκαν τόσο διάλυμα γλυκόζης 10% όσο και μητρικό γάλα πριν το σκαριφισμό της πτέρνας σε διαφορετική χρονική στιγμή, με ασφάλεια χωρίς να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Από τα συνολικά 23 νεογνά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα 14 (60,9%) ήταν αγόρια. Η μέση ηλικία κύησης ήταν $31^{+5/7}$ εβδομάδες (εύρος 26^{+1} - 36^{+3}) (μέση ηλικία \pm τυπική απόκλιση SD, $31^{+5/7} \pm 2^{+6}$). Η διάμεση χρονολογική ηλικία κατά την αιμοληψία ήταν 19 ημέρες (εύρος 3-56, ενδοτεταρτημοριακό εύρος IQR = 6-32). Το μέσο βάρος γέννησης ήταν 1690 γραμμάρια (εύρος 900–2500), (μέσο βάρος \pm τυπική απόκλιση SD, $1690 \pm 443,36$). Τα βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών

Χαρακτηριστικά	
Αγόρια [N (%)]	14 (60,9%)
Ηλικία κύησης (εβδομάδες) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	31 ^{+5/7} ± 2 ⁺⁶
Χρονολογική ηλικία (ημέρες) (διάμεση τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 25-75%)	19, 6 -32
Βάρος γέννησης (γραμμάρια) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	1690 ± 443,36
APGAR 1 (διάμεση τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 25-75%)	9, 9-9
APGAR 5 (διάμεση τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 25-75%)	10,10-10

Διαπιστώθηκε ότι η τιμή του ICC είναι 0.920 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.863 – 0.961, $p < 0.001$), υποδηλώνοντας την ύπαρξη εξαιρετικής αξιοπιστίας μεταξύ των παρατηρητών.

Για την εφαρμογή ανάλυσης διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) για τις δύο υπό σύγκριση παρεμβάσεις (μητρικό γάλα vs διάλυμα γλυκόζης), αρχικά ελέγχθηκε η προϋπόθεση της σφαιρικότητας χρησιμοποιώντας το Mauchly's Test. Για τον παράγοντα θεραπεία («treatment») ισχύει εξ' ορισμού η προϋπόθεση, δεδομένου ότι έχει μόνο 2 επίπεδα. Αντίθετα, όσον αφορά στον παράγοντα χρόνο «time» διαπιστώνουμε ότι απορρίπτεται η προϋπόθεση (p -value για time < 0.001), ενώ όσον αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ των 2 αυτών παραγόντων, η προϋπόθεση φαίνεται και πάλι να παραβιάζεται (p -value για treatment*time < 0.001).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αναφορικά με την επίδραση των «εντός των ατόμων» παραγόντων στο σκορ (tests of within subjects effects), όπως αναμενόταν διαπιστώθηκε ότι η χρονική στιγμή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο PIPP σκορ ($p < 0,001$). Το ίδιο διαπιστώθηκε και για το αναλγητικό που χρησιμοποιήθηκε ($p < 0,001$).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Η ανάλυση έδειξε ότι υπήρξε διαφορά ως προς τις μέσες τιμές της βαθμολογίας PIPP ανάμεσα στις δύο ομάδες (ΜΓ και διάλυμα γλυκόζης 10%) σε σημαντικό βαθμό ($p < 0.001$). Η μέση βαθμολογία κατά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης, ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με το αντίστοιχη βαθμολογία που προέκυψε κατά την χορήγηση του μητρικού γάλακτος. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της βαθμολογίας PIPP μετά τη χορήγηση μητρικού γάλατος ήταν 4,896 (95% διάστημα εμπιστοσύνης = 4,245- 5,546), ενώ η μέση τιμή της βαθμολογίας PIPP μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ήταν 7,417 (95% διάστημα εμπιστοσύνης = 6,363- 8,472). Η διαφορά των μέσων τιμών αποδείχθηκε σημαντική ($p < 0.001$). Επομένως το συνολικό επίπεδο πόνου φαίνεται να μειώνεται όταν χρησιμοποιείται ως αναλγητικό το μητρικό γάλα.

Επιπροσθέτως, στο σύνολο των μετρήσεων η ανάλυση έδειξε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της διαφοράς των μέσων βαθμολογιών PIPP ανάμεσα σε κάθε χρονική περίοδο με εξαίρεση τη σύγκριση βαθμολογίας μεταξύ του 1^{ου} -2^{ου} vs 2^{ου} -3^{ου} λεπτού. Έτσι, η μέση τιμή της βαθμολογίας PIPP την περίοδο 0 -1^ο λεπτό διέφερε σημαντικά από όλες τις υπόλοιπες ενώ το ίδιο ισχύει και για την περίοδο 3^ο -4^ο και το 4^ο - 5^ο λεπτό. Η μόνη σύγκριση για την οποία δεν προέκυψε σημαντική διαφορά αφορά τις περιόδους 1^ο -2^ο vs 2^ο-3^ο λεπτό ($p > 0.999$). Επομένως η μέση βαθμολογία στην κλίμακα του PIPP, όπως αναμενόταν είναι μεγαλύτερη το πρώτο λεπτό και μειώνεται όσο περνάει ο χρόνος (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης της βαθμολογίας PIPP για κάθε χρονική περίοδο

Χρονική Περίοδος (λεπτά)	Μέση τιμή PIPP (95% CI)
0-1 ^ο	8,043 (7,03-9,057)
1 ^ο -2 ^ο	6,478 (5,594-7,362)
2 ^ο -3 ^ο	6,228 (5,39-7,067)
3 ^ο -4 ^ο	5,239 (4,468-6,010)
4 ^ο -5 ^ο	4,793 (4,098-5,489)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Στον πίνακα 5 καταγράφονται οι μέσες τιμές της βαθμολογίας RIPP για κάθε χρονική περίοδο σε κάθε ομάδα (διάλυμα γλυκόζης vs μητρικό γάλα), ξεχωριστά καθώς και η σύγκριση τους ανά χρονική περίοδο.

Πίνακας 5. Μέσες τιμές του RIPP, 95% διάστημα εμπιστοσύνης μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10% και μητρικού γάλατος

Χρονική περίοδος min	διάλυμα γλυκόζης 10% μέση τιμή (95% CI)	μητρικό γάλα μέση τιμή (95% CI)	p value
0-1 ^ο	8,652 (7,396 – 9,908)	7,435 (6,320-8,549)	>0.05
1 ^ο -2 ^ο	8,109 (6,810 – 9,407)	4,848 (4,037-5,659)	<0.05
2 ^ο -3 ^ο	7,674 (6,317- 9,031)	4,783 (3,799-5,766)	<0.05
3 ^ο -4 ^ο	6,652 (5,505 – 7,800)	3,826 (3,176-4,476)	<0.05
4 ^ο -5 ^ο	6 (5,035- 6,955)	3,587 (2,921-4,253)	<0.05

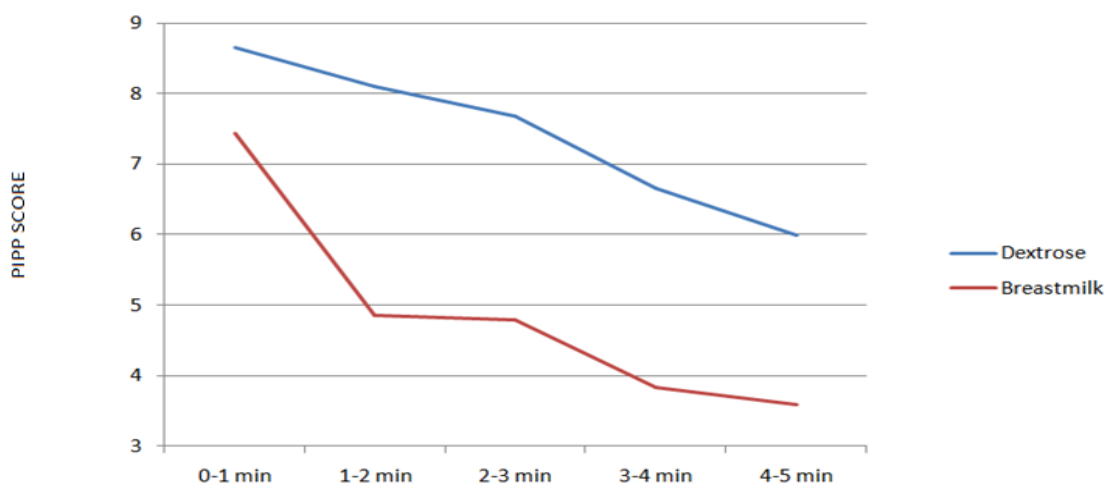
Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Για τη σύγκριση της βαθμολογίας RIPP στις επιμέρους 5 περιόδους μεταξύ των δύο ομάδων (μητρικό γάλα vs διάλυμα γλυκόζης 10%) έγιναν εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις, χρησιμοποιώντας το t-test για εξαρτημένα δείγματα για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των μεταβλητών ή των μετρήσεών μας. Η διόρθωση Bonferroni έγινε διαιρώντας το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με τον αριθμό των συγκρίσεων. Στην προκειμένη περίπτωση υπήρχαν δύο μεταβλητές (ΜΓ και διάλυμα γλυκόζης), άρα έγινε μία σύγκριση. Έτσι, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας που χρησιμοποιήθηκε παρέμεινε το ίδιο, $\alpha=0.05$). Η επιμέρους αξιολόγηση των δύο παρεμβάσεων στις πέντε περιόδους, έδειξε ότι η μέση τιμή της βαθμολογίας RIPP κατά την χορήγηση μητρικού γάλατος ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης στις περιόδους 1^ο- 2^ο, 2^ο -3^ο, 3^ο- 4^ο και 4^ο -5^ο λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα ($p<0,05$). Μικρότερη ήταν χωρίς όμως σημαντική διαφορά και για την περίοδο 0-1^ο λεπτό ($p>0,05$) (πίνακας 5).

Στο σχήμα 6 απεικονίζεται η μεταβολή της βαθμολογίας RIPP ανάλογα με το χρόνο καταγραφής και το είδος της παρέμβασης (μητρικό γάλα vs διάλυμα γλυκόζης 10%)

Σχήμα 6. μεταβολή της βαθμολογίας RIPP ανάλογα με το χρόνο καταγραφής και το είδος της παρέμβασης (μητρικό γάλα vs διάλυμα γλυκόζης 10%)



Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Καρδιακές σφύξεις

Για την σύγκριση της μεταβολής των καρδιακών σφύξεων (πριν και μετά τη χορήγηση ΜΓ και διαλύματος γλυκόζης 10%) σε κάθε χρονική περίοδο, χρησιμοποιήθηκε το paired t-test, καθώς η υπόθεση της κανονικότητας δεν παραβιάζεται. Ελέγχθηκε για κάθε θεραπεία ξεχωριστά, αν οι καρδιακές σφύξεις κάθε χρονικής περιόδου διέφεραν από τις τιμές αναφοράς, δηλαδή την καταγραφή των σφύξεων πριν τη χορήγηση ΜΓ ή διαλύματος γλυκόζης 10% (βασική καταγραφή). Έτσι, κατά την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης η μέση τιμή των καρδιακών σφύξεων σε όλες τις χρονικές περιόδους διέφερε σημαντικά από τη βασική καταγραφή (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Μεταβολή των σφύξεων μετά την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ανά χρονική περίοδο και στατιστική σημαντικότητα της μεταβολής των σφύξεων ως προς τη βασική περίοδο

Χρονική περίοδος (λεπτά)	Μέση μεταβολή των καρδιακών σφύξεων σε σύγκριση με τη βασική περίοδο (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p- value
0-1 ^ο	36,000 (27,813 - 44,187)	0,001
1 ^ο -2 ^ο	26,565 (18,112 - 35,019)	0,001
2 ^ο -3 ^ο	18,739 (10,775 - 26,703)	0,001
3 ^ο -4 ^ο	20,391 (12,228 - 28,554)	0,001
4 ^ο -5 ^ο	17,739 (9,925 - 25,554)	0,001

Κατά τη χορήγηση μητρικού γάλατος, η μέση τιμή των καρδιακών σφύξεων διέφερε σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό από την τιμή αναφοράς (βασική περίοδος) μόνο τις τρεις πρώτες χρονικές περιόδους (πίνακας 7).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 7. Μεταβολή των σφύξεων μετά την χορήγηση ΜΓ ανά χρονική περίοδο και στατιστική σημαντικότητα της μεταβολής των σφύξεων ως προς τη βασική περίοδο

Χρονική περίοδος (λεπτά)	Μέση μεταβολή των καρδιακών σφύξεων σε σύγκριση με τη βασική περίοδο (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	P value
0-1 ^ο	27,261 (18,997 - 35,525)	0,001
1 ^ο -2 ^ο	13,783 (5,757 - 21,808)	0,002
2 ^ο -3 ^ο	9,783 (2,743 - 16,822)	0,009
3 ^ο -4 ^ο	4,739 (0,843 - 10,322)	0,092
4 ^ο -5 ^ο	2,826 (1,863 - 7,516)	0,225

SatO₂

Για την αξιολόγηση της μεταβολής του SatO₂ χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon Rank Test,, καθώς τα δεδομένα δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Διαπιστώθηκε ότι η μεταβολή του SatO₂ σε σύγκριση με τη βασική περίοδο μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης υπήρξε σημαντική για τις 4 πρώτες χρονικές περιόδους (πίνακας 8). Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα περιγραφικά μέτρα του SatO₂ με την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10%.

Πίνακας 8. στατιστική σημαντικότητα μεταβολής SatO₂ μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης σε κάθε χρονική περίοδο σε σύγκριση με τη βασική καταγραφή

Χρονικές περιόδους (λεπτά)	0-1 ^ο	1 ^ο -2 ^ο	2 ^ο -3 ^ο	3 ^ο -4 ^ο	4 ^ο -5 ^ο
p-value	0,011	0,042	0,043	0,039	0,109

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 9. Περιγραφικά μέτρα του SatO₂ με την χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10%

περίοδος	25 ^η ΕΘ	Διάμεση τιμή	75 ^η ΕΘ
Βασική περίοδος	98	99	100
0-1 ^ο λεπτό	93	98	99
1 ^ο -2 ^ο λεπτό	97	99	99
2 ^ο -3 ^ο λεπτό	97	99	99
3 ^ο -4 ^ο λεπτό	97	99	99
4 ^ο -5 ^ο λεπτό	98	99	100

Αντίστοιχα για το μητρικό γάλα, φαίνεται πως μόνο την πρώτη χρονική περίοδο η μεταβολή του SatO₂ σε σύγκριση με τη βασική περίοδο υπήρξε στατιστικά σημαντική (πίνακας 10). Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα περιγραφικά μέτρα του SatO₂ με τη χορήγηση μητρικού γάλατος.

Πίνακας 10. στατιστική σημαντικότητα μεταβολής SatO₂ μετά τη χορήγηση ΜΓ σε κάθε χρονική περίοδο συγκριτικά με τη βασική καταγραφή

Χρονικές Περίοδοι (λεπτά)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
P value	0,012	0,102	0,141	0,144	0,655

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 11. Περιγραφικά μέτρα SatO₂ με την χορήγηση ΜΓ

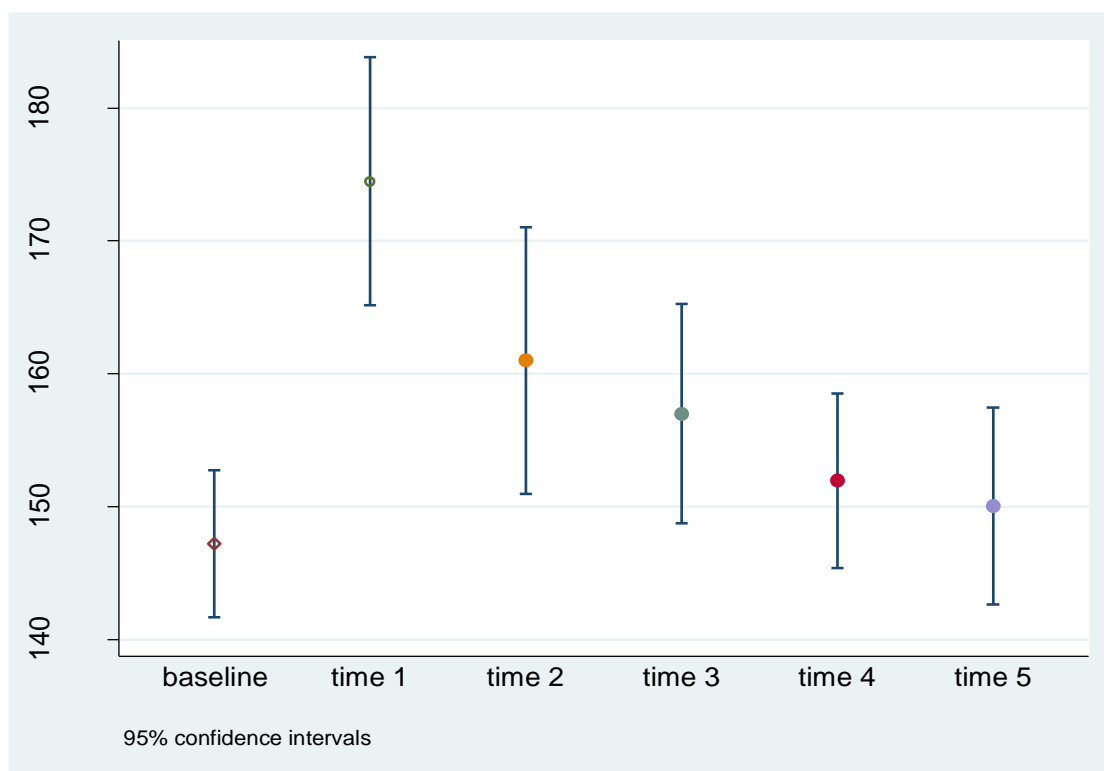
περίοδος	25 ^η ΕΘ	Διάμεση τιμή	75 ^η ΕΘ
Βασική περίοδος	98	98	100
0-1 ^ο	93	98	100
1 ^ο -2 ^ο	97	98	100
2 ^ο -3 ^ο	97	98	100
3 ^ο -4 ^ο	96	98	100
4 ^ο -5 ^ο	97	98	100

Στα παρακάτω γραφήματα απεικονίζονται τα 95% όρια εμπιστοσύνης των μέσων τιμών των καρδιακών σφύξεων και του SatO₂ στη βασική περίοδο και κατά τις 5 χρονικές περιόδους, μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ή ΜΓ.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Σχήμα 7. Μέση τιμή καρδιακών σφύξεων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση ΜΓ

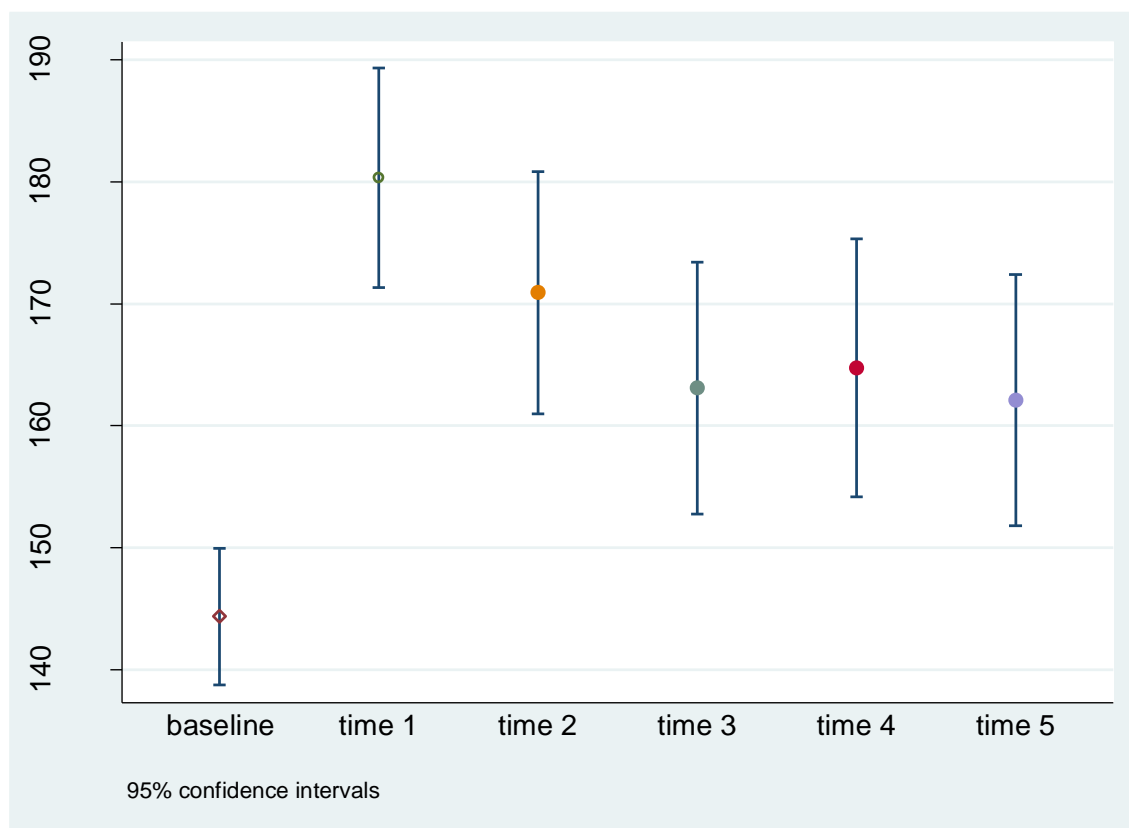


Στο σχήμα 7 παρουσιάζεται η σταδιακή μείωση των σφύξεων με το πέρασμα του χρόνου μετά τη χορήγηση του ΜΓ (χωρίς σημαντική διαφορά κατά την 4^η και 5^η περίοδο)

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Σχήμα 8. Μέση τιμή καρδιακών σφύξεων και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης

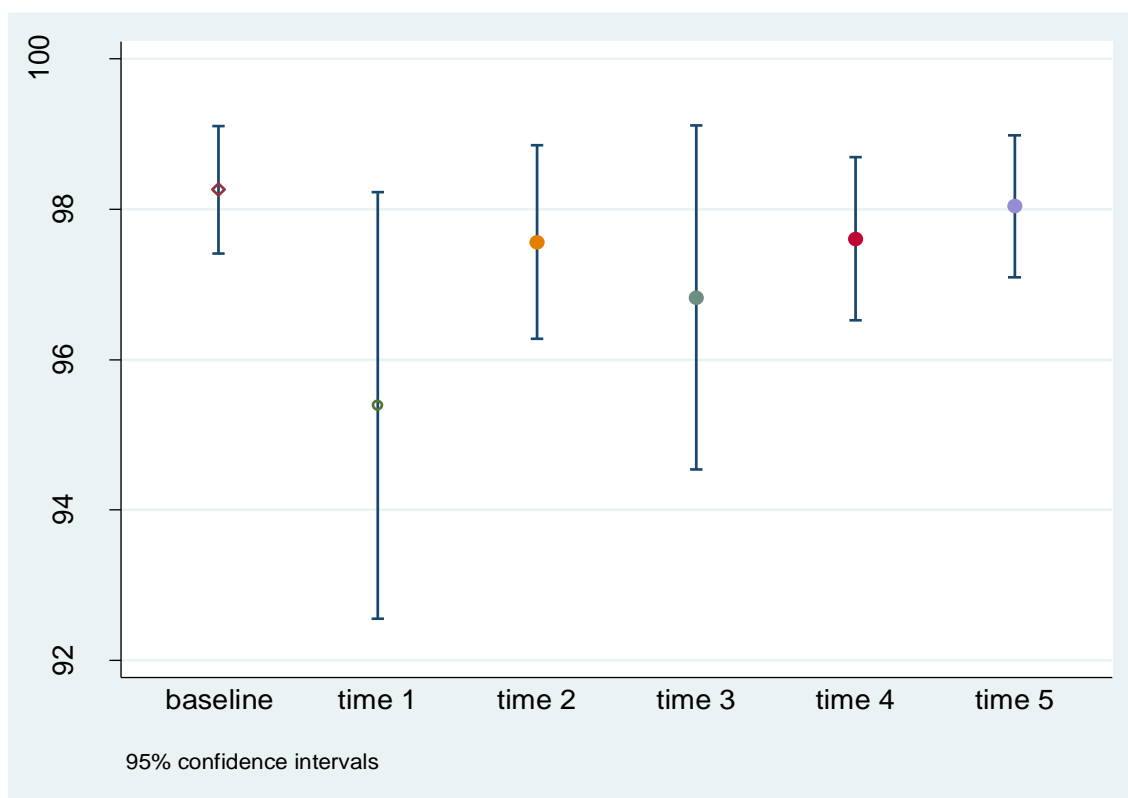


Στο σχήμα 8 παρουσιάζεται η παραμονή αυξημένων σφύξεων σε σχέση με τη βασική καταγραφή σε όλες τις χρονικές περιόδους μετά τη χορήγηση του διαλύματος γλυκόζης.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Σχήμα 9. Μέση τιμή SatO₂ και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση ΜΓ

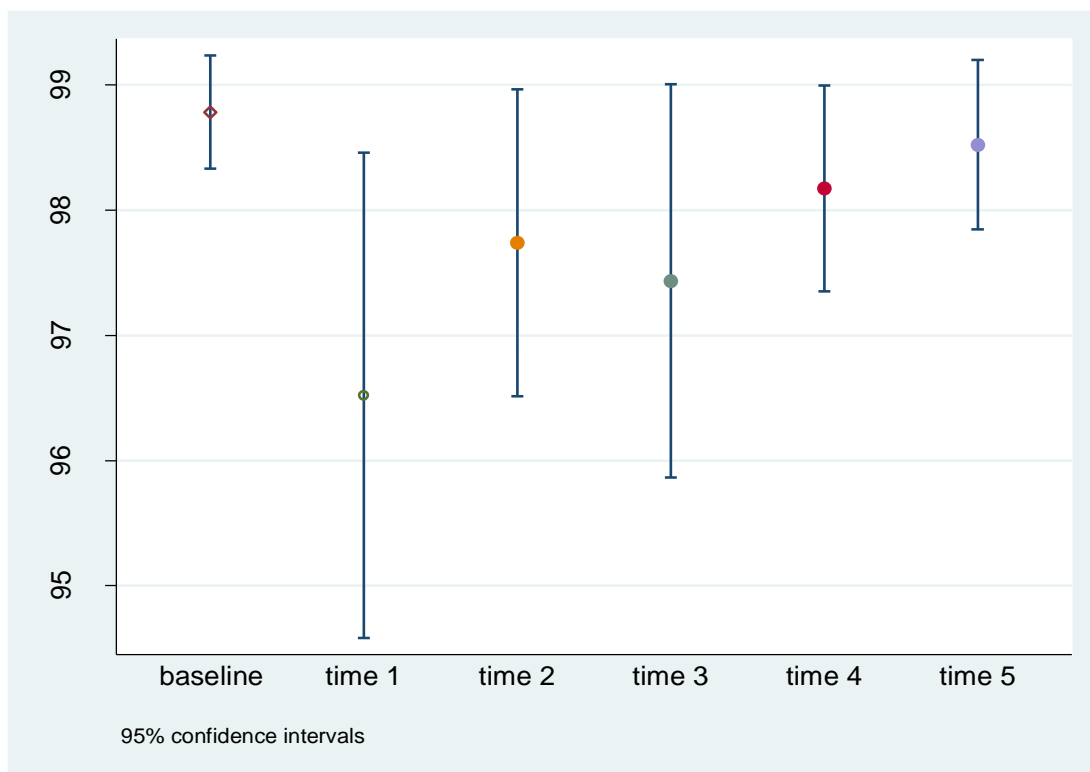


Από το σχήμα 9 γίνεται φανερό ότι με εξαίρεση την 1^η χρονική περίοδο στις υπόλοιπες δεν υπήρξε σημαντική διαφορά του SatO₂ σε σύγκριση με τη βασική περίοδο όταν χορηγήθηκε ΜΓ.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

Σχήμα 10. Μέση τιμή SatO₂ και 95% όρια εμπιστοσύνης στη βασική περίοδο και κατά τη διάρκεια των 5 χρονικών περιόδων μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10%



Στο σχήμα 10 φαίνεται ότι με εξαίρεση την 5^η χρονική περίοδο στις υπόλοιπες περιόδους υπήρξε σημαντική διαφορά του SatO₂ συγκριτικά με τη βασική περίοδο, όταν χορηγήθηκε διάλυμα γλυκόζης.

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1. εισαγωγή

Τα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα, στο πλαίσιο της νοσηλείας τους στη MENN υφίστανται επώδυνες, στρεσογόνες πράξεις. Ο σκαριφισμός της πτέρνας αποτελεί τη συχνότερη (Carbajal R, 2008). Οι ιδιαιτερότητες των προώρων, αφορούν τόσο την ανωριμότητα της οδού του πόνου, όσο και τον κίνδυνο μεγαλύτερης νοσηρότητας και κατ'επέκταση την αύξηση των επεμβατικών πράξεων. Αντιστρόφως, οι επεμβατικές πράξεις εγκυμονούν κινδύνους μεγαλύτερης νοσηρότητας τόσο άμεσης όσο και μακροπρόθεσμης για τα πρόωρα. Σύμφωνα με τους Roofthoofit και συνεργάτες (2014), τα σοβαρά πάσχοντα πρόωρα νεογνά, υφίστανται 11 επώδυνες πράξεις καθημερινά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη MENN. Συνολικά 8,5 εκατομμύρια επώδυνες παρεμβάσεις συμβαίνουν ετησίως σε MENN της Ευρώπης, και σε παγκόσμιο επίπεδο ανέρχονται σε 120 εκατομμύρια (Carbajal, 2008). Γι' αυτό, η πρόληψη και η αντιμετώπιση του πόνου είναι σημαντικές, τόσο από ηθικής πλευράς, όσο και επειδή τα επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα έχουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην έκβαση των νεογνών.

7.2. αναλγητική επίδραση μητρικού γάλατος και γλυκών διαλυμάτων

Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Shah και συν. (2012) (20 RCT εκ των οποίων μία περιλάμβανε πρόωρα), νεογνά που έλαβαν ΜΓ ή διάλυμα σουκρόζης εμφάνισαν μικρότερα σκορ πόνου, σε σύγκριση με αυτά που δεν έλαβαν. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο θηλασμός παρουσίασε την ίδια αποτελεσματικότητα με τα διαλύματα γλυκόζης ή σουκρόζης. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αν είναι διαθέσιμος ο θηλασμός ή το ΜΓ πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση του πόνου σε νεογνά που υφίστανται επώδυνη πράξη αντί για placebo, τοποθέτηση ή καμία παρέμβαση. Η γλυκόζη έχει επίσης αξιολογηθεί ως αποτελεσματική παρέμβαση για τη μείωση της αντίδρασης σε επώδυνα ερεθίσματα σε μετα-ανάλυση με 38 RCT που περιέλαβε 3785 πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (Bueno, 2013). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 20% ή 30% μείωσε την αντίδραση στον πόνο και τη διάρκεια του κλάματος μετά από σκαριφισμό της πτέρνας ή φλεβοκέντηση σε σύγκριση με το νερό ή καμία παρέμβαση (Bueno, 2013). Παρομοίως, σε συστηματική ανασκόπηση διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι το διάλυμα γλυκόζης 25-50% είναι αποτελεσματικό στη

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

μείωση του πόνου των βρεφών σε σχέση με placebo, με περισσότερο έκδηλη επίδραση στη συμπεριφορά των βρεφών σε σύγκριση με τις φυσιολογικές παραμέτρους (Kassab, 2012).

Ηθικά ζητήματα σχετικά με τη διενέργεια μελετών σε ευαίσθητους πληθυσμούς είναι εξαιρετικής σημασίας και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό και την εφαρμογή της έρευνας. Έτσι στη μελέτη μας έγινε σύγκριση δύο παρεμβάσεων χωρίς ομάδα ελέγχου. Τα διαλύματα με γλυκιά γεύση έχουν εκτενώς μελετηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Υποστηρίζεται ότι δεν υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την αναλγητική τους δράση σε ελάσσονες επώδυνες πράξεις σε νεογνά (Harisson, 2017) (Harisson, 2010).

Στη μελέτη μας δεν υπήρξαν προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής κατά τη χορήγηση του ΜΓ ή του διαλύματος γλυκόζης. Το διάλυμα γλυκόζης 10% επιλέχθηκε αντί για το διάλυμα σουκρόζης, που είναι περισσότερο μελετημένο, χάριν της εύκολης διαθεσιμότητας του. Η γλυκόζη είναι μονοσακχαρίτης που χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια χορήγηση. Με βάση την ισορροπία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χρησιμοποιήθηκε το διάλυμα γλυκόζης 10% λόγω της χαμηλότερης ωσμωτικότητας σε σχέση με το διάλυμα 25%, και κατ' επέκταση του μειωμένου κίνδυνου για νεκρωτική εντεροκολίτιδα και υπεργλυκαιμία, ειδικά σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η χρήση διαλυμάτων με χαμηλότερη συγκέντρωση συστήνεται σε πρόωρα νεογνά, επειδή διαλύματα αυξημένης ωσμωτικότητας γλυκόζης μέχρι 1000 mosm /lt μπορεί να προκαλέσουν βλάβη του ανώριμου εντερικού βλεννογόνου (Willis, 1977). Εξάλλου, η ελάχιστη αποτελεσματική δόση της σουκρόζης για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου σύμφωνα με τους Stevens και συνεργάτες είναι 0,1 ml του διαλύματος 24% και αντιστοιχεί σε 0,024 γραμμάρια σακχαρόζης (Stevens, 2018). Η ποσότητα που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας ήταν 0,2 έως 0,5 ml ανά κιλό διαλύματος γλυκόζης 10%, η οποία αντιστοιχεί σε 0,02 έως 0,05 γραμμάρια γλυκόζης ανά κιλό. Αν και συγκρινόμενη με τη σουκρόζη η γλυκόζη είναι 0,75 έως 0,8 φορές γλυκιά, γίνεται αντιληπτό ότι το διάλυμα που χορηγήθηκε μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματικό. Στον αντίποδα σύμφωνα με AAP (2016), η συνιστώμενη δόση είναι μεγαλύτερη 0,2-0,5ml/kg (0,1-1ml) διαλύματος σουκρόζης 24% (COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, αποδείχθηκε η αξιοπιστία της κλίμακας PIPP μεταξύ των παρατηρητών που εκτίμησαν την αντίδραση του πόνου των πρόωρων νεογνών. Η τιμή του ICC ήταν 0.920 υποδηλώνοντας την ύπαρξη εξαιρετικής αξιοπιστίας μεταξύ των παρατηρητών. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τις μελέτες των Ballantyne και συν. (1999), Simonse και συν. (2012) και την ανασκόπηση των Stevens και συν.(2010).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς τις μέσες τιμές της βαθμολογίας στην κλίμακα RIPP, ανάμεσα στις δύο ομάδες (ΜΓ και διάλυμα γλυκόζης 10%) (p -value < 0.001). Η μέση βαθμολογία RIPP κατά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με την χορήγηση του μητρικού γάλατος. Δηλαδή, το συνολικό επίπεδο πόνου, μειώθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε ως αναλγητικό το μητρικό γάλα. Η επιμέρους αξιολόγηση των δύο παρεμβάσεων στις πέντε περιόδους, έδειξε ότι η μέση τιμή της βαθμολογίας RIPP κατά την χορήγηση μητρικού γάλατος ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης στις περιόδους 1^ο- 2^ο, 2^ο -3^ο, 3^ο- 4^ο και 4^ο -5^ο λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα (p <0,05). Μικρότερη ήταν χωρίς όμως σημαντική διαφορά και για την περίοδο 0-1^ο λεπτό (p >0,05) (πίνακας 5) (σχήμα 6).

Οι μέσες μεταβολές των καρδιακών σφύξεων όταν προηγήθηκε χορήγηση διαλύματος γλυκόζης διέφεραν σημαντικά, όντας υψηλότερες από τη βασική καταγραφή, σε όλες τις χρονικές περιόδους (πίνακας 6). Κατά την χορήγηση μητρικού γάλατος, οι μέσες μεταβολές των καρδιακών σφύξεων διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τις καρδιακές σφύξεις αναφοράς μόνο τις τρεις πρώτες χρονικές περιόδους (πίνακας 7). Επομένως η χορήγηση του ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη αποκατάσταση των σφύξεων στα βασικά επίπεδα (σχήματα 7 και 8).

Η μείωση του SatO₂ συγκριτικά με τη βασική περίοδο μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης υπήρξε σημαντική για τις 4 πρώτες χρονικές περιόδους (πίνακας 8). Αντίστοιχα για το μητρικό γάλα, φαίνεται πως μόνο την 1^η χρονική περίοδο η μείωση του SatO₂ σε σύγκριση με τη βασική περίοδο υπήρξε σημαντική (πίνακας 10). Επομένως κατά τη χορήγηση ΜΓ, η μεταβολή (μείωση) του SatO₂ ως προς τη βασική καταγραφή ήταν μικρότερης διάρκειας σε σύγκριση με τη χορήγηση του διαλύματος γλυκόζης (σχήματα 9 και 10).

Αν και τα δεδομένα είναι λιγοστά σχετικά με την υπεροχή του ΜΓ στην ανακούφιση του πόνου, κατά το σχεδιασμό της μελέτης προτιμήθηκε η υπόθεση υπεροχής του ΜΓ. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, έδειξε ότι το ΜΓ είναι ανώτερο από το διάλυμα γλυκόζης ως αναλγητική παρέμβαση για την πρόληψη του πόνου σε πρόωρα νεογνά, καθώς σχετίστηκε με χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα του πόνου RIPP σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συνολικά και στις τέσσερις από τις πέντε υπό μελέτη περιόδους. Επιπλέον με την χορήγηση ΜΓ σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης, υπήρξε γρηγορότερη αποκατάσταση τόσο των σφύξεων όσο και του SatO₂ στα βασικά επίπεδα. Η θετική αυτή επίδραση αποδίδεται στην περιεκτικότητα του ΜΓ σε τρυπτοφάνη. Η τρυπτοφάνη είναι πρόδρομη ουσία της μελατονίνης, που με τη σειρά της επάγει την αύξηση της συγκέντρωσης των β ενδορφινών (Shah, 2007). Ενδεχομένως η αναλγητική επίδραση του ΜΓ να σχετίζεται και με την έκθεση στην οσμή του ΜΓ (Zhang, 2018).

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Εξάλλου, ειδικά για τις σφύξεις η χορήγηση γλυκών διαλυμάτων σε υγιή νεογνά έχει σχετισθεί ακόμη και με αύξηση των σφύξεων χωρίς επώδυνο ερέθισμα (Gradin, 2005). Η συγκεκριμένη επίδραση αποδίδεται στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού ή στην αυξημένη επίγνωση εξαιτίας της γλυκιάς γεύσης. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Bueno και συν.(2013), τα διαλύματα γλυκόζης δεν επηρεάζουν σημαντικά τη μεταβολή των σφύξεων μετά από επώδυνο ερέθισμα συγκρινόμενα με καμία παρέμβαση (Bueno, 2013). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Harrison και συν.(2017) η επίδραση των γλυκών διαλυμάτων στις φυσιολογικές παραμέτρους του πόνου δεν είναι σταθερή και σε κάποιες περιπτώσεις προκαλούν ακόμη και αύξηση των καρδιακών σφύξεων. Στην δική τους ανασκόπηση για την αποτελεσματικότητα των διαλυμάτων γλυκόζης στην αντιμετώπιση του πόνου μετά από φλεβοκέντηση σε νεογνά και βρέφη, οι Kassab και συν. (2012) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η γλυκόζη έχει λιγότερο σταθερή επίδραση σε φυσιολογικές παραμέτρους του πόνου πχ $SatO_2$ και σφύξεις.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα μας ως προς την καλύτερη αναλγητική δράση του ΜΓ είναι οι μελέτες των Codipietro (2008) και Iturriaga (2009). Βέβαια στις συγκεκριμένες μελέτες ο μητρικός θηλασμός αποδείχθηκε ανώτερος ως προς τη μείωση του PIPP σκορ και τη μεταβολή του $Sat O_2$ σε σύγκριση με το διάλυμα σουκρόζης 25% (Codipietro, 2008) και ως προς τη μείωση της δυσπραγίας και του κλάματος σε σύγκριση με διάλυμα σουκρόζης 24% (Iturriaga, 2009) σε τελειόμηνα νεογνά που υπέστησαν σκαριφισμό της πτέρνας. Επίσης, κατά τη σύγκριση του θηλασμού με το διάλυμα γλυκόζης 20% ως αναλγητική επίδραση σε τελειόμηνα νεογνά διαπιστώθηκε μειωμένη έκφραση πόνου στα θηλάζοντα και διάχυτη φλοιϊκή ενεργοποίηση μέσω καταγραφής NIRS (μεταβολή σε οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη) (Bembich, 2013). Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι ο θηλασμός σχετίζεται με πολυαισθητηριακή διέγερση, που πιθανά υπερισχύει έναντι της αίσθησης του πόνου (Bembich, 2013).

Σε συμφωνία με τα ευρήματα της μελέτης μας, σύμφωνα με Cordero και συν (2014) κατά τη σύγκριση ΜΓ και διαλύματος γλυκόζης 24% (RCT σε τελειόμηνα νεογνά), τα νεογνά που έλαβαν ΜΓ παρουσίασαν χαμηλότερες καρδιακές σφύξεις και υψηλότερο $SatO_2$ μετά το σκαριφισμό της πτέρνας (Cordero, 2014). Όπως στη μελέτη μας, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα, ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης σε πρόωρα νεογνά (Hsieh, 2017). Στη συγκεκριμένη μελέτη η χορήγηση ΜΓ φάνηκε να πλεονεκτεί, αν και όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10%, ως προς την αναλγησία (βαθμολογία PIPP) σε πρόωρα νεογνά πριν το σκαριφισμό της πτέρνας (χορηγούμενη δόση 1 ml /kg). Ίσως η αυξημένη σε σύγκριση με τη μελέτη μας χορηγούμενη δόση ευθύνεται για τη διαφοροποίηση του αποτελέσματος.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Επίσης, σε μελέτη με 66 πρόωρα νεογνά συγκρίθηκε το μητρικό γάλα και το διάλυμα σουκρόζης 24% ως αναλγητική παρέμβαση πριν τη φλεβοκέντηση σε δόση 0,1-0,5 ml (Collados- Gomez, 2018). Φάνηκε ότι είχαν την ίδια αναλγητική επίδραση σύμφωνα με την κλίμακα PIPP, αν και η σουκρόζη ήταν πιο αποτελεσματική σε εξαιρετικά πρόωρα με ΗΚ < 28 εβδομάδων. Στη συγκεκριμένη μελέτη το γλυκό διάλυμα που χορηγήθηκε ήταν πυκνότερο από το διάλυμα γλυκόζης 10% που χρησιμοποιήσαμε. Σύμφωνα με τους Jatana και συν.(2003) το ΜΓ και το διάλυμα γλυκόζης 10% σε δόση 1ml έχουν συγκρίσιμη αναλγητική επίδραση μετά το σκαριφισμό της πτέρνας σε τελειόμηνα νεογνά ως προς τη μεταβολή των σφύξεων, τη μεταβολή του SatO₂, το σκορ έκφρασης του προσώπου και τη συνολική διάρκεια του κλάματος. Και τα δύο υπερτερούν έναντι του απεσταγμένου νερού, αλλά υστερούν έναντι του διαλύματος γλυκόζης 25% και 50% ως προς τη μεταβολή σφύξεων, του SatO₂ και τη συνολική διάρκεια κλάματος. Επίσης, σύμφωνα με τους Simonse και συν. (2012) το ΜΓ δεν έδειξε υπεροχή συγκρινόμενο με το διάλυμα σουκρόζης 25% (δόση 1-2 ml) ως προς τη βαθμολογία της κλίμακας PIPP όταν χορηγήθηκε πριν το σκαριφισμό της πτέρνας σε πρόωρα νεογνά με ΗΚ 32-37 εβδομάδες. Βεβαίως, στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη ποσότητα και πυκνότερο γλυκό διάλυμα συγκριτικά με την μελέτη μας.

Την υπεροχή του διαλύματος γλυκόζης 25% έναντι του ΜΓ ως προς το PIPP σκορ μετά από φλεβοκέντηση σε νεογνά με ΗΚ ≥34 εβδομάδες, όταν χορηγούνται σε ποσότητα 2ml, έδειξε και η μελέτη των Sahoo και συν.(2013), αν και τα δύο πλεονεκτούσαν συγκρινόμενα με το απεσταγμένο νερό (Sahoo, 2013). Παρομοίως, σύμφωνα με τους Bueno και συν.(2012) το διάλυμα γλυκόζης 25% αποδείχθηκε ανώτερο του ΜΓ ως προς το σκορ στην κλίμακα PIPP όταν χορηγήθηκαν 2 ml σε νεογνά με ΗΚ 34-36 εβδομάδες πριν το σκαριφισμό της πτέρνας (Bueno, 2012). Όμως, και στις δύο συγκεκριμένες μελέτες χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση γλυκού διαλύματος και το διάλυμα είχε μεγαλύτερη συγκέντρωση δραστικής ουσίας σε σχέση με την παρούσα μελέτη. Εξάλλου σύμφωνα με Ou-Yang και συν. (2013) κατά τη σύγκριση του ΜΓ με το διάλυμα γλυκόζης 25% (όγκος 5 ml) σε πρόωρα νεογνά (123), δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς το σκορ στην κλίμακα N-PASS, τις καρδιακές σφύξεις και τον SatO₂, αν και το ΜΓ δεν μείωσε σημαντικά τη διάρκεια του κλάματος σε σύγκριση με το placebo σε αντίθεση με το διάλυμα γλυκόζης (Ou-Yang, 2013).

Σε μελέτη (RCT) που περιλάμβανε 120 νεογνά εκ των οποίων 66 πρόωρα έγινε σύγκριση του ΜΓ με διάλυμα γλυκόζης 10% και 30% μετά σκαριφισμό της πτέρνας (Skogsadl, 1997) Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μόνο το διάλυμα γλυκόζης 30% είχε θετικό αντίκτυπο ως προς τη μεταβολή των σφύξεων και τη διάρκεια κλάματος. Το ΜΓ και το διάλυμα γλυκόζης 10% δε διέφεραν μεταξύ τους και σε σύγκριση με το placebo (Skogsadl, 1997). Επίσης σύμφωνα με τους Ozdogan και συν.(2010) το διάλυμα σουκρόζης 12,5% ήταν

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

αποτελεσματικότερο ως αναλγητικό (με βάση την αξιολόγηση NFCS) σε σύγκριση με το ΜΓ μετά από τον σκαριφισμό της πτέρνας σε τελειόμηνα νεογνά (Ozdogan, 2010). Παρολ' αυτά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων ως προς τη διάρκεια του κλάματος. Επίσης σύμφωνα με τους Ors και συν.(1999) RCT, το διάλυμα σουκρόζης 12,5% σε ποσότητα 2ml αποδείχθηκε ανώτερο από το ΜΓ ως προς τη διάρκεια του κλάματος σε υγιή τελειόμηνα νεογνά. Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε υψηλότερη συγκέντρωση γλυκιάς ουσίας και μεγαλύτερη ποσότητα διαλύματος σε σύγκριση με τη μελέτη μας (Ors, 1999).

Εντούτοις, υπάρχουν κενά σχετικά με την ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων δόσεων των γλυκών διαλυμάτων σε άρρωστα και πρόωρα νεογνά, που νοσηλεύονται για μεγάλο διάστημα και τις μακροχρόνιες συνέπειες της παρατεταμένης χρήσης τους (Harrison, 2010). Σε μελέτη με 107 πρόωρα με ηλικία κύησης < 31 εβδομάδες οι συγγραφείς συμπέραναν χειρότερη νευροανάπτυξη στις 32, 36 και 40 εβδομάδες ηλικίας κύησης σε νεογνά που έλαβαν περισσότερες από 10 δόσεις σουκρόζης σε μια περίοδο 24 ωρών την 1^η εβδομάδα ζωής, προκαλώντας ανησυχία σχετικά με τις πολλαπλές δόσεις στα πρόωρα (Johnston, 2002) (Johnston, 2007). Οι συγγραφείς απέδωσαν το αποτέλεσμα στην απότομη διακοπή της χορήγησης. Ίσως τα νεογνά παρουσίασαν ένα είδος στερητικού συνδρόμου. Εναλλακτικά η χορήγηση της σουκρόζης μπορεί να προκάλεσε την αύξηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης και η απότομη διακοπή της οδήγησε σε ελάττωση του υποστρώματος της ντοπαμίνης και στο κλάδεμα των υποδοχέων της (Holisti, 2010).

Επίσης η σουκρόζη έχει ποικίλη επίδραση σε φυσιολογικές παραμέτρους ως δείκτες πόνου (Boyer, 2004). Η μείωση αντιδράσεων συμπεριφοράς χωρίς αντίστοιχη μείωση σε φυσιολογικούς δείκτες μπορεί να αφήνει τα πρόωρα εκτεθειμένα σε επιδράσεις του πόνου σε ορμόνες του στρες (Grunau, 2004) (Grunau, 2007). Σύμφωνα με τους Fitzgerald και συν. (2009) η σουκρόζη μπορεί να δρα ως υπνωτικό αντί για αναλγητικό. Σ' αυτή την περίπτωση δεν βελτιώνεται ο πρώιμος αρνητικός προγραμματισμός από τα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα πόνου. Αν και προτείνεται η χορήγηση γλυκών διαλυμάτων σε μικρές δόσεις κατά τη νοσηλεία σε ΜΕΝΝ, η έρευνα σχετικά με τις αρνητικές πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες της πρώιμης έκθεσης σε γλυκά διαλύματα είναι ένα αναδυόμενο πεδίο (Frazier, 2008).

Αντίθετα τα οφέλη του ΜΓ είναι αναμφισβήτητα. Σύμφωνα με τους Shah και συν.(2007) η χορήγηση ΜΓ ως αναλγητική παρέμβαση, μπορεί να ενισχύσει τις μητέρες να αντλήσουν γάλα ή ακόμη και να θηλάσουν. Επίσης διευκολύνει το δεσμό και παρέχει ψυχολογικό πλεονέκτημα, χωρίς να επιβαρύνει το σύστημα υγείας. Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί δράσης. Πέρα από την παρουσία ενός προσώπου, που δρα παρηγορητικά και της επαφής δέρμα με δέρμα (Blass, 1995) όπως συμβαίνει στο θηλασμό, η απόσπαση της προσοχής

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

(Gunnar, 1984) και η γλυκιά γεύση (λακτόζη ή άλλο συστατικό) προσδίδουν αναλγητική δράση στο ΜΓ (Blass, 1997). Εξάλλου, το ΜΓ περιέχει τρυπτοφάνη, αμινοξύ από το οποίο προέρχεται η μελατονίνη, που αυξάνει τη συγκέντρωση των β ενδορφινών (Heine, 1999) (Barrett, 2000). Σύμφωνα με τους Scollin κα συν.(2004) ανάμεσα στα υπό μελέτη αναλγητικά για το νεογνικό πόνο, το ΜΓ είναι φυσικό προϊόν, εύκολα διαθέσιμο και χορηγείται ξανά και ξανά χωρίς κίνδυνο (Schollin, 2004) με εξαίρεση τη μετάδοση συγκεκριμένων λοιμογόνων παραγόντων. Η επαναλαμβανόμενη στοματική έκθεση του νεογνού στο ΜΓ δε σχετίζεται με στοματική αποστροφή ή απώθηση με τη γλώσσα (Shah, 2007).

Ειδικά στα πρόωρα που δεν είναι σε θέση να θηλάσουν εξαιτίας της ανωριμότητας ή της κλινικής αστάθειας, η χορήγηση ΜΓ για την ανακούφιση του πόνου είναι σημαντική, αν και η αποτελεσματικότητά του σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα δεν έχει αποδειχθεί.

7.3. περιορισμοί της μελέτης

Αν και η κλίμακα RIPP που χρησιμοποιήθηκε, θεωρείται το πλέον έγκυρο εργαλείο μέτρησης του πόνου, μπορεί να μην καταγράφει επαρκώς τον πόνο, καθώς οι παράμετροι καταγραφής δεν είναι παθογνωμονικές για τον πόνο, και μπορεί να σχετίζονται με την αναστάτωση και τη δυσφορία (Vinall, 2014). Η απάλυνση των φυσιολογικών παραμέτρων και των αντιδράσεων συμπεριφοράς, δεν σημαίνει απαραίτητα την απουσία επεξεργασίας του επώδυνου ερεθίσματος στο ΚΝΣ (Slater, 2010), (Slater, 2010). Παρολ'αυτά, στη μελέτη μας ισχύει η παραδοχή ότι η αναλγητική επίδραση ορίζεται ως άμβλυνση της μεταβολής των φυσιολογικών παραμέτρων και εξασθένηση των παραμέτρων συμπεριφοράς, που σχετίζονται με επώδυνα ερεθίσματα.

Η μελέτη μας σχεδιάστηκε με πρωταρχικό σκοπό να αναδειχθεί η υπεροχή του ΜΓ έναντι του διαλύματος γλυκόζης για την προληπτική αντιμετώπιση του πόνου στα πρόωρα νεογνά. Ο αριθμός των νεογνών της μελέτης καθορίστηκε έτσι ώστε η στατιστική ισχύ της μελέτης να είναι 90% με επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπό την προϋπόθεση ότι η βαθμολογία στην κλίμακα RIPP θα ήταν μειωμένη κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά τη χορήγηση ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης σε κάθε νεογνό. Η συγκεκριμένη διαφορά δεν είναι βέβαιο ότι έχει κλινική σημασία. Ο μικρός αριθμός του δείγματος αυξάνει τον κίνδυνο για σφάλμα τύπου I, δηλαδή την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης H_0 (δεν υπάρχει διαφορά στην αναλγητική επίδραση του ΜΓ και του διαλύματος γλυκόζης), ενώ είναι αληθής.

Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι οι αιμοληψίες έγιναν από διαφορετικές μαίες, με τη χρήση σκαριφιστήρα, που δεν εγγυάται σταθερό βάθος στην τομή του δέρματος κατά τον σκαριφισμό της πτέρνας. Επίσης η διάρκεια της αιμοληψίας κατά περίπτωση ήταν διαφορετική σε

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

κάθε αιμοληψία, αν και δεν ξεπερνούσε τα 2 λεπτά. Επίσης, μεταξύ των επώδυνων πράξεων μεσολάβησε διαφορετικό χρονικό διάστημα. Οι αιμοληψίες έγιναν 1 ώρα μετά το γεύμα, αν και όχι πάντα την ίδια ώρα.

Αν και όλα τα νεογνά ήταν πρόωρα, υπήρχε σημαντικό εύρος της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης των πρόωρων. Η μέση ηλικία κύησης ήταν 31^{+5/7} εβδομάδες (εύρος 26⁺¹-36⁺³). Επίσης, υπήρχε διακύμανση της χρονολογικής ηλικίας των νεογνών και του βάρους γέννησης. Η διάμεση χρονολογική ηλικία κατά την αιμοληψία ήταν 19 ημέρες και το εύρος 3-56 ημέρες. Το βάρος γέννησης κυμαινόταν από 900 έως 2500γρ.

Η μελέτη έδειξε την υπεροχή του ΜΓ ως αναλγητικό μετά από μεμονωμένο ερέθισμα, όμως άγνωστο παραμένει αν το ΜΓ υπερέχει και στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων ερεθισμάτων. Τέλος τα αποτελέσματα δεν μπορούν να περιλάβουν μακροπρόθεσμες επιδράσεις, καθώς αφορούν άμεσες βραχυπρόθεσμες επιδράσεις, που αμβλύνουν την αντίδραση σε ερεθίσματα πόνου.

7.4. πλεονεκτήματα της μελέτης

Ο πληθυσμός των νεογνών δημιουργήθηκε ώστε να μην επηρεάζεται η καταγραφή του σκορ από εξωγενείς παράγοντες πχ προηγούμενη χορήγηση αναλγησίας ή υπνωτικού. Η μελέτη περιέλαβε νεογνά που υπέστησαν το ίδιο επώδυνο ερέθισμα σκαριφισμό της πτέρνας εις διπλούν. Δηλαδή, η σύγκριση των δύο παρεμβάσεων (ΜΓ και διάλυμα γλυκόζης) έγινε στο ίδιο νεογνό. Ο αριθμός των νεογνών της μελέτης καθορίστηκε εκ των προτέρων, ώστε η στατιστική ισχύ της μελέτης να είναι 90% με επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπό την προϋπόθεση ότι η βαθμολογία στην κλίμακα PIPP θα ήταν μειωμένη κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά τη χορήγηση ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης σε κάθε νεογνό. Σημαντικό πλεονέκτημα τη μελέτης είναι και ότι η αξιολόγηση του σκορ έγινε από δύο διαφορετικούς παρατηρητές, οι οποίοι μάλιστα δεν γνώριζαν το είδος της παρέμβασης.

Η μελέτη αποσκοπούσε στην ανάδειξη της αποτελεσματικότητας του ΜΓ ως αναλγητική παρέμβαση πριν από επώδυνη πράξη. Η ενθάρρυνση του θηλασμού και της άντλησης ΜΓ είναι σημαντική προτεραιότητα για κάθε ΜΕΝΝ. Η μελέτη ενισχύει την χρήση του ΜΓ ως αναλγητικό πριν τις επώδυνες πράξεις σε πρόωρα της ΜΕΝΝ. Η αναλγητική επίδραση προστίθεται στα αποδεδειγμένα οφέλη του ΜΓ για τα πρόωρα, όπως η μείωση του κινδύνου για όψιμη σήψη, ΝΕΚ, ROP, νοσηλεία τον 1^ο χρόνο ζωής, μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αντίσταση σε λεπτίνη και ινσουλίνη στην εφηβεία και ευμενέστερη νευροανάπτυξη (Underwood, 2013).

7.5. συμπεράσματα και προτάσεις

Συμπερασματικά

1. Η πρόληψη ή ελαχιστοποίηση του πόνου, που θεωρείται το 5^ο ζωτικό σημείο, αποτελεί αναγκαιότητα και είναι βασικός σκοπός κατά τη λειτουργία της Μ.Ε.Ν.Ν. Ο σκοπός αυτός υποστηρίζεται, όταν σε κάθε Μ.Ε.Ν.Ν υπάρχουν γραπτές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του πόνου με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα. Το πλάνο είναι απαραίτητο να περιλαμβάνει την προσεκτική χρήση επεμβατικών πράξεων, την καθημερινή αξιολόγηση του πόνου και τη σταδιακή χρήση μη φαρμακευτικών και φαρμακευτικών θεραπειών.

2. Παρά τις σημαντικές προκλήσεις στην αξιολόγηση του πόνου στον πληθυσμό των νεογνών, υπάρχουν έγκυρα, αξιόπιστα εργαλεία για την αξιολόγηση του πόνου. Αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται με συνέπεια πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τις επεμβατικές πράξεις, προκειμένου να καταγράφεται η αποτελεσματικότητά τους. Η επιλογή του κατάλληλου εργαλείου είναι σημαντική. Οι περιορισμοί των εργαλείων αξιολόγησης δεν πρέπει να αποθαρρύνουν, αλλά αντιθέτως να ενθαρρύνουν κλινικούς και ερευνητές, ώστε να έχουν επίγνωση των μικροδιαφορών που υπεισέρχονται στην αξιολόγηση. Η ανάγκη για πρόληψη και αντιμετώπιση του πόνου είναι συνεχής καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας.

3. Η αποτελεσματικότητα μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, όπως ο θηλασμός, η χορήγηση μητρικού γάλατος ή διαλύματος γλυκόζης έχει αποδειχθεί ωφέλιμη στη μείωση της βαθμολογίας των κλίμακων πόνου σε ήπιες ή μετρίως επώδυνες διαδικασίες.

4. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι η από του στόματος χορήγηση γλυκού διαλύματος γλυκόζης ή σουκρόζης μπορεί να είναι αποτελεσματική σε νεογνά που υφίστανται επεμβατικές πράξεις, αν και η ασφάλεια καθώς και οι απώτερες επιπτώσεις της επανειλημμένης χορήγησης είναι θέμα προς διερεύνηση ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά.

5. Σύμφωνα με τη μελέτη μας το μητρικό γάλα είναι ασφαλές και αποτελεσματικό μέσο στο πλαίσιο της πρόληψης του πόνου στα πρόωρα νεογνά. Αποδείχθηκε ανώτερο από το διάλυμα γλυκόζης 10% ως προληπτικό μέσο στην αντιμετώπιση του πόνου. Χρήσιμο είναι να προσδιορισθεί η καταλληλότερη δόση του μητρικού γάλατος που αμβλύνει την αντίδραση σε επώδυνα ερεθίσματα.

6. Η αναλγητική επίδραση του μητρικού γάλατος σε περιορισμένο εύρος ηλικίας κύησης προώρων, ειδικά σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά καθώς και η σημασία της χορήγησης του, όχι μόνο πριν αλλά και κατά τη διάρκεια ή και μετά το τέλος της επεμβατικής πράξης, μπορεί να αποτελέσουν αντικείμενα μελέτης.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

7. Σημαντικό είναι να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης του μητρικού γάλατος ως αναλγητική παρέμβαση, καθώς και η επίδραση του μητρικού γάλατος σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.
8. Οι παιδίατροι και το προσωπικό της ΜΕΝΝ πρέπει να λαμβάνουν συνεχιζόμενη εκπαίδευση σχετικά με την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση του πόνου.
9. Η μελέτη μας συμβάλλει στην ανάδειξη του ΜΓ ως αποτελεσματικού αναλγητικού μέσου κατά τη νοσηλεία των πρόωρων νεογνών στη ΜΕΝΝ. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για τη αξιολόγηση της αναλγητικής επίδρασης του ΜΓ μετά από επώδυνο ερέθισμα σε πρόωρα νεογνά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Βιβλία

- Als, H. (1999). Reading the premature infant. In: Goldson, E., editor. Nurturing the Premature Infant: Developmental Interventions in the Neonatal Intensive Care Nursery. New York, NY: Oxford University Press, pp.18-85.
- Anand, K.J. (1993). The applied physiology of pain. In: Anand, K., McGrath, P., editors. Pain in Neonates. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science. pp.39-66.
- Basbaum, A., Jessell, T. Pain. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (2012). editors. Principles of Neural Science. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional. pp.530-55.
- Craig, K., Prkachin, K., Grunau, R.V. (1992) The facial expression of pain. In: Turk, D., editor. Handbook of Pain Assessment. New York, NY: Guilford Press.
- Fitzgerald, M. (1991). The development of descending brainstem control of spinal cord sensory processing. In: Hanson, M., editor. Foetal and Neonatal Brainstem: Development and Clinical Issues Cambridge, England: Cambridge University Press, p. 127-36
- Fitzgerald, M. (1993) Development of pain pathways and mechanisms. In: Anand, K.J., McGrath, P.I., editors. Pain in Neonates. New York, NY: Elsevier. pp. 19-37.
- Fitzgerald, M. (1999) Developmental neurobiology of pain. In: Wall, P.D., Melzack, R., editors. Textbook of Pain. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone. pp. 235-52.
- Fitzgerald, M. (2000). Development of the peripheral and spinal pain system. In: Anand, K.J., Stevens, B.J., McGrath, P.I., editors. Pain in Neonates. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. pp. 9-22.
- Gaffney, A., McGrath, P.J., Dick, B. (2000). Measuring pain in children: developmental and instrument issues. In Schechter, N.L., Berde, C.B., Yaster, M., eds. Pain in Infants, Children and Adolescents, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pp 128-41.
- Gilles, F., Shankle, W., Dooling, E. (1983). Myelinated tracts: Growth patterns. In: Gilles, F., Leviton, A., Dooling, E., editors. The Developing Human Brain: Growth and Epidemiologic Neuropathology. Boston: John Wright. pp. 117-83.
- Gliess, J., Stuttgen, G. (1970). Morphologic and functional development of the skin. In: Stave, U., editor. Physiology of the Perinatal Period: Functional and Biochemical Development in Mammals. New York: Appleton-Century-Crofts. pp. 889-906.

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Matrindale, W. The Extra Pharmacopoeia. 29th edn, London:Pharmaceutical press; 1989: 1275.
- McGrath, P. (1989). Pain in Children. New York, NY: Guilford Press.
- Obrecht, J., & Andreoni, V.A. (2011). Pain Management. In N. L. Potts & B. L. Mandleco (Eds.), Pediatric nursing: Caring for children and their families (3rd ed., pp. 581–605). Clifton Park, NY: Delmar Learning.
- Pillai Riddell, R., Lisi, D., Campbell, L. (2013). Pain Assessment in Neonates. In: Gebhart, G.F., Schmidt, R.F. (eds) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Raja, S.N., Meyer, R.A., Ringkamp, M. (1999). Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall, P.D., Melzack, R., editors. Textbook of Pain. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone. pp. 11-58.
- Schulte, F., Gestation, wachstum und hirnentwicklung. (1968) In: Linneweh, F., editor. Fortschritte der Paedologie. Berlin: Springer-Verlag, p. 46-64.
- Spehlmann, R. (1981). EEG primer. New York: Elsevier/North-Holland.
- Taketomo, C.K., Hodding, J.H., Kraus, D.M. (2004) (eds). Pediatric dosage handbook. 11th edn. LexiComp: Hudson, Ohio.
- Terman, G.W., Bonica, J.J. (2001). Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser, J., Butler, S., Chapman, C., Turk, D., editors. Bonica’s Management of Pain. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. p. 73-152.
- Walden, M., Gibbins, S. (2008). Pain assessment and management: Guideline for practice, 2nd edition. National Association of Neonatal Nurses, Glenview, IL., pp 1-29.

Άρθρα

- Aarnoudse-Moens, C.S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J.B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 124(2), 717–728.
- Abdulkader, H.M., Freer, Y., Garry, E.M., Fleetwood-Walker S.M., & McIntosh, N. (2008). Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early human development*, 84(6), 351–355.
- Abernethy, L.J., Cooke, R.W., & Foulder-Hughes, L. (2004). Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatric research*, 55(5), 884–893.
- Aguilar Cordero, M.J., Mur Villar, N., García García, I., Rodríguez López, M.A., & Rizo Baeza, M.M. (2014). Oral glucose and breast milk as a strategy for pain reduction during the heel lance procedure in newborns. *Nutricion hospitalaria*, 30(5), 1071–1076.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Allegaert, K., & Naulaers, G. (2010). Haemodynamics of intravenous paracetamol in neonates. *European journal of clinical pharmacology*, 66(9), 855–858.
- Allegaert, K., Palmer, G. M., & Anderson, B.J. (2011). The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Archives of disease in childhood*, 96(6), 575–580.
- Allin, M., Matsumoto, H., Santhouse, A.M., Nosarti, C., AlAsady, M.H., Stewart, A.L., Rifkin, L., & Murray, R.M. (2001). Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain: a journal of neurology*, 124(Pt 1), 60–66.
- American Academy of Pediatrics, Task Force on Circumcision (1999). Circumcision policy statement. *Pediatrics*, 103(3):686–693
- 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 stress in the neonate. *Pediatrics*, 105(2), 454–461.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton, D.G., Barrington, K.J., & Wallman, C. (2006). Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*, 118(5), 2231–2241.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine (2016). Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*, 137(2): e20154271
- Anand, K.J., Brown, M.J., Causon, R.C., Christofides, N.D., Bloom, S.R., & Aynsley-Green, A. (1985). Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *Journal of pediatric surgery*, 20(1), 41–48.
- Anand, K.J., & Hickey, P.R. (1987). Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England journal of medicine*, 317(21), 1321–1329.
- Anand, K.J., Sippell, W.G., & Aynsley-Green, A. (1987). Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet (London, England)*, 1(8524), 62–66
- Anand, K.J., Hansen, D.D., & Hickey, P.R. (1990). Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 73(4), 661–670.
- Anand, K.J.S, Craig, K.D. (1996). New perspectives on the definition of pain. *Pain*, 67(1), 3–6.
- Anand, K.J. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biology of the neonate*, 73(1), 1–9.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Anand, K.J.S., Ronaghi, C., Walden, M., Churchill, J. (1999). Consciousness, behavior, and clinical impact of the definition of pain. *Pain Forum*, 8: 64–73.
- Anand, K.J., Coskun, V., Thriyakraman, K.V., Nemeroff, C.B., & Plotsky, P.M. (1999). Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiology & behavior*, 66(4), 627–637.
- Anand, K.J., Barton, B.A., McIntosh, N., Lagercrantz, H., Pelausa, E., Young, T.E., & Vasa, R. (1999). Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 153(4), 331–338.
- Anand, K.J., & International Evidence-Based Group for Neonatal Pain (2001). Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 155(2), 173–180.
- Anand, K.J., Hall, R.W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L.L., Young, T.E., Boyle, E. M., Carbajal, R., Bhutani, V.K., Moore, M.B., Kronsberg, S.S., Barton, B.A., & NEOPAIN Trial Investigators Group (2004). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet (London, England)*, 363(9422), 1673–1682.
- Anand, K.J. (2007). Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 27 Suppl 1, S4–S11.
- Anand, K.J., Garg, S., Rovnaghi, C.R., Narsinghani, U., Bhutta, A.T., & Hall, R.W. (2007). Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatric research*, 62(3), 283–290.
- Anand, K., Eriksson, M., Boyle, E.M., Avila-Alvarez, A., Andersen, R.D., Sarafidis, K., Polkki, T., Matos, C., Lago, P., Papadouri, T., Attard-Montalto, S., Ilmoja, M.L., Simons, S., Tameliene, R., van Overmeire, B., Berger, A., Dobrzanska, A., Schroth, M., Bergqvist, L., Courtois, E., ... EUROPAIN survey working group of the NeoOpioid Consortium (2017). Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta paediatrica*, 106(8), 1248–1259.
- Anand, K. (2017). Defining pain in newborns: need for a uniform taxonomy? *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(9), 1438–1444.
- Andreae, M.H., & Andreae, D.A. (2013). Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 111(5), 711–720.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Anseloni, V.C., Weng, H.R., Terayama, R., Letizia, D., Davis, B.J., Ren, K., Dubner, R., & Ennis, M. (2002). Age-dependency of analgesia elicited by intraoral sucrose in acute and persistent pain models. *Pain*, 97(1-2), 93–103.
- Appelhans, B.M., & Luecken, L.J. (2008). Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological psychology*, 77(2), 174–182.
- Asmerom, Y., Slater, L., Boskovic, D. S., Bahjri, K., Holden, M. S., Phillips, R., Deming, D., Ashwal, S., Fayard, E., & Angeles, D.M. (2013). Oral sucrose for heel lance increases adenosine triphosphate use and oxidative stress in preterm neonates. *The Journal of pediatrics*, 163(1), 29–35. e1.
- Axelin, A., Salanterä, S., & Lehtonen, L. (2006). 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early human development*, 82(4), 241–247.
- Axelin, A., Salanterä, S., Kirjavainen, J., & Lehtonen, L. (2009). Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *The Clinical journal of pain*, 25(2), 138–145.
- Back, S.A., Gan, X., Li, Y., Rosenberg, P.A., & Volpe, J.J. (1998). Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(16), 6241–6253.
- Badiee, Z., Asghari, M., & Mohammadzadeh, M. (2013). The calming effect of maternal breast milk odor on premature infants. *Pediatrics and neonatology*, 54(5), 322–325.
- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. (1999). Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain*. Dec;15(4):297-303.
- Banga, S., Datta, V., Rehan, H.S., & Bhakhri, B.K. (2016). Effect of Sucrose Analgesia, for Repeated Painful Procedures, on Short-term Neurobehavioral Outcome of Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Journal of tropical pediatrics*, 62(2), 101–106.
- Barr, R.G. (1992). “Is this infant in pain?”: caveats from the clinical setting. *J Pain*, 1:187–90.
- Barrett, T., Kent, S., & Voudouris, N. (2000). Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life sciences*, 66(6), 467–476.
- Bartocci, M., Bergqvist, L.L., Lagercrantz, H., & Anand, K.J. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*, 122(1-2), 109–117.
- Beggs, S., Torsney, C., Drew, L.J., & Fitzgerald, M. (2002). The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. *The European journal of neuroscience*, 16(7), 1249–1258.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Bellieni, C.V., Buonocore, G., Nenci, A., Franci, N., Cordelli, D.M., & Bagnoli, F. (2001). Sensorial saturation: an effective analgesic tool for heel-prick in preterm infants: a prospective randomized trial. *Biology of the neonate*, 80(1), 15–18.
- Bellieni, C.V., Tei, M., Coccina, F., & Buonocore, G. (2012). Sensorial saturation for infants' pain. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25 Suppl 1, 79–81.
- Bellieni, C.V., & Johnston, C.C. (2016). Analgesia, nil or placebo to babies, in trials that test new analgesic treatments for procedural pain. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 105(2), 129–136.
- Bellù, R., de Waal, K.A., & Zanini, R. (2008). Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008(1), CD004212.
- Bellù, R., de Waal, K., & Zanini, R. (2010). Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 95(4), F241–F251.
- Bembich, S., Davanzo, R., Brovedani, P., Clarici, A., Massaccesi, S., & Demarini, S. (2013). Functional neuroimaging of breastfeeding analgesia by multichannel near-infrared spectroscopy. *Neonatology*, 104(4), 255–259.
- Ben-Ari, Y., Khalilov, I., Kahle, K.T., & Cherubini, E. (2012). The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 18(5), 467–486.
- Benoit, B., Martin-Misener, R., Newman, A., Latimer, M., & Campbell-Yeo, M. (2017). Neurophysiological assessment of acute pain in infants: a scoping review of research methods. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(7), 1053–1066.
- Bhutta, A. T., Rovnaghi, C., Simpson, P.M., Gossett, J.M., Scalzo, F.M., & Anand, K.J. (2001). Interactions of inflammatory pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects. *Physiology & behavior*, 73(1-2), 51–58.
- Bicknell, H.R., Jr, & Beal, J.A. (1984). Axonal and dendritic development of substantia gelatinosa neurons in the lumbosacral spinal cord of the rat. *The Journal of comparative neurology*, 226(4), 508–522.
- Biran, V., Gourrier, E., Cimerman, P., Walter-Nicolet, E., Mitanchez, D., & Carbajal, R. (2011). Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. *Pediatrics*, 128(1), e63–e70.
- Blankenship, A.G., & Feller, M.B. (2010). Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(1), 18–29.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Blass, E., Fitzgerald, E., & Kehoe, P. (1987). Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 26(3), 483–489.
- Blass, E.M., & Fitzgerald, E. (1988). Milk-induced analgesia and comforting in 10-day-old rats: opioid mediation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 29(1), 9–13.
- Blass, E., & Smith, B. (1992). Differential Effects of Sucrose, Fructose, Glucose, and Lactose on Crying in 1- to 3-Day-Old Human Infants: Qualitative and Quantitative Considerations. *Developmental Psychology*, 28, 804-810.
- Blass, E.M., & Shide, D.J. (1993). Endogenous cholecystokinin reduces vocalization in isolated 10-day-old rats. *Behavioral neuroscience*, 107(3), 488–492.
- Blass, E.M., & Ciaramitaro, V. (1994). A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(1), 1–81.
- Blass, E.M., & Shide, D.J. (1994). Some comparisons among the calming and pain-relieving effects of sucrose, glucose, fructose and lactose in infant rats. *Chemical senses*, 19(3), 239–249.
- Blass, E.M., Shide, D.J., Zaw-Mon, C., & Sorrentino, J. (1995). Mother as shield: differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats--evidence for nonopioid mediation. *Behavioral neuroscience*, 109(2), 342–353.
- Blass, E.M., & Blom, J. (1996). beta-Casomorphin causes hypoalgesia in 10-day-old rats: evidence for central mediation. *Pediatric research*, 39(2), 199–203.
- Blass E.M. (1997). Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics*, 99(6), 825–829.
- Blass, E.M., & Watt, L.B. (1999). Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain*, 83(3), 611–623.
- Boyer, K., Johnston, C., Walker, C.D., Filion, F., & Sherrard, A. (2004). Does sucrose analgesia promote physiologic stability in preterm neonates? *Biology of the neonate*, 85(1), 26–31.
- Brahnam, Sheryl & Chuang, Chao-Fa & Sexton, Randall & Shih, Frank. (2007). Machine assessment of neonatal facial expressions of acute pain. *Decision Support Systems*, 43. 1242-1254. 10.1016/j.dss.2006.02.004.
- Brummelte, S., Grunau, R.E., Chau, V., Poskitt, K.J., Brant, R., Vinall, J., Gover, A., Synnes, A.R., & Miller, S.P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of neurology*, 71(3), 385–396.
- Buchheit, T., Van de Ven, T., & Shaw, A. (2012). Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 13(11), 1474–1490.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Bueno, M., Stevens, B., de Camargo, P.P., Toma, E., Krebs, V.L., & Kimura, A.F. (2012). Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. *Pediatrics*, 129(4), 664–670.
- Bueno, M., Yamada, J., Harrison, D., Khan, S., Ohlsson, A., Adams-Webber, T., Beyene, J., & Stevens, B. (2013). A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain research & management*, 18(3), 153–161.
- Barker, D.P., & Rutter, N. (1995). Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 72(1), F47–F48.
- Burke, N.N., Finn, D.P., McGuire, B.E., & Roche, M. (2017). Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *Journal of neuroscience research*, 95(6), 1257–1270.
- Burnett, A.C., Cheong, J., & Doyle, L.W. (2018). Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clinics in perinatology*, 45(3), 485–500.
- Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A., Press J. (2003). Pain Sensitivity in Prematurely Born Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(11):1079–1082.
- Butkevich, I.P., Mikhailenko, V.A., Vershinina, E.A., Aloisi, A.M., & Barr, G.A. (2017). Long-Term Effects of Chronic Buspirone during Adolescence Reduce the Adverse Influences of Neonatal Inflammatory Pain and Stress on Adaptive Behavior in Adult Male Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 11.
- Buyuktiryaki, M., Uras, N., Okur, N., Oncel, M.Y., Simsek, G.K., Isik, S.O. & Oguz, S.S. (2018). Evaluation of prolonged pain in preterm infants with pneumothorax using heart rate variability analysis and EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, neonatal pain and discomfort scale) scores. *Korean journal of pediatrics*, 61(10), 322–326.
- Calvo, M., Dawes, J.M., & Bennett, D.L. (2012). The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *The Lancet. Neurology*, 11(7), 629–642.
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., Saizou, C., Lapillonne, A., Granier, M., Durand, P., Lenclen, R., Coursol, A., Hubert, P., de Saint Blanquat, L., Boëlle, P.Y., Annequin, D., Cimerman, P., Anand, K.J., & Bréart, G. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*, 300(1), 60–70.
- Ceelie, I., de Wildt, S.N., van Dijk, M., van den Berg, M.M., van den Bosch, G.E., Duivenvoorden, H.J., de Leeuw, T.G., Mathôt, R., Knibbe, C.A., & Tibboel, D. (2013). Effect of

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149–154.

Chau, C., Ranger, M., Bichin, M., Park, M., Amaral, R., Chakravarty, M., Poskitt, K., Synnes, A.R., Miller, S.P., & Grunau, R.E. (2019). Hippocampus, Amygdala, and Thalamus Volumes in Very Preterm Children at 8 Years: Neonatal Pain and Genetic Variation. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 51.

Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D.N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., & Gülmezoglu, A.M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e37–e46.

Chik, Y.M., Ip, W.Y., & Choi, K.C. (2017). The Effect of Upper Limb Massage on Infants' Venipuncture Pain. *Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 18(1), 50–57.

Chiu, I.M., Heesters, B.A., Ghasemlou, N., Von Hehn, C.A., Zhao, F., Tran, J., Wainger, B., Strominger, A., Muralidharan, S., Horswill, A.R., Bubeck Wardenburg, J., Hwang, S.W., Carroll, M.C., & Woolf, C.J. (2013). Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, 501(7465), 52–57.

Chrousos, G.P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(7), 374–381.

Cignacco, E., Hamers, J.P., Stoffel, L., van Lingen, R.A., Gessler, P., McDougall, J., & Nelle, M. (2007). The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature reviews. *European journal of pain (London, England)*, 11(2), 139–152.

Codipietro, L., Ceccarelli, M., & Ponzzone, A. (2008). Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 122(3), e716–e721.

Collados-Gómez, L., Ferrera-Camacho, P., Fernandez-Serrano, E., Camacho-Vicente, V., Flores-Herrero, C., García-Pozo, A.M., & Jiménez-García, R. (2018). Randomised crossover trial showed that using breast milk or sucrose provided the same analgesic effect in preterm infants of at least 28 weeks. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 107(3), 436–441.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Cong, X., Ludington-Hoe, S.M., & Walsh, S. (2011). Randomized crossover trial of kangaroo care to reduce biobehavioral pain responses in preterm infants: a pilot study. *Biological research for nursing*, 13(2), 204–216.
- Cong, X., Cusson, R.M., Walsh, S., Hussain, N., Ludington-Hoe, S.M., & Zhang, D. (2012). Effects of skin-to-skin contact on autonomic pain responses in preterm infants. *The journal of pain*, 13(7), 636–645.
- Coplan, J.D., Andrews, M.W., Rosenblum, L.A., Owens, M.J., Friedman, S., Gorman, J.M., & Nemeroff, C.B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(4), 1619–1623.
- Craig, K.D., Whitfield, M.F., Grunau, R., Linton, J., & Hadjistavropoulos, H.D. (1993). Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*, 52(3), 287–299.
- Cremillieux, C., Makhlouf, A., Pichot, V., Trombert, B., & Patural, H. (2018). Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *European journal of pain (London, England)*, 22(6), 1071–1079.
- Cruz, M.D., Fernandes, A.M., & Oliveira, C.R. (2016). Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European journal of pain (London, England)*, 20(4), 489–498. <https://doi.org/10.1002/ejp.757>
- Cui, J.G., Meyerson, B.A., & Linderoth, B. (1999). Opposite effects of spinal cord stimulation in different phases of carrageenan-induced hyperalgesia. *European journal of pain (London, England)*, 3(4), 365–374.
- de Freitas, R.L., Kübler, J.M., Elias-Filho, D.H., & Coimbra, N.C. (2012). Antinociception induced by acute oral administration of sweet substance in young and adult rodents: the role of endogenous opioid peptides chemical mediators and μ (1)-opioid receptors. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 101(2), 265–270.
- de Graaf, J., van Lingen, R.A., Valkenburg, A.J., Weisglas-Kuperus, N., Jebbink, L.G., Wijnberg-Williams, B., Anand, K., Tibboel, D., & van Dijk, M. (2013). Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain*, 154(3), 449–458.
- de Graaf-Peters, V.B., & Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early human development*, 82(4), 257–266.
- de Oliveira, M.V., de Jesus, J.A., & Tristao, R.M. (2012). Psychophysical parameters of a multidimensional pain scale in newborns. *Physiological measurement*, 33(1), 39–49.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Debillon, T., Zupan, V., Ravault, N., Magny, J.F., & Dehan, M. (2001). Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 85(1), F36–F41.
- Denk, F., McMahon, S.B., & Tracey, I. (2014). Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nature neuroscience*, 17(2), 192–200.
- Doesburg, S.M., Chau, C.M., Cheung, T., Moiseev, A., Ribary, U., Herdman, A.T., Miller, S.P., Cepeda, I.L., Synnes, A., & Grunau, R.E. (2013). Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*, 154(10), 1946–1952.
- Dogrul, A., Seyrek, M., Akgul, E.O., Cayci, T., Kahraman, S., & Bolay, H. (2012). Systemic paracetamol-induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT₇ receptors. *European journal of pharmacology*, 677(1-3), 93–101.
- Duerden, E.G., Grunau, R.E., Guo, T., Foong, J., Pearson, A., Au-Young, S., Lavoie, R., Chakravarty, M.M., Chau, V., Synnes, A., & Miller, S.P. (2018). Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(4), 878–886.
- Duhn, L.J., & Medves, J.M. (2004). A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 4(3), 126–140.
- Dührsen, L., Simons, S.H., Dzierko, M., Genz, K., Bendix, I., Boos, V., Siffringer, M., Tibboel, D., & Felderhoff-Mueser, U. (2013). Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain. *Neonatology*, 103(1), 35–43.
- Durrmeyer, X., Vutskits, L., Anand, K.J., & Rimensberger, P.C. (2010). Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatric research*, 67(2), 117–127.
- Efendi, D., Rustina, Y., & Gayatri, D. (2018). Pacifier and swaddling effective in impeding premature infant's pain score and heart rate. *Enfermeria clinica*, 28 Suppl 1, 46–50.
- Engström Ruud, L., Wilhelms, D.B., Eskilsson, A., Vasilache, A.M., Elander, L., Engblom, D., & Blomqvist, A. (2013). Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology*, 71, 124–129.
- Erkut, Z., & Yildiz, S. (2017). The Effect of Swaddling on Pain, Vital Signs, and Crying Duration during Heel Lance in Newborns. *Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 18(5), 328–336.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Esfahani, M.S., Sheykhi, S., Abdeyazdan, Z., Jodakee, M., & Boroumandfar, K. (2013). A comparative study on vaccination pain in the methods of massage therapy and mothers' breastfeeding during injection of infants referring to Navabsafavi Health Care Center in Isfahan. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 18(6), 494–498.
- Fabrizi, L., Slater, R., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Olhede, S., & Fitzgerald, M. (2011). A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current biology: CB*, 21(18), 1552–1558.
- Feldman, D.E., & Knudsen, E.I. (1998). Experience-dependent plasticity and the maturation of glutamatergic synapses. *Neuron*, 20(6), 1067–1071.
- Fernandez, Mercedes & Blass, Elliott & Hernandez-Reif, Maria & Field, Tiffany & Diego, Miguel & Sanders, Chris. (2003). Sucrose Attenuates a Negative Electroencephalographic Response to an Aversive Stimulus for Newborns. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 24. 261-6.
- Field, T., Diego, M., & Hernandez-Reif, M. (2010). Preterm infant massage therapy research: a review. *Infant behavior & development*, 33(2), 115–124.
- Fitzgerald, M., Millard, C., & McIntosh, N. (1989). Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*, 39(1), 31–36.
- Fitzgerald, M. (1991). Development of pain mechanisms. *British medical bulletin*, 47(3), 667–675.
- Fitzgerald, M., & Jennings, E. (1999). The postnatal development of spinal sensory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 7719–7722.
- Fitzgerald, M. (2005). The development of nociceptive circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(7), 507–520.
- Fitzgerald, M. (2009). When is an analgesic not an analgesic? *Pain*, 144(1-2), 9.
- Fitzgerald, M. (2015). What do we really know about newborn infant pain? *Experimental physiology*, 100(12), 1451–1457.
- Flint, A.C., Maisch, U.S., Weishaupt, J.H., Kriegstein, A.R., & Monyer, H. (1997). NR2A subunit expression shortens NMDA receptor synaptic currents in developing neocortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(7), 2469–2476.
- Foddy, B., & Savulescu, J. (2010). A Liberal Account of Addiction. *Philosophy, psychiatry, & psychology: PPP*, 17(1), 1–22.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Foster, J.P., Taylor, C., Bredemeyer, S.L. (2013). Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1):CD010331. DOI: 10.1002/14651858.CD010331
- Foster, J.P., Taylor, C., & Spence, K. (2017). Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD010331.
- Franck, L.S., & Bruce, E. (2009). Putting pain assessment into practice: why is it so painful? *Pain research & management*, 14(1), 13–20.
- Frazier, C.R., Mason, P., Zhuang, X., & Beeler, J.A. (2008). Sucrose exposure in early life alters adult motivation and weight gain. *PloS one*, 3(9), e3221.
- Ghosh, A., Antonini, A., McConnell, S.K., & Shatz, C.J. (1990). Requirement for subplate neurons in the formation of thalamocortical connections. *Nature*, 347(6289), 179–181.
- Gibbins, S., & Stevens, B. (2003). The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 3(5), 241–249.
- Gjerstad, A.C., Wagner, K., Henrichsen, T., & Storm, H. (2008). Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics*, 122(4), e848–e853.
- Golianu, B., Krane, E., Seybold, J., Almgren, C., & Anand, K.J. (2007). Non-pharmacological techniques for pain management in neonates. *Seminars in perinatology*, 31(5), 318–322.
- Goswami, G., Upadhyay, A., Gupta, N.K., Chaudhry, R., Chawla, D., & Sreenivas, V. (2013). Comparison of analgesic effect of direct breastfeeding, oral 25% dextrose solution and placebo during 1st DPT vaccination in healthy term infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Indian pediatrics*, 50(7), 649–653.
- Gradin, M. (2005). Effect of oral glucose on the heart rate of healthy newborns. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 94(3), 324–328.
- Gradin, M., & Schollin, J. (2005). The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics*, 115(4), 1004–1007.
- Granmo, M., Petersson, P., & Schouenborg, J. (2008). Action-based body maps in the spinal cord emerge from a transitory floating organization. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(21), 5494–5503.
- Greer, F.R. (2007). Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 45 Suppl 3: S147-51. DOI: 10.1097/01.mpg.0000302961.01170.29.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Grunau, R., & Craig, K.D. (1987). Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 28(3), 395–410.
- Grunau, R., Johnston, C.C., & Craig, K.D. (1990). Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain*, 42(3), 295–305.
- Grunau, R.V., Whitfield, M.F., Petrie, J.H. (1991). Pain sensitivity in toddlers of birth-weight < 1000 grams compared with heavier preterm and full birth weight toddlers. *Pediatr Res*. 29:256A.
- Grunau, R.E., Haley, D.W., Whitfield, M.F., Weinberg, J., Yu, W., & Thiessen, P. (2007). Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *The Journal of pediatrics*, 150(2), 151–156.
- Grunau, R., Whitfield, M.F., & Petrie, J.H. (1994). Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain*, 58(3), 341–346.
- Grunau, R., Whitfield, M.F., Petrie, J.H., & Fryer, L.E. (1994). Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain*, 56(3), 353–359.
- Grunau, R.E., Oberlander, T., Holsti, L., & Whitfield, M.F. (1998). Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*, 76(3), 277–286.
- Grunau, R.E., Whitfield, M.F., & Petrie, J. (1998). Children's judgements about pain at age 8-10 years: do extremely low birthweight (< or = 1000 g) children differ from full birth-weight peers? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 39(4), 587–594
- Grunau, R.E., Weinberg, J., & Whitfield, M.F. (2004). Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*, 114(1), e77–e84.
- Grunau, R.E., Holsti, L., Haley, D.W., Oberlander, T., Weinberg, J., Solimano, A., Whitfield, M.F., Fitzgerald, C., & Yu, W. (2005). Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*, 113(3), 293–300.
- Grunau, R.E., Whitfield, M.F., Petrie-Thomas, J., Synnes, A.R., Cepeda, I.L., Keidar, A., Rogers, M., Mackay, M., Hubber-Richard, P., & Johannesen, D. (2009). Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*, 143(1-2), 138–146.
- Grunau, R.E. (2013). Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides medical journal*, 4(4), e0025.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Gunnar, M.R., Fisch, R.O., & Malone, S. (1984). The effects of a pacifying stimulus on behavioral and adrenocortical responses to circumcision in the newborn. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23(1), 34–38.
- Gunnar, M.R., Connors, J., Isensee, J., & Wall, L. (1988). Adrenocortical activity and behavioral distress in human newborns. *Developmental psychobiology*, 21(4), 297–310.
- Gwak, Y.S., Kang, J., Unabia, G.C., & Hulsebosch, C.E. (2012). Spatial and temporal activation of spinal glial cells: role of gliopathy in central neuropathic pain following spinal cord injury in rats. *Experimental neurology*, 234(2), 362–372.
- Hajnal, A., & Norgren, R. (2002). Repeated access to sucrose augments dopamine turnover in the nucleus accumbens. *Neuroreport*, 13(17), 2213–2216.
- Hall, R.W., Anand, K.J.S. (2005). Short- and long-term impact of neonatal pain and stress. *Neoreviews*. 6: e69–75. doi: 10.1542/neo.6-2-e69
- Hall, R.W., Richard & Anand K.J.S. (2005). Physiology of Pain and Stress in the Newborn. *Neoreviews*. 6. 10.1542/neo.6-2-e61.
- Hall, R.W., & Anand, K.J. (2014). Pain management in newborns. *Clinics in perinatology*, 41(4), 895–924.
- Hammer, P., Banck, M.S., Amberg, R., Wang, C., Petznick, G., Luo, S., Khrebtukova, I., Schroth, G.P., Beyerlein, P., & Beutler, A.S. (2010). mRNA-seq with agnostic splice site discovery for nervous system transcriptomics tested in chronic pain. *Genome research*, 20(6), 847–860.
- Harrison, D., Bueno, M., Yamada, J., Adams-Webber, T., & Stevens, B. (2010). Analgesic effects of sweet-tasting solutions for infants: current state of equipoise. *Pediatrics*, 126(5), 894–902.
- Harrison, D., Beggs, S., & Stevens, B. (2012). Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*, 130(5), 918–925.
- Harrison, D., Larocque, C., Bueno, M., Stokes, Y., Turner, L., Hutton, B., & Stevens, B. (2017). Sweet Solutions to Reduce Procedural Pain in Neonates: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 139(1), e20160955.
- Hartley, C., Duff, E.P., Green, G., Mellado, G.S., Worley, A., Rogers, R., & Slater, R. (2017). Nociceptive brain activity as a measure of analgesic efficacy in infants. *Science translational medicine*, 9(388), eaah6122.
- Hartling, L., Shaik, M.S., Tjosvold, L., Leicht, R., Liang, Y., & Kumar, M. (2009). Music for medical indications in the neonatal period: a systematic review of randomised controlled trials. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 94(5), F349–F354.
- Hatfield, L.A. (2014). Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surgical neurology international*, 5(Suppl 13), S479–S489.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Hatfield, L.A., & Ely, E.A. (2015). Measurement of acute pain in infants: a review of behavioral and physiological variables. *Biological research for nursing*, 17(1), 100–111.
- Hebb, A.L., Poulin, J.F., Roach, S.P., Zacharko, R.M., & Drolet, G. (2005). Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29(8), 1225–1238.
- Heim, C., & Nemeroff, C.B. (2002). Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 7(2), 147–159.
- Heine, W.E. (1999). The significance of tryptophan in infant nutrition. *Advances in experimental medicine and biology*, 467, 705–710.
- Henderson, Y.O., Victoria, N.C., Inoue, K., Murphy, A.Z., & Parent, M.B. (2015). Early life inflammatory pain induces long-lasting deficits in hippocampal-dependent spatial memory in male and female rats. *Neurobiology of learning and memory*, 118, 30–41.
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*, 125(3), 278–285.
- Ho, L.P., Ho, S.S., Leung, D.Y., So, W.K., & Chan, C.W. (2016). A feasibility and efficacy randomised controlled trial of swaddling for controlling procedural pain in preterm infants. *Journal of clinical nursing*, 25(3-4), 472–482.
- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain*, 150(2), 257–267.
- Holsti, L., Grunau, R.E., Oberlander, T.F., & Whitfield, M.F. (2005). Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. *Early human development*, 81(3), 293–302.
- Holsti, L., & Grunau, R.E. (2010). Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics*, 125(5), 1042–1047.
- Holsti, L., Oberlander, T.F., & Brant, R. (2011). Does breastfeeding reduce acute procedural pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit? A randomized clinical trial. *Pain*, 152(11), 2575–2581.
- Hsieh, K.H., Chen, S.J., Tsao, P.C., Wang, C.C., Huang, C.F., Lin, C.M., Chou, Y.L., Chen, W.Y., & Chan, I.C. (2018). The analgesic effect of non-pharmacological interventions to reduce procedural pain in preterm neonates. *Pediatrics and neonatology*, 59(1), 71–76.
- Huang, C.M., Tung, W.S., Kuo, L.L., & Ying-Ju, C. (2004). Comparison of pain responses of premature infants to the heelstick between containment and swaddling. *The journal of nursing research: JNR*, 12(1), 31–40.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Huang, Q.T., Gao, Y.F., Zhong, M., & Yu, Y.H. (2016). Preterm Birth and Subsequent Risk of Acute Childhood Leukemia: a Meta-Analysis of Observational Studies. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 39(3), 1229–1238.
- Hummel, P., Puchalski, M., Creech, S.D., & Weiss, M.G. (2008). Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 28(1), 55–60.
- Hunt, R.W., Hickey, L.M., Burnett, A.C., Anderson, P.J., Cheong, J., Doyle, L.W., & Victorian Infant Collaborative Study group (2018). Early surgery and neurodevelopmental outcomes of children born extremely preterm. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 103(3), F227–F232.
- Hussong, A.M., Jones, D.J., Stein, G.L., Baucom, D.H., & Boeding, S. (2011). An internalizing pathway to alcohol use and disorder. *Psychology of addictive behaviors: journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 25(3), 390–404.
- Ibáñez, L., Ong, K., Dunger, D.B., & de Zegher, F. (2006). Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(6), 2153–2158.
- Iturriaga, G.S., Unceta-Barrenechea, A.A., Zárata, K.S., Olaechea, I.Z., Núñez, A.R., Rivero, M.M. (2009). Efecto analgésico de la lactancia materna en la toma sanguínea del talón en el recién nacido [Analgesic effect of breastfeeding when taking blood by heel-prick in newborns]. *An Pediatr (Barc)*, 71(4):310-3. Spanish.
- Jaekel, J., Eryigit-Madzwamuse, S., & Wolke, D. (2016). Preterm Toddlers' Inhibitory Control Abilities Predict Attention Regulation and Academic Achievement at Age 8 Years. *The Journal of pediatrics*, 169, 87–92. e1.
- Jain, S., Kumar, P., & McMillan, D.D. (2006). Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *Journal of paediatrics and child health*, 42(9), 505–508.
- Jänig, W. (1995). The sympathetic nervous system in pain. *European journal of anaesthesiology, Supplement*, 10, 53–60.
- Jatana, S.K., Dalal, S.S., & Wilson, C.G. (2003). Analgesic Effect of Oral Glucose in Neonates. *Medical journal, Armed Forces India*, 59(2), 100–104.
- Jebreili, M., Neshat, H., Seyyedrasouli, A., Ghojzade, M., Hosseini, M.B., & Hamishehkar, H. (2015). Comparison of Breastmilk Odor and Vanilla Odor on Mitigating Premature Infants' Response to Pain During and After Venipuncture. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 10(7), 362–365.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

- Johnston, C.C., Stevens, B.J., & Horton, L. (1992). Changes in physiological responses to heelstick in premature infants. *Neonat Netw*, 11, 67.
- Johnston, C.C., Stevens, B.J., Yang, F., & Horton, L. (1995). Differential response to pain by very premature neonates. *Pain*, 61(3), 471–479.
- Johnston, C.C., & Stevens, B.J. (1996). Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics*, 98(5), 925–930.
- Johnston, C.C., Stremmler, R.L., Stevens, B.J., & Horton, L.J. (1997). Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*, 72(1-2), 193–199.
- Johnston, C.C., Stevens, B.J., Franck, L.S., Jack, A., Stremmler, R., & Platt, R. (1999). Factors explaining lack of response to heel stick in preterm newborns. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN*, 28(6), 587–594.
- Johnston, C.C., Filion, F., Snider, L., Majnemer, A., Limperopoulos, C., Walker, C.D., Veilleux, A., Pelausa, E., Cake, H., Stone, S., Sherrard, A., & Boyer, K. (2002). Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*, 110(3), 523–528.
- Johnston, C.C., Filion, F., Snider, L., Limperopoulos, C., Majnemer, A., Pelausa, E., Cake, H., Stone, S., Sherrard, A., & Boyer, K. (2007). How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics*, 119(1), 226.
- Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Fernandes, A., Inglis, D., Streiner, D., & Zee, R. (2014). Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD008435.
- Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Disher, T., Benoit, B., Fernandes, A., Streiner, D., Inglis, D., & Zee, R. (2017). Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD008435.
- Kapellou, O. (2011). Blood sampling in infants (reducing pain and morbidity). *BMJ clinical evidence*, 2011, 0313.
- Kassab, M.I., Roydhouse, J.K., Fowler, C., & Foureur, M. (2012). The effectiveness of glucose in reducing needle-related procedural pain in infants. *Journal of pediatric nursing*, 27(1), 3–17.
- Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 157(11), 1065–1070.
- Kaur, H., Negi, V., Sharma, M., & Mahajan, G. (2019). Study of pain response in neonates during venipuncture with a view to analyse utility of topical anaesthetic agent for alleviating pain. *Medical journal, Armed Forces India*, 75(2), 140–145.

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Kim, H., & Dionne, R.A. (2009). Individualized pain medicine. *Drug discovery today. Therapeutic strategies*, 6(3), 83–87.
- Kim, J.J., Foy, M.R., & Thompson, R.F. (1996). Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(10), 4750–4753.
- Kishi, R., Bongiovanni, R., de Nadai, T.R., Freitas, R.L., de Oliveira, R., Ferreira, C.M., & Coimbra, N.C. (2006). Dorsal raphe nucleus and locus coeruleus neural networks and the elaboration of the sweet-substance-induced antinociception. *Neuroscience letters*, 395(1), 12–17.
- Koga, K., Furue, H., Rashid, M.H., Takaki, A., Katafuchi, T., & Yoshimura, M. (2005). Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Molecular pain*, 1, 13.
- Krauss, B., & Green, S.M. (2006). Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet (London, England)*, 367(9512), 766–780.
- Krechel, S.W., & Bildner, J. (1995). CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric anaesthesia*, 5(1), 53–61.
- Kucukoglu, S., Kurt, S., & Aytakin, A. (2015). The effect of the facilitated tucking position in reducing vaccination-induced pain in newborns. *Italian journal of pediatrics*, 41, 61.
- Kumar, P., Denson, S.E., Mancuso, T.J., & Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine (2010). Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*, 125(3), 608–615.
- Lago, P., Garetti, E., Merazzi, D., Pieragostini, L., Ancora, G., Pirelli, A., Bellieni, C.V., & Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology (2009). Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 98(6), 932–939.
- Lago, P., Garetti, E., Bellieni, C.V., Merazzi, D., Savant Levet, P., Ancora, G., Pirelli, A., & Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology (2017). Systematic review of non-pharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(6), 864–870.
- Larsson, B.A., Tannfeldt, G., Lagercrantz, H., & Olsson, G. L. (1998). Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics*, 101(5), 882–886.
- Lawrence, J., Alcock, D., McGrath, P., Kay, J., MacMurray, S.B., & Dulberg, C. (1993). The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network: NN*, 12(6), 59–66.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Liaw, J.J., Yang, L., Ti, Y., Blackburn, S.T., Chang, Y.C., & Sun, L.W. (2010). Non-nutritive sucking relieves pain for preterm infants during heel stick procedures in Taiwan. *Journal of clinical nursing*, 19(19-20), 2741–2751.
- Liaw, J.J., Yang, L., Katherine Wang, K.W., Chen, C.M., Chang, Y.C., & Yin, T. (2012). Non-nutritive sucking and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled crossover trial. *International journal of nursing studies*, 49(3), 300–309.
- Lima, A.G., Santos, V.S., Nunes, M.S., Barreto, J.A., Ribeiro, C.J., Carvalho, J., & Ribeiro, M.C. (2017). Glucose solution is more effective in relieving pain in neonates than non-nutritive sucking: A randomized clinical trial. *European journal of pain (London, England)*, 21(1), 159–165.
- Linsell, L., Johnson, S., Wolke, D., O'Reilly, H., Morris, J.K., Kurinczuk, J.J., & Marlow, N. (2018). Cognitive trajectories from infancy to early adulthood following birth before 26 weeks of gestation: a prospective, population-based cohort study. *Archives of disease in childhood*, 103(4), 363–370.
- Littlejohn, C., Pang, D., Power, C., Macfarlane, G.J., & Jones, G.T. (2012). Is there an association between preterm birth or low birthweight and chronic widespread pain? Results from the 1958 Birth Cohort Study. *European journal of pain (London, England)*, 16(1), 134–139.
- Lotto, Camila & Linhares, Maria. (2018). Skin-to-Skin” Contact in Pain Prevention in Preterm Infants: Systematic Review of Literature. *Temas em Psicologia*. 26. 1715-1729. 10.9788/TP2018.4-01En.
- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 434–445.
- Maitre, N.L., Key, A.P., Chorna, O. D., Slaughter, J.C., Matusz, P.J., Wallace, M.T., & Murray, M.M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current biology: CB*, 27(7), 1048–1054.
- Mangat, A.K., Oei, J.L., Chen, K., Quah-Smith, I., & Schmölder, G.M. (2018). A Review of Non-Pharmacological Treatments for Pain Management in Newborn Infants. *Children (Basel, Switzerland)*, 5(10), 130.
- Marin-Padilla, M., & Marin-Padilla, T.M. (1982). Origin, prenatal development and structural organization of layer I of the human cerebral (motor) cortex. A Golgi study. *Anatomy and embryology*, 164(2), 161–206.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Maulidi, H., McNair, C., Seller, N., Kirsh, J., Bradley, T.J., Greenway, S.C., & Tomlinson, C. (2012). Arrhythmia associated with tetracaine in an extremely low birth weight premature infant. *Pediatrics*, 130(6), e1704–e1707.
- McCain, G.C., Ludington-Hoe, S.M., Swinth, J.Y., & Hadeed, A.J. (2005). Heart rate variability responses of a preterm infant to kangaroo care. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN*, 34(6), 689–694.
- McEwen, B.S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 1–7
- McGaugh, J.L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13508–13514.
- McGraw, M.B. (1941). Neural maturation as exemplified in the changing reactions of the infant to pin prick. *Child Development*, 12, 31–42.
- McIntosh, N., Van Veen, L., & Brameyer, H. (1993). The pain of heel prick and its measurement in preterm infants. *Pain*, 52(1), 71–74.
- McQuillen, P.S., & Ferriero, D.M. (2005). Perinatal subplate neuron injury: implications for cortical development and plasticity. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 15(3), 250–260.
- Meaney, M.J., Diorio, J., Francis, D., Widdowson, J., LaPlante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J.R., & Plotsky, P.M. (1996). Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Developmental neuroscience*, 18(1-2), 49–72.
- Melzack, R., & Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971–979.
- Melzack, R. (1982). Recent concepts of pain. *Journal of medicine*, 13(3), 147–160.
- Melzack, R. (1996). Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *Pain Forum* 5, 128-38
- Melzack, R., Wall, P.D. (1996). Pain mechanisms: A new theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Pain Forum* 5, 3-11.
- Miller, G.E., Chen, E., & Zhou, E.S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological bulletin*, 133(1), 25–45.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Nuseir, K.Q., Alzoubi, K.H., Alabwaini, J., Khabour, O.F., & Kassab, M.I. (2015). Sucrose-induced analgesia during early life modulates adulthood learning and memory formation. *Physiology & Behavior*, 145, 84–90.
- Nuseir, K.Q., Alzoubi, K.H., Alhusban, A., Bawaane, A., Al-Azzani, M., & Khabour, O. F. (2017). Sucrose and naltrexone prevent increased pain sensitivity and impaired long-term memory induced by repetitive neonatal noxious stimulation: Role of BDNF and β -endorphin. *Physiology & behavior*, 179, 213–219.
- Obeidat, H., Kahalaf, I., Callister, L.C., & Froelicher, E.S. (2009). Use of facilitated tucking for nonpharmacological pain management in preterm infants: a systematic review. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 23(4), 372–377.
- Oberlander, T., & Saul, J.P. (2002). Methodological considerations for the use of heart rate variability as a measure of pain reactivity in vulnerable infants. *Clinics in perinatology*, 29(3), 427–443.
- Ohlsson, A., & Shah, P.S. (2015). Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD011219.
- Ohlsson, A., Walia, R., & Shah, S.S. (2020). Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD003481.
- Olischar, M., Shoemark, H., Holton, T., Weninger, M., & Hunt, R.W. (2011). The influence of music on aEEG activity in neurologically healthy newborns ≥ 32 weeks' gestational age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 100(5), 670–675
- Olsen, A., Dennis, E. L., Evensen, K., Husby Hollund, I.M., Løhaugen, G., Thompson, P. M., Brubakk, A.M., Eikenes, L., & Håberg, A.K. (2018). Preterm birth leads to hyper-reactive cognitive control processing and poor white matter organization in adulthood. *NeuroImage*, 167, 419–428.
- Ors, R., Ozek, E., Baysoy, G., Cebeci, D., Bilgen, H., Türküner, M., & Başaran, M. (1999). Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *European journal of pediatrics*, 158(1), 63–66.
- Ou-Yang, M.C., Chen, I. L., Chen, C.C., Chung, M.Y., Chen, F.S., & Huang, H.C. (2013). Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 102(1), 15–21.
- Ozdogan, T., Akman, I., Cebeci, D., Bilgen, H., & Ozek, E. (2010). Comparison of two doses of breast milk and sucrose during neonatal heel prick. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 52(2), 175–179.

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Parry, S. (2008). Acute pain management in the neonate. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*; 9: 4, 147-151.
- Pearl, R.L., White, M.A., & Grilo, C.M. (2014). Weight bias internalization, depression, and self-reported health among overweight binge eating disorder patients. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(5), E142–E148.
- Perry, M., Tan, Z., Chen, J., Weidig, T., Xu, W., & Cong, X.S. (2018). Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Critical care nursing clinics of North America*, 30(4), 549–561.
- Peters, K. L. (1998). Neonatal stress reactivity and cortisol. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 11(4), 45–59.
- Peters, J., Schouw, R., Anand, K., van Dijk, M., Duivenvoorden, H.J., & Tibboel, D. (2005). Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain*, 114(3), 444–454.
- Pillai Riddell, R.R., Racine, N.M., Gennis, H.G., Turcotte, K., Uman, L.S., Horton, R.E., Ahola Kohut, S., Hillgrove Stuart, J., Stevens, B., & Lisi, D.M. (2015). Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(12), CD006275.
- Pinho-Ribeiro, F.A., Verri, W.A., Jr, & Chiu, I. M. (2017). Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in immunology*, 38(1), 5–19.
- Qu, Y., Vadivelu, S., Choi, L., Liu, S., Lu, A., Lewis, B., Girgis, R., Lee, C.S., Snider, B.J., Gottlieb, D.I., & McDonald, J.W. (2003). Neurons derived from embryonic stem (ES) cells resemble normal neurons in their vulnerability to excitotoxic death. *Experimental neurology*, 184(1), 326–336.
- Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G.M., Petetot, J.M., Xi, G., & de los Reyes, E. (1996). Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 55(3), 320–328.
- Raese L. (2011). Physiological measures of assessing infant pain: a literature review. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 20(21), 1370–1376.
- RAIHA, N., & HJELT, L. (1957). The correlation between the development of the hypothalamic portal system and the onset of neurosecretory activity in the human fetus and infant. *Acta paediatrica*, 46(6), 610–616.
- Ramenghi, L.A., Wood, C.M., Griffith, G.C., & Levene, M.I. (1996). Reduction of pain response in premature infants using intraoral sucrose. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 74(2), F126–F128.
- Ranger, M., Johnston, C.C., & Anand, K.J. (2007). Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Seminars in perinatology*, 31(5), 283–288.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Ranger, M., Chau, C.M., Garg, A., Woodward, T.S., Beg, M.F., Bjornson, B., Poskitt, K., Fitzpatrick, K., Synnes, A.R., Miller, S.P., & Grunau, R.E. (2013). Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PloS one*, 8(10), e76702.
- Ranger, M., & Grunau, R.E. (2014). Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain management*, 4(1), 57–67.
- Ranger, M., Synnes, A.R., Vinall, J., & Grunau, R.E. (2014). Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *European journal of pain (London, England)*, 18(6), 844–852.
- Ranger, M., Zwicker, J.G., Chau, C.M., Park, M.T., Chakravarthy, M.M., Poskitt, K., Miller, S.P., Bjornson, B.H., Tam, E.W., Chau, V., Synnes, A.R., & Grunau, R.E. (2015). Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very Preterm Children at School Age. *The Journal of pediatrics*, 167(2), 292–8. e1.
- Rattaz, C., Goubet, N., & Bullinger, A. (2005). The calming effect of a familiar odor on full-term newborns. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 26(2), 86–92.
- Rawlings, D. J., Miller, P. A., & Engel, R. R. (1980). The effect of circumcision on transcutaneous PO₂ in term infants. *American journal of diseases of children (1960)*, 134(7), 676–678.
- Reece-Stremtan, S., & Gray, L. (2016). ABM Clinical Protocol #23: Nonpharmacological Management of Procedure-Related Pain in the Breastfeeding Infant, Revised 2016. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 11, 425–429.
- Relland, L.M., Gehred, A., & Maitre, N.L. (2019). Behavioral and Physiological Signs for Pain Assessment in Preterm and Term Neonates During a Nociception-Specific Response: A Systematic Review. *Pediatric neurology*, 90, 13–23.
- Ren, K., & Dubner, R. (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine*, 16(11), 1267–1276.
- Reynolds, M.L., & Fitzgerald, M. (1995). Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *The Journal of comparative neurology*, 358(4), 487–498.
- Ririe, D.G., Prout, H.D., Barclay, D., Tong, C., Lin, M., & Eisenach, J.C. (2006). Developmental differences in spinal cyclooxygenase 1 expression after surgical incision. *Anesthesiology*, 104(3), 426–431.
- Rodkey, E.N., & Pillai Riddell, R. (2013). The infancy of infant pain research: the experimental origins of infant pain denial. *The journal of pain*, 14(4), 338–350.
- Rodrigues, A.C., Guinsburg, R. (2013). Pain evaluation after a non-nociceptive stimulus in preterm infants during the first 28 days of life. *Early Hum Dev*, 89:75-9.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Roofthoof, D.W., Simons, S.H., Anand, K. J., Tibboel, D., & van Dijk, M. (2014). Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*, 105(3), 218–226.
- Roué, J.M., Rioualen, S., Gendras, J., Misery, L., Gouillou, M., & Sizun, J. (2018). Multi-modal pain assessment: are near-infrared spectroscopy, skin conductance, salivary cortisol, physiologic parameters, and Neonatal Facial Coding System interrelated during venepuncture in healthy, term neonates? *Journal of pain research*, 11, 2257–2267.
- Rozé, J.C., Denizot, S., Carbajal, R., Ancel, P.Y., Kaminski, M., Arnaud, C., Truffert, P., Marret, S., Matis, J., Thiriez, G., Cambonie, G., André, M., Larroque, B., & Bréart, G. (2008). Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(8), 728–733.
- Ruggieri, V., Vitale, G., Pini, L.A., & Sandrini, M. (2008). Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: comparison with paracetamol. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 377(3), 219–229.
- Sahoo, J.P., Rao, S., Nesargi, S., Ranjit, T., Ashok, C., & Bhat, S. (2013). Expressed breast milk vs 25% dextrose in procedural pain in neonates, a double blind randomized controlled trial. *Indian pediatrics*, 50(2), 203–207.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological reviews*, 89(2), 707–758.
- Schechter, N.L. (1989). The undertreatment of pain in children: an overview. *Pediatric clinics of North America*, 36(4), 781–794.
- Schenk, K., Stoffel, L., Bürgin, R., Stevens, B., Bassler, D., Schulzke, S., Nelle, M., & Cignacco, E. (2019). The influence of gestational age in the psychometric testing of the Bernese Pain Scale for Neonates. *BMC pediatrics*, 19(1), 20.
- Schneider, J., Duerden, E.G., Guo, T., Ng, K., Hagmann, P., Bickle Graz, M., Grunau, R. E., Chakravarty, M.M., Hüppi, P.S., Truttmann, A.C., & Miller, S.P. (2018). Procedural pain and oral glucose in preterm neonates: brain development and sex-specific effects. *Pain*, 159(3), 515–525.
- Schollin, J. (2004). Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 93(4), 453–455.
- Scholz, J., & Woolf, C.J. (2002). Can we conquer pain? *Nature neuroscience*, 5 Suppl, 1062–1067.
- Schwaller, F., & Fitzgerald, M. (2014). The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *The European journal of neuroscience*, 39(3), 344–352.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Shabani, F., Nayeri, N.D., Karimi, R., Zarei, K., & Chehrazi, M. (2016). Effects of music therapy on pain responses induced by blood sampling in premature infants: A randomized cross-over trial. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 21(4), 391–396.
- Shah, P.S., Aliwalas, L., & Shah, V. (2007). Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 2(2), 74–82.
- Shah, P.S., Herbozo, C., Aliwalas, L.L., & Shah, V.S. (2012). Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD004950.
- Shah, S.R., Kadage, S., & Sinn, J. (2017). Trial of Music, Sucrose, and Combination Therapy for Pain Relief during Heel Prick Procedures in Neonates. *The Journal of pediatrics*, 190, 153–158.e2.
- Shah, V.S., & Ohlsson, A. (2011). Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011(10), CD001452.
- Sharek, P.J., Powers, R., Koehn, A., & Anand, K.J. (2006). Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics*, 118 Suppl 2, S78–S86.
- Shide, D.J., & Blass, E.M. (1989). Opioidlike effects of intraoral infusions of corn oil and polycose on stress reactions in 10-day-old rats. *Behavioral neuroscience*, 103(6), 1168–1175.
- Simonse, E., Mulder, P.G., & van Beek, R.H. (2012). Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. *Pediatrics*, 129(4), 657–663.
- Siuciak, J.A., Wong, V., Pearsall, D., Wiegand, S.J., & Lindsay, R.M. (1995). BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *The European journal of neuroscience*, 7(4), 663–670.
- Sivilotti, L.G., Gerber, G., Rawat, B., & Woolf, C.J. (1995). Morphine selectively depresses the slowest, NMDA-independent component of C-fibre-evoked synaptic activity in the rat spinal cord in vitro. *The European journal of neuroscience*, 7(1), 12–18.
- Skiöld, B., Alexandrou, G., Padilla, N., Blennow, M., Vollmer, B., & Adén, U. (2014). Sex differences in outcome and associations with neonatal brain morphology in extremely preterm children. *The Journal of pediatrics*, 164(5), 1012–1018.
- Skogsdal, Y., Eriksson, M., & Schollin, J. (1997). Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 86(2), 217–220.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Slater, L., Asmerom, Y., Boskovic, D.S., Bahjri, K., Plank, M.S., Angeles, K.R., Phillips, R., Deming, D., Ashwal, S., Hougland, K., Fayard, E., & Angeles, D. M. (2012). Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. *The journal of pain*, 13(6), 590–597.
- Slater, R., Cantarella, A., Franck, L., Meek, J., & Fitzgerald, M. (2008). How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS medicine*, 5(6), e129.
- Slater, R., Cornelissen, L., Fabrizi, L., Patten, D., Yoxen, J., Worley, A., Boyd, S., Meek, J., & Fitzgerald, M. (2010). Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9748), 1225–1232.
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, 52(2), 583–589.
- Slater, R., Worley, A., Fabrizi, L., Roberts, S., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *European journal of pain (London, England)*, 14(3), 321–326.
- Smith, G.C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T.H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of neurology*, 70(4), 541–549.
- Sømhovd, M.J., Hansen, B.M., Brok, J., Esbjørn, B.H., & Greisen, G. (2012). Anxiety in adolescents born preterm or with very low birthweight: a meta-analysis of case-control studies. *Developmental medicine and child neurology*, 54(11), 988–994.
- Spangler, R., Wittkowski, K.M., Goddard, N.L., Avena, N.M., Hoebel, B.G., & Leibowitz, S.F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain research. Molecular brain research*, 124(2), 134–142.
- Sredl, D. (2003). Myths and facts about pain in neonates. *Neonatal network: NN*, 22(6), 69–71.
- Stevens, B.J., Johnston, C.C. (1991) Premature infant’s response to pain: A pilot study. *Nurs Que*, 11:90-5.
- Stevens, B.J., & Johnston, C.C. (1994). Physiological responses of premature infants to a painful stimulus. *Nursing research*, 43(4), 226–231.
- Stevens, B.J., Johnston, C.C., & Horton, L. (1994). Factors that influence the behavioral pain responses of premature infants. *Pain*, 59(1), 101–109.
- Stevens, B.J., Johnston, C.C., & Grunau, R.V. (1995). Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN*, 24(9), 849–855.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Stevens, B., Johnston, C., Petryshen, P., & Taddio, A. (1996). Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *The Clinical journal of pain*, 12(1), 13–22.
- Stevens, B., Yamada, J., Beyene, J., Gibbins, S., Petryshen, P., Stinson, J., & Narciso, J. (2005). Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *The Clinical journal of pain*, 21(6), 543–548.
- Stevens, B., Franck, L., Gibbins, S., McGrath, P.J., Dupuis, A., Yamada, J., Beyene, J., Camfield, C., Finley, G.A., Johnston, C., O'Brien, K., & Ohlsson, A. (2007). Determining the structure of acute pain responses in vulnerable neonates. *The Canadian journal of nursing research = Revue canadienne de recherche en sciences infirmieres*, 39(2), 32–47.
- Stevens, B., Johnston, C., Taddio, A., Gibbins, S., & Yamada, J. (2010). The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *The Clinical journal of pain*, 26(9), 813–830.
- Stevens, B.J., Gibbins, S., Yamada, J., Dionne, K., Lee, G., Johnston, C., & Taddio, A. (2014). The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *The Clinical journal of pain*, 30(3), 238–243.
- Stevens, B., Yamada, J., Campbell-Yeo, M., Gibbins, S., Harrison, D., Dionne, K., Taddio, A., McNair, C., Willan, A., Ballantyne, M., Widger, K., Sidani, S., Estabrooks, C., Synnes, A., Squires, J., Victor, C., & Riahi, S. (2018). The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. *BMC pediatrics*, 18(1), 85.
- Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., Walsh, M.C., Carlo, W.A., Shankaran, S., Laptook, A. R., Sánchez, P.J., Van Meurs, K.P., Wyckoff, M., Das, A., Hale, E.C., Ball, M.B., Newman, N.S., Schibler, K., Poindexter, B.B., Kennedy, K.A., Cotten, C.M., Watterberg, K.L., D'Angio, C.T., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314(10), 1039–1051.
- Sullivan, M.C., Msall, M.E., & Miller, R.J. (2012). 17-year outcome of preterm infants with diverse neonatal morbidities: Part 1--Impact on physical, neurological, and psychological health status. *Journal for specialists in pediatric nursing: JSPN*, 17(3), 226–241.
- Sundaram, B., Shrivastava, S., Pandian, J.S., & Singh, V.P. (2013). Facilitated tucking on pain in pre-term newborns during neonatal intensive care: a single blinded randomized controlled cross-over pilot trial. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*, 6(1), 19–27.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101(2), E1.
- Taddio, A., Shah, V., Shah, P., & Katz, J. (2003). Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 157(11), 1071–1074.
- Taddio, A., Yiu, A., Smith, R.W., Katz, J., McNair, C., & Shah, V. (2009). Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *The Clinical journal of pain*, 25(2), 153–155.
- Taddio, A., Shah, V., Atenafu, E., & Katz, J. (2009). Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain*, 144(1-2), 43–48.
- Talge, N.M., Holzman, C., Wang, J., Lucia, V., Gardiner, J., & Breslau, N. (2010). Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*, 126(6), 1124–1131.
- Underwood, M.A. (2013). Human milk for the premature infant. *Pediatric clinics of North America*, 60(1), 189–207.
- Unruh, A.M. (1992). Voices from the past: ancient views of pain in childhood. *The Clinical journal of pain*, 8(3), 247–254.
- Upadhyay, A., Aggarwal, R., Narayan, S., Joshi, M., Paul, V.K., & Deorari, A.K. (2004). Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 93(4), 518–522.
- Uyan, Z.S., Ozek, E., Bilgen, H., Cebeci, D., & Akman, I. (2005). Effect of foremilk and hindmilk on simple procedural pain in newborns. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 47(3), 252–257.
- Van Cleve, L., Johnson, L., Andrews, S., Hawkins, S., & Newbold, J. (1995). Pain responses of hospitalized neonates to venipuncture. *Neonatal network: NN*, 14(6), 31–36.
- van Dijk, M., Roofthoof, D.W., Anand, K.J., Guldmond, F., de Graaf, J., Simons, S., de Jager, Y., van Goudoever, J.B., & Tibboel, D. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *The Clinical journal of pain*, 25(7), 607–616.
- Vederhus, B.J., Eide, G.E., Natvig, G.K., Markestad, T., Graue, M., & Halvorsen, T. (2012). Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm. *The journal of pain*, 13(10), 978–987.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Victoria, N.C., & Murphy, A.Z. (2016). Exposure to Early Life Pain: Long Term Consequences and Contributing Mechanisms. *Current opinion in behavioral sciences*, 7, 61–68.
- Vinall, J., Miller, S.P., Chau, V., Brummelte, S., Synnes, A.R., & Grunau, R.E. (2012). Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*, 153(7), 1374–1381.
- Vinall, J., Grunau, R.E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K.J., Synnes, A.R., & Miller, S.P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Science translational medicine*, 5(168), 168ra8.
- Vinall, J., Miller, S.P., Synnes, A.R., & Grunau, R.E. (2013). Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain*, 154(9), 1831–1839.
- Vinall, J., & Grunau, R.E. (2014). Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric research*, 75(5), 584–587.
- Vinall, J., Miller, S.P., Bjornson, B.H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K.J., Brant, R., Synnes, A. R., Cepeda, I.L., & Grunau, R.E. (2014). Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*, 133(3), 412–421.
- Volpe J.J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet. Neurology*, 8(1), 110–124.
- Vu-Ngoc, H., Uyen, N., Thinh, O.P., Don, L.D., Danh, N., Truc, N., Vi, V.T., Vuong, N.L., Huy, N.T., & Duong, P. (2020). Analgesic effect of non-nutritive sucking in term neonates: A randomized controlled trial. *Pediatrics and neonatology*, 61(1), 106–113.
- Walker, C.D. (2005). Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29(8), 1249–1263.
- Walker, S.M., Franck, L.S., Fitzgerald, M., Myles, J., Stocks, J., & Marlow, N. (2009). Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*, 141(1-2), 79–87.
- Walker, S.M., Tochiki, K.K., & Fitzgerald, M. (2009). Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: critical period and dependence on initial afferent activity. *Pain*, 147(1-3), 99–106.
- Walker, S.M., Melbourne, A., O'Reilly, H., Beckmann, J., Eaton-Rosen, Z., Ourselin, S., & Marlow, N. (2018). Somatosensory function and pain in extremely preterm young adults from the UK EPICure cohort: sex-dependent differences and impact of neonatal surgery. *British journal of anaesthesia*, 121(3), 623–635.
- Watson, J.B. (1913) Psychology as the behaviorist views it. *Psychol Review*.20,158–77.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

- Weller, A., & Feldman, R. (2003). Emotion regulation and touch in infants: the role of cholecystokinin and opioids. *Peptides*, 24(5), 779–788.
- Wesson, S.C. (1982). Ligation of the ductus arteriosus: anesthesia management of the tiny premature infant. *AANA journal*, 50(6), 579–582.
- Whit Hall, R. and Anand, K.J.S. (2005). Physiology of pain and stress in the newborn. *NeuroReviews*, 6 (2) e61-e68.
- Wilkinson, D.J., Savulescu, J., & Slater, R. (2012). Sugaring the pill: ethics and uncertainties in the use of sucrose for newborn infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(7), 629–633.
- Williams, A., & Craig, K.D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423.
- Willis, D.M., Chabot, J., Radde, I.C., & Chance, G.W. (1977). Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics*, 60(4), 535–538.
- Winters, K.C., Stinchfield, R.D., Latimer, W.W., & Stone, A. (2008). Internalizing and externalizing behaviors and their association with the treatment of adolescents with substance use disorder. *Journal of substance abuse treatment*, 35(3), 269–278.
- Witt, N., Coynor, S., Edwards, C., & Bradshaw, H. (2016). A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Current emergency and hospital medicine reports*, 4, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s40138-016-0089-y>
- Wollgarten-Hadamek, I., Hohmeister, J., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2011). Do school-aged children with burn injuries during infancy show stress-induced activation of pain inhibitory mechanisms? *European journal of pain (London, England)*, 15(4),
- Wood, P.B. (2006). Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain*, 120(3), 230–234.
- Wood, P.B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(5), 781–797.
- Yamamoto, T., Sako, N., & Maeda, S. (2000). Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma. *Physiology & behavior*, 69(3), 345–350.
- Yurkovich, J., Burns, D.S., & Harrison, T. (2018). The Effect of Music Therapy Entrainment on Physiologic Measures of Infants in the Cardiac Intensive Care Unit: Single Case Withdrawal Pilot Study. *Journal of music therapy*, 55(1), 62–82.
- Zhang, H., Torregrossa, M.M., Jutkiewicz, E.M., Shi, Y.G., Rice, K.C., Woods, J.H., Watson, S.J., & Ko, M.C. (2006). Endogenous opioids upregulate brain-derived neurotrophic

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

factor mRNA through delta- and micro-opioid receptors independent of antidepressant-like effects. *The European journal of neuroscience*, 23(4), 984–994.

Zhang, S., Su, F., Li, J., & Chen, W. (2018). The Analgesic Effects of Maternal Milk Odor on Newborns: A Meta-Analysis. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 13(5), 327–334.

Zhu, J., Hong-Gu, H., Zhou, X., Wei, H., Gao, Y., Ye, B., Liu, Z., & Chan, S.W. (2015). Pain relief effect of breast feeding and music therapy during heel lance for healthy-term neonates in China: a randomized controlled trial. *Midwifery*, 31(3), 365–372.

Ηλεκτρονικές δημοσιεύσεις

Anand, K.J.S., Bergqvist, Lena, Whit Hall, R., Carbajal, Ricardo (2011). Acute Pain Management in Newborn Infants December (Volume 19, Issue 6). *Pain Clinical Updates*.

Anand, K.J.S. (2012). Assessment of neonatal pain. In J. A. Garcia-Prats & M. S. Kim (Eds.), *UpToDate*. UpToDate: Waltham, MA.

Howson, C.P., Kinney, M.V., Lawn J.E. (2012). *Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva:World Health Organization. 126 p.

Merskey, H., Bogduk, N. (1994). *Task force on taxonomy: classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms*, 2nd Edition. Seattle, WA: IASP Press.

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"



Για ό,τι πιο πολύτιμο έχεις

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΠΡΟΣ: κ. Μ. Δηλανά

ΗΜΕΡ.: 31.05.2019

ΑΠΟ : κ. Εμμ. Διακομανώλη
Πρόεδρο Επιστημονικού Συμβουλίου

ΚΟΙΝ. : κ. Δ. Κωνσταντίνου
Διευθυντής ΜΕΝΝ

Θέμα: Έγκριση πρωτοκόλλου με τίτλο: «ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ»

Αγαπητέ κύριε Δηλανά,

Σας ενημερώνουμε ότι το Επιστημονικό Συμβούλιο που συνεδρίασε στις 28.05.2019, συζήτησε και ενέκρινε την πρόταση σας για συμμετοχή σε μελέτη με τίτλο: «ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ» .

Επισημαίνετε ότι θα πρέπει να τηρηθούν όλες οι απαραίτητες νόμιμες διαδικασίες. Ευχόμεθα καλή επιτυχία στη διενέργεια της επιστημονικής αυτής μελέτης.

Με εκτίμηση


Καθ. Εμμανουήλ Διακομανώλης

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Έντυπο Δήλωσης Συγκατάθεσης Συμμετεχόντων

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ

Αγαπητοί γονείς στο πλαίσιο της νοσηλείας του πρόωρου νεογέννητου γίνονται εξετάσεις αίματος προκειμένου να παρακολουθήσουμε σωστά την πορεία της υγείας του. Για να μειώσουμε τον πόνο πριν την εξέταση δίνουμε στο νεογέννητο λίγο σακχαρόνερο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αν δώσουμε λίγο μητρικό γάλα αντί για σακχαρόνερο το αποτέλεσμα θα είναι καλύτερο.

Με την παρούσα μελέτη, θέλουμε να δείξουμε ότι το μητρικό γάλα πλεονεκτεί σε σχέση με το σακχαρόνερο για να μειωθεί ο πόνος στο πρόωρο νεογέννητο όταν γίνεται εξέταση αίματος.

Είναι κάτι σημαντικό που μπορεί να βοηθήσει όλα τα πρόωρα.

Ημερομηνία __/__/2019

Ο κηδεμόνας του νεογνού
ενημερώθηκε και συναινεί

Υπεύθυνος Παιδίατρος Νεογνολόγος
Μάνος Δηλανάς

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

**ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ
PREMATURE INFANT PAIN PROFILE-
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΝΟΥ ΣΕ 5 ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ**

Δείκτης νεογνού	Δείκτης σκορ				Χρόνος αξιολόγησης (λεπτά)				
	0	+1	+2	+3	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
Μεταβολή στις καρδιακές σφύξεις ανά λεπτό σε σύγκριση με τη βασική περίοδο	0-4	5-14	15-24	>24					
Μεταβολή SatO ₂ % σε σύγκριση με τη βασική περίοδο	0-2	3-5	6-8	>8					
Συνοφύωση βλεφάρων % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6 sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)					
Σφίξιμο οφθαλμών % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6 sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)					
Επίταση ρινοχειλικής αύλακας % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6 sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)					
ΗΚ εβδομάδες + μέρες	>36 εβδ	32-35 ⁺⁶ εβδ	28-31 ⁺⁶ εβδ	<28 εβδ					
Βασική κατάσταση συμπεριφορά	δραστήριο και ξύπνιο ανοιχτοί οφθαλμοί με κινήσεις προσώπου	Ήσυχο και ξύπνιο ανοιχτοί οφθαλμοί χωρίς κινήσεις προσώπου	Δραστήριο και κοιμισμένο κλειστοί οφθαλμοί με κινήσεις προσώπου	Ήσυχο και κοιμισμένο Κλειστοί οφθαλμοί χωρίς κινήσεις προσώπου					
Συνολικό σκορ									

**Σύγκριση αναλγητικής επίδρασης μητρικού γάλατος και διαλύματος γλυκόζης 10%
σε πρόωρα νεογνά**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”