

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Prevenција proceduralnog bola kod terminske i pretermiske novorođenčadi – primenljivost COMFORT skale

Prevention of Procedural Pain in Term and Pre-term Newborn - Applicability of COMFORT Scale

*Strahinja Konstantinović<sup>1</sup>, Ivona Đorđević<sup>1,2</sup>, Ivana Budić<sup>2,3</sup>, Živojin Spasić<sup>1</sup>*

1 Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju UKC Niš, Niš, Srbija.

2 Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, Srbija

3. Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, UKC Niš, Srbija

**Sadržaj** **Uvod:** Da bi se efikasno kupirao bol i umanjili njegovi negativni efekti u neonatalnom periodu, bitno je prepoznati ozbiljnost bolnih nadražaja, što je teško jer izostaje verbalna komunikacija sa pacijentom, pa se umesto toga koriste pouzdani alati sa procenu bola. Prepoznavanje mehanizma i pokazatelja bola značajno pomaže u prevenciji, praćenju i ublažavanju bola.

**Cilj rada:** Cilj našeg rada bio je ispitati primenljivost opservaciono-fiziološke COMFORT skale u terapiji proceduralnog bola.

**Materijal i metode:** U radu je ispitano ukupno 250 pacijenata, 120 dečaka i 130 devojčica koji obuhvataju i pretermisku i terminsku novorođenčad. Pacijenti su podeljeni prema gestacijskog starosti u 4 uzrastne kategorije (mladi od 28 GN, 28-32 GN, 32-36 GN, 36-40 GN), a svi pacijenti su podeljeni u 2 grupe: prvu (gde je administriran analgetik pre započinjanja procedure) i drugu, gde analgetik nije dat.

**Rezultati:** Upoređujući prosečne vrednosti COMFORT skale između dve grupe, kod svih vrsta proceduralnog bola, postojala je statistički značajna razlika u vrednosti, sa stepenom statističke značajnosti  $p < 0,001$ , i to kod venepunkcije, intravenske kanulacije, intramuskularne injekcije, lumbalne punkcije, insercije NG sonde, plasiranja urinarnog katetera, previjanja rana, umbilikalne kateterizacije, rektalne irigacije, promene stomalnih kesa i diskova. Posmatrajući gestacijsku starost novorođenčadi i upoređujući vrednost skale, postojala je statistički značajna razlika u vrednosti između dve komparirane grupe i to kod svih uzrastnih kategorija.

**Zaključak:** Na osnovu rezultata našeg rada pokazali smo da je COMFORT skala validan i pouzdan instrument za procenu stresa i bola kod novorođenčadi. Na osnovu rezultata, u kupiranju bola intravenska primena paracetamola se pokazala kao vrlo korisna.

**Ključne reči:** novorođenče, COMFORT skala, bol

**Summary** **Introduction:** In order to effectively relieve pain and reduce its negative effects in the neonatal period, it is important to recognize the severity of painful stimuli, which is difficult because there is no verbal communication with the patient, so reliable pain assessment tools are used instead.

**Aim of the study:** The aim of our study was to examine the applicability of the observational-physiological COMFORT scale in the treatment of procedural pain.

**Material and methods:** We examined a total of 250 patients, 120 boys and 130 girls, which include both preterm and term infants. Patients were divided according to gestational age into 4 age categories (younger than 28 GN, 28-32 GN, 32-36 GN, 36-40 GN), and all patients were divided into 2 groups: first with an analgesic before the procedure and second with no analgesic.

**Results:** Comparing the average values of the COMFORT scale between the two groups, in all types of procedural pain, there was a statistically significant difference in value, with a degree of statistical significance  $p < 0.001$ , in venipuncture, intravenous cannulation, intramuscular injection, lumbar puncture, NG probe insertion, placement of urinary catheter, wound dressing, umbilical catheterization, rectal irrigation. Observing the gestational age of newborns and comparing the value of the scale, there was a statistically significant difference in value between the two compared groups in all age categories.

**Conclusion:** Based on the results of our work, we have shown that the COMFORT scale is a valid and reliable instrument for assessing stress and pain in newborns. Based on the results, intravenous paracetamol has been shown to be very useful in pain relief.

**Key words:** newborn, COMFORT scale, pain

## Uvod

Definiciju bola kao „neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili je opisano u smislu takvog oštećenja“ utvrdilo je Međunarodno udruženje za proučavanje bola (IASP) davne 1979-te godine (1). Novorođenčad i odojčad su tokom hospitalizacije izloženi različitim procedurama koje se mogu okarakterisati kao bolne. Novorođena, a naročito prevremeno rođena deca su veoma osetljiva na bol. Novorođenčad u jedinicama intenzivne nege podvrgavaju se čak 10 do 15 bolnih procedura u toku dana. Bol dovodi do neposrednih kardiovaskularnih promena, poremećenog hranjenja, povećane potrošnje energije, što može dovesti do komplikacija i potreba za produženom negom. Nerazvijeni nervni sistem kao i ponovljena ekspozicija bolu može smanjiti prag bola, što dalje može novorođenče učiniti još osetljivijim za naredne bolne događaje (2).

Ranija mišljenja su bila da novorođenčad, zbog nerazvijenosti nervnog sistema, ne osećaju bol, kao i da ne postoji mogućnost pamćenja istog čak i ako ga oseće. Takođe se smatralo da bol koji se ne leči ne ostavlja nikakve posledice po dete i da je nemoguće tačno proceniti intenzitet bola. Kombinacija takvih doktrina imala je za posledicu pogrešan pristup lečenju bola. Međutim novija istraživanja sa temom dečjeg bola pokazala su da mala deca itekako osećaju bol i to mnogo ranije u toku razvoja.

## Embriologija bola

Dobro je poznato da što je niža gestacijska starost deteta, niži je i prag bola, samim tim i veća osetljivost. Dostupne studije ukazuju da signali bola dopiru do mozga već u 22. nedelji gestacije, dok se kortikotalamični putevi, koji su odgovorni za svesnu percepciju bola razvijaju u 29. nedelji gestacije. Uzimajući u vid činjenicu da nervni sistem još uvek nije razvijen, pretermiska novorođenčad imaju niži prag bola. Kod novorođenčadi nervni sistem je znatno ekscitabilniji nego kod odraslih zato što su putevi zaduženi za modulaciju bola nedovoljno razvijeni. Takođe, nervni sistem je „plastičniji“ kod dece nego kod odraslih. Novorođenčad imaju sposobnost da oseće prirodu i jačinu bolne draži, a kao posledicu nezrelih mehanizama zaduženih za inhibiciju bolne draži imaju izmenjen refleksni odgovor na dejstvo draži. Oni uglavnom reaguju aktiviranjem velikih mišićnih grupa i pokretima prema draži, a ne od draži. Rastom deteta dolazi do fokusiranja odgovora (3).

## Putevi bola

Nociceptori koji se nalaze u koži, mišićima, zglobovima i visceralnim tkivima reaguju na stimulse. Najveći broj nociceptora su polimodalni, odnosno reaguju na različite stimulse. Nociceptivna draž aktivira primarne aferentne neurone – nociceptore te nastaje akcioni potencijal – odnosno nastaje signal bola. Sledeći proces je transmisija. Nekoliko nivoa CNS su uključeni u proces transmisije bola.

Oni uključuju kičmenu moždinu, moždano stablo (srednji mozak, medulla oblongata i pons) i cerebralni koretaks. Dorzalni rog kičmene moždine igra krucijalnu ulogu u transmisiji bola preko spinothalamičkog trakta do talamusa, a zatim i to somatosenzorne kore, pružajući na taj način informacije o lokalizaciji i intenzitetu štetnog stimulusa. Spinothalamički trakt je lokalizovan u beloj masi kičmene moždine i sastoji se od dva dela – bočnog spinothalamičkog i prednjeg spinothalamičkog trakta, koji imaju različite funkcije. Bočni spinothalamički trakt je zadužen za prenos osećaja bola i temperature, dok prednji spinothalamički trakt prenosi informacije povezane sa grubim dodirnom i snažnim pritiskom, prema talamusu u mozgu (4).

## Procena bola kod neonatusa

Dijagnostika i procena bola kod neonatusa je veliki medicinski izazov za medicinsko osoblje prvenstveno zbog nemogućnosti verbalizacije svojih tegoba. Činjenica je da stres povećava doživljaj bola kod svih pacijenata, što je kod novorođenčadi povezano i sa stepenom prematuriteta. Da bi se efikasno lečio bol i kako bi se umanjili negativni efekti bola u neonatalnom periodu, veoma je bitno prepoznati ozbiljnost bolnih nadražaja, te se koriste pouzdani alati za procenu stresa i bola (5,6).

Glavni element u praćenju bola je identifikacija i prepoznavanje njegovog izvora. Tako razlikujemo proceduralni bol, čiji izvor treba potražiti u dijagnostičko-terapijskim procedurama koje se svakodnevno izvode. Osnovna metoda procene bola zasniva se na proceni bola od strane deteta od koga se traži da odredi jačinu bola od 0 (nema bola) do 10 (maksimalan bol).

Međutim, zato što većina dece ne poseduje kognitivne sposobnosti za razumevanje skale jačine bola, uvedene su metode za evaluaciju bolnog nadražaja koje se mogu podeliti u tri kategorije i to merenje fizioloških odgovora na bol, posmatranje ponašanja i usmeni ili pisani opis bola. U dosadašnjoj literaturi opisano je ukupno 22 skale za procenu bola kod novorođenčadi, odojčadi i dece. Jedna od najčešće primenjivanih je COMFORT B skala (7).

## Cilj rada

Cilj rada je ispitivati primenljivost kombinovane opservaciono-fiziološke COMFORT skale u terapiji proceduralnog bola.

## Materijal i metode

U radu je ispitano ukupno 250 pacijenata, 120 dečaka i 130 devojčica. Svi pacijenti pripadaju neonatalnoj populaciji pacijenata obuhvatajući istovremeno pretermisku i terminsku novorođenčad. Ispitanici su podeljeni prema gestacijskoj starosti u 4 uzrastne grupe (mlađi od 28 gestacijske nedelje (GN), 28-32 GN, 32-36 GN, 36-40 GN). U cilju ispitivanja primenljivosti kombinovane opservaciono-fiziološke COMFORT skale u terapiji proceduralnog bola

pacijenti su podeljeni u 2 osnovne grupe: grupa I (gde je administriran analgetik pre započinjanja procedure) i grupa II (gde analgetik nije dat). U studiju nisu uključeni pacijenti koji su bili na mehaničkoj ventilaciji.

U kupiranju bola kod pacijenata korišćen je Paracetamol (Acetaminofen) dat intravenski u propisanoj dozi (maksimalno 60mg/kg TT kod terminske i pretermiske novorođenčadi do 32 GN, ili 40mg/kg TT kod pretermiske novorođenčadi mlađe od 32 GN). Intravenska primena Paracetamola kod dece je najprihvatljivija, kako kod novorođenčadi tako i kod odojčadi i veće dece. Lek brzo prolazi hemato-encefaličnu barijeru, efekat postiže već nakon 5 minuta, a maksimalni efekat nakon 57 minuta. Intravensko doziranje Paracetamola u zavisnosti od uzrasta i telesne težine pacijenata prikazano je u tabeli 1.

**Tabela 1.** Intravensko doziranje Paracetamola u zavisnosti od uzrasta i telesne težine pacijenata

**Table 1.** Intravenous dosing of Paracetamol depending on the age and body weight of the patient

Težina Weight (kg)	Doza/ Dose (mg/kg)	Period između dve doze -sati Period between two doses - hours	Maksimalna dnevna doza/ Maximum daily dose (mg/kg)
<5)	7,5	4-6	30
5-10	7,5	4-6	30
10-50	15	4-6	60
>50	750 mg	6	3 gr

COMFORT skala je široko primenjiva u jedinicama intenzivne nege i lečenja i sastoji se od 6 opservacionih i 2 fiziološka parametra raspoređenih u 5 kategorija koje ukazuju na prisutan bol kod deteta (9). Parametri COMFORT skale i skorovanje korišćeni u studiji, a u zavisnosti od kategorije prikazani su u tabeli 2.

**Tabela 2.** COMFORT skala

**Table 2.** COMFORT scale

	1	2	3	4	5
<b>Budnost/ Vigilance</b>	Duboko spava/ Deeply sleeping	Površno spava/ Superficially sleeping	Pospano/ Sleepy	Potpuno budno i opaža /Fully awake and observing	Izraženo opaža/ Strongly observing
<b>Smirenost ili agitiranost/ Calmness or agitation</b>	Smireno/ Calmness	Blago uznemireno/ Mildly anxious	Uznemireno/ Disturbed	Vrlo uznemireno/ Very anxious	Panično/ Panic

**Tabela 2.** nastavak

**Table 2.** continued

<b>Respiratorni odgovor/ Respiratory response</b>	Ne kašlje, nema spontanog disanja/ No cough No spontaneous breathing	Spontano disanje, malo ili bez odgovora na mehaničku ventilaciju/ Spontaneous breathing Little or w/o response to mechanical ventilation	Povremeno kašlje, suprostavlja se mehaničkoj ventilaciji / Occasional cough Resist to mechanical ventilation	Regularno kašlje i aktivno se suprostavlja mehaničkoj ventilaciji/ Cough and resist mechanical ventilation	Kašlje ili se guši, bori se sa ventilatorom/ Cough and chokes Fight with mechanical ventilation
<b>Pokreti tela/ Body movements</b>	Nema pokreta/ No movements	Povremeni blagi pokreti/ Occasional, mild movements	Česti blagi pokreti/ Frequent mild movements	Energični pokreti ograničeni na ekstremitete/ Energetic movements limited to extremities	Energični pokreti koji uključuju telo i glavu/ Energic movements involving body and head
<b>Krvni pritisak/ Blood pressure</b>	Niži od početnog/ Lower than initial	Održava se na početnoj vrednosti/ Maintained at baseline	Retka povećanja 15% ili više (1 do 3 epizode tokom praćenja)/ Rare increase 15% or more (1 to 3 episodes during the follow up period	Česta povećanja 15% ili više (>3 epizode)/ Frequent increase 15% or more (> 3 episeode)	Konstantno povećanje >15%/ Constant increase > 15%
<b>Mišićni tonus/ Muscle tone</b>	Mišići potpuno relaksirani, nema mišićnog tonusa/ Muscle tone completely relax; no muscle tone	Smanjen mišićni tonus / Decreased muscle tone	Normalan mišićni tonus/ Normal muscle tone	Povećan mišićni tonus, fleksija prstiju na rukama i nogama/ Increased muscle tone, flexion of fingers and toes	Ekstremni rigiditet mišića i fleksija prstiju na rukama i nogama/ Extreme muscle rigidity and flexion of fingers and toes
<b>Tonus mišića lica/ Facial muscle tone</b>	Mišići lica potpuno relaksirani/ Facial muscles completely relaxed	Normalan tonus mišića lica, nema znakova tenzije/ Normal facial muscle tone/ no signs of tension	Prisutna tenzija u odreženim mišićima lica/ Presense of tension in certain facial muscles	Povećan tonus, evidentan u svim mišićima lica/ Increased tone evident in all facial muscles	Mišići lica u spazmu/ Facial muscles in spasm

Po završetku istraživanja kreirana je jedinstvena baza u EXCEL-u u softverskom paketu SPSS, nakon čega je rađena analiza dobijenih rezultata i statistička obrada podataka. Korišćena je deskriptivna statistička analiza

(srednja vrednost) i mera varijabiliteta (standardna devijacija). Korišćen je test u analizi značajnosti dobijenih razlika (Studentov t test, i Hi kvadrat test).

Rezultati su prikazani tabelarno.

## Rezultati

### I

U studiju je uključeno ukupno 250 pacijenata, 120 dečaka i 130 devojčica. Upoređujući vrednost COMFORT skale između grupe I i II, prosečna ukupna vrednost skale kod novorođenčadi kod kojih je vršena venepunkcija u grupi I bila je  $15 \pm 1,76$ , dok je u grupi II prosečna vrednost bila  $22 \pm 2,34$ , na osnovu čega smo zaključiti da postoji statistički značajna razlika u grupama sa stepenom statističke značajnosti  $p < 0,001$ .

Takođe kod svih vrsta ispitivanog proceduralnog bola je postojala statistički značajna razlika između grupe I i grupe II sa stepenom statističke značajnosti  $p < 0,001$ , i to: intravenska kanulacija (grupa I  $25 \pm 3,44$ , grupa II  $33 \pm 4,48$ ), intramuskularna injekcija (grupa I  $18 \pm 2,11$ , grupa II 31), lumbalna punkcija (grupa I  $33 \pm 3,13$ , grupa II 0), insercija NG sonde (grupa I  $28 \pm 3,19$ , grupa II  $31 \pm 2,98$ ), plasiranje urinarnog katetera (grupa I  $16 \pm 1,67$ , grupa II  $23 \pm 4,53$ ), previjanje rana (grupa I  $19 \pm 1,77$ , grupa II  $26 \pm 2,54$ ), umbilikalna kateterizacija (grupa I  $16 \pm 2,21$ , grupa II  $27 \pm 3,12$ ), rektalna irigacija (grupa I  $15 \pm 1,78$ , grupa II  $23 \pm 1,98$ ) i promena stomalnih kesica i diskova (grupa I  $19 \pm 3,23$ , grupa II  $27 \pm 3,12$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Vrste proceduralnog bola sa prosečnim vrednostima COMFORT skale grupe I i grupe II

**Table 3.** Types of procedural pain with average values of the COMFORT scale of group I and group II

	Grupa I Group I	Grupa II Group II	Comfort I	Comfort II	p
<b>Vrste procedural/ Types of procedure</b>	N	n	N $\pm$ SD	N $\pm$ SD	
Venepunkcija/ Venepunction	19	17	$15 \pm 1,76$	$22 \pm 2,34$	$p < 0,001^*$
Intravenska kanulacija/ Intravenous cannulation	12	10	$25 \pm 3,44$	$33 \pm 4,48$	$p < 0,001^*$
Intramuskularna injekcija/ Intramuscular injection	4	1	$18 \pm 2,11$	31	$p < 0,001^*$
Lumbalna punkcija/ Lumbal puncture	2	0	$33 \pm 3,13$	0	
Insercija NG sonde/ Insertion of NG tube	24	19	$28 \pm 3,19$	$31 \pm 2,98$	

**Tabela 3.** nastavak

**Table 3.** continued

Plasiranje urinarnog katetera/ Urinary catheter placement	13	15	$16 \pm 1,67$	$23 \pm 4,53$	$p < 0,001^*$
Previjanje rana/ Wound dressing	20	19	$19 \pm 1,77$	$26 \pm 2,54$	$p < 0,001^*$
Umbilikalna kateterizacija/ Umbilical catheterization	22	25	$16 \pm 2,21$	$27 \pm 3,12$	$p < 0,001^*$
Rektalna irigacija/ Rectal irrigation	5	3	$15 \pm 1,78$	$23 \pm 1,98$	$p < 0,001^*$
Promena stomalnih kesica i diskova/ Replacement of bags and discs	11	9	$19 \pm 3,23$	$27 \pm 3,12$	$p < 0,001^*$
	132	118			

Analizirajući gestacijsku starost novorođenčadi i upoređujući vrednost COMFORT skale, zaključili smo da postoji statistički značajna razlika u vrednostima iste između grupe I i II, sa stepenom statističke značajnosti  $p < 0,001$ , i to: novorođenčad <28 GN (grupa I  $27 \pm 3,11$ , grupa II  $36 \pm 4,65$ ), novorođenčad 28-32 GN (grupa I  $25 \pm 4,98$ , grupa II  $34 \pm 3,49$ ), novorođenčad 32-36 GN (grupa I  $24 \pm 5,37$ , grupa II  $34 \pm 4,88$ ) i novorođenčad 36-40 GN (grupa I  $20 \pm 3,55$ , grupa II  $27 \pm 4,55$ ) (Tabela 4).

Nije bilo statističke značajnosti u odnosu na polnu distribuciju među ispitivanim grupama dece.

**Tabela 4.** Prosečne vrednosti COMFORT skale grupe I i grupe II u odnosu na gestacijsku starost novorođenčadi

**Table 4.** Average values of the COMFORT scale of group I and group II in relation to the gestational age of newborns.

Gestacijska starost/ Gestational age	Comfort		p	Polna distribucija/ Sex distribution	
	Comfort I N $\pm$ SD	Comfort II N $\pm$ SD		m	ž
< 28 GN	$27 \pm 3,11$	$36 \pm 4,65$	$p < 0,001^*$	10	8
28-32 GN	$25 \pm 4,98$	$34 \pm 3,49$	$p < 0,001^*$	20	16
32-36 GN	$24 \pm 5,37$	$34 \pm 4,88$	$p < 0,001^*$	41	47
36-40 GN	$20 \pm 3,55$	$27 \pm 4,55$	$p < 0,001^*$	49	59
				120	130
$\Sigma$				250	

## Diskusija

Najvažniji akteri za aktiviranje odbrambenih mehanizama svakog organizma, čiji je cilj da zaobiđu, smanje ili u potpunosti otklone uzroke kratkotrajnih ili trajnih oštećenja integriteta organizma su bol i stres. Bol, kao jedan od najstarijih senzornih modaliteta deluje kao zaštitni

mehanizam koji sprečava oboljenjima ili povredama da utiču na kvalitet i trajanje života. Bol i stres su međusobno povezani, jer brojni procesi koji se događaju u organizmu, bilo da su metabolički, biohemijski ili endokrinološki, i koji su nastali dejstvom bolnih senzacija, ukazuju na to da stresne reakcije uvek prate bolni nadražaj. Veoma dugo se smatralo da novorođenčad zbog anatomske i funkcionalne nerazvijenosti nervnog sistema ne osećaju bol, i da ukoliko ga osećaju, da je njegov intenzitet toliko slab da ne postoji mogućnost negativnih implikacija na novorođenče, kao i da ne postoji mogućnost pamćenja istog čak i ako ga oseće. Međutim, novija istraživanja su dokazala da novorođenče ne samo da oseća bol, već i zbog nerazvijenosti sistema koji je uključen u proces inhibicije bola (nepotpuni proces mijelinizacije sprovodnih puteva ili nezrelost struktura mozga čiji je cilj registrovanje i pamćenje bola), znatno intenzivnije osećaju bolni nadražaj i da često ponavljanje i dugo trajanje intenzivnog bola može ostaviti prolazne ili trajne poremećaje u razvoju nervnog sistema kod novorođenčadi (8,9,10).

Brojne postnatalne procedure koje su najčešći izvor bola kod novorođenčadi mogu se podeliti u nekoliko grupa i to: preventivne (BCG vakcinacija, vitamin K, imunizacija protiv hepatitisa B), dijagnostičke (punkcija vena, arterija, pete, lumbalna, gastroskopija itd.) i terapijske procedure (u jedinicama intenzivnog lečenja kod vitalno ugroženih novorođenčadi).

Međutim uprkos znanju o neonatalnom bolu, procenat primene analgezije prilikom izvođenja različitih procedura je bio nizak, osim za neke invazivnije procedure. Takođe su rezultati pokazali da manje od četvrtine ispitanih jedinica intenzivne nege koristi neonatalne skale bola za procenu bola kod novorođenčadi, što je u skladu sa rezultatima studije iz Italije (11).

Brojni autori su upoređivali COMFORT B skalu sa do tada već postojećim skalama neonatalnog bola i zaključili da merenje ovom skalom kao i njeni rezultati visoko koreliraju sa ostalim neonatalnim skalama bola. Boerlage i saradnici su u prospektivnoj studiji u periodu od septembra 2009. do septembra 2010. godine prikupili podatke (vrednosti COMFORT B, NRS skale i NISS) iz jedinica intenzivne nege dečje bolnice „Sofija“ u Roterdamu, Holandija i pokazali da COMFORT B skala može otkriti promene povezane sa tretmanom bola kod dece i time dokazali da je COMFORT B skala validan instrument za procenu stresa i bola kod kritično bolesne dece. Upoređivali su vrednost COMFORT skale pre i nakon administracije sedativa, opioda i non opiodnih analgetika. U našoj studiji ispitivani su samo neopiodni analgetici, a upoređujući rezultate došli smo do zaključka da su rezultati našeg rada u skladu sa rezultatima Boerlage i saradnika i da postoji statistički značajna razlika u vrednostima skora COMFORT B skale nakon administracije neopiodnih analgetika, u ovom slučaju paracetamola (12).

Upotreba paracetamola se preporučuje kod blagih do srednje jakih bolnih procedura kao što su venepunkcija, punkcija arterija, obrada rane, presvlačenje itd. Analgetski efekat paracetamola zavisi od doze, načina administracije i

tipa bolnog stimulusa. Postoje različiti mehanizmi delovanja paracetamola: efekti posredovani prostaglandinima, efekti posredovani metabolitom N-arahidonilfenolamina–liganda koji se vezuje za kanabinoidne receptore CB1, efekti posredovani delovanjem na neurotransmiter azot oksid, kao i efekti posredovani delovanjem na inhibitorne puteve bola od moždanog stabla do kičmene moždine (13). Shah i saradnici su u randomizovanoj kontrolnoj studiji, obuhvativši 75 terminskih neonatusa, ispitivali efekat oralno datog paracetamola u dozi od 20mg/kg, i zaključili da nema statistički značajne razlike između paracetamola i placeba (14). Badiie i saradnici su u randomizovanoj kontrolnoj studiji, obuhvativši 72 pretermiskih neonatusa (srednje gestacijske starosti 32 nedelje) ispitivali efekat visoke doze oralno datog paracetamola (40mg/kg) i zaključili da nema statistički značajne razlike između paracetamola i placeba (15). U sličnoj studiji Roofthoof je ispitivao efekat oralno datog paracetamola, u dozi od 10-20mg/kg, u tretmanu akutnog proceduralnog bola prilikom plasiranja perifernog centralnog katetera kod 60 pretermiskih neonatusa (srednje gestacijske starosti manje od 32 nedelje) i zaključio da nema statistički značajne razlike između različitih doza paracetamola (16). Međutim, smatramo da razlog nepodudaranja rezultata našeg rada sa ostalim radovima leži u načinu administracije paracetamola. Harrison i saradnici su ispitivali kvalitet dokaza i snagu preporuka kod različitih nefarmakoloških i farmakoloških tretmana proceduralnog bola, koristeći GRADE sistem (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) i zaključili da uprkos sveprisutnoj upotrebi, dokazi o efikasnosti oralno datog paracetamola su veoma niski, dok s druge strane postoji sve veći broj dokaza koji pokazuju bezbednost i efikasnost intravenski datog paracetamola, kako pretermiske tako i terminske novorođenčadi (17). Postoje opravdani razlozi zbog kojih intravenski dat paracetamol ima bolji efekat od oralno datog paracetamola. Absorpcija paracetamola kod neonatusa je sporija, verovatno zbog sporijeg i produženog pražnjenja želuca. Enzimi jetre koji su zaduženi za metabolizam paracetamola nisu u potpunosti razvijeni kod neonatusa, prevremeno rođena deca imaju nižu koncentraciju albumina u plazmi koja može dovesti do povećane koncentracije slobodnog paracetamola u plazmi (18). Ukupna količina vode u organizmu je veća kod prevremeno rođenih beba, te samim tim volumen distribucije paracetamola može biti veći kod dece sa manjom gestacijskom starošću. Klirens paracetamola je takođe smanjen kod neonatusa, i to naročito kod prematurusa, te se administracija terapijske doze paracetamola mora davati sa dužim vremenskim razmakom (19).

Učestala ekspozicija bolnim procedurama kod pretermiske novorođenčadi može dovesti do dugoročnih posledica u normalnom funkcionisanju organizma (hormonskog dizbalansa, metaboličkih promena, promena u normalnom funkcionisanju imunskog sistema kao i bihevioralnih promena) (20). Kod pretermiske novorođenčadi, nivo kortizola je niži nego što bi to bilo očekivano, uzimajući u obzir broj procedura kojima se podvrgavaju. Peters smatra

da to može biti razlog iscrpljenosti rezerva ili kao posledica nezrelosti adrenalnog korteksa pretermiskog novorođenčeta (21). Kada govorimo o gestacijskoj starosti, rezultati naše studije su u skladu sa brojnim radovima koji pokazuju da je jačina proceduralnog bola obrnuto proporcionalna gestacijskoj starosti novorođenčeta. Brummelte i saradnici su 2012. godine bili prvi koji su, koristeći 3D magnetnu rezonancu, pokazali da je jači osećaj bola povezan sa redukovanom belom masom kao i redukovanom subkortikalnom sivom masom pretermiske novorođenčadi (20). U sličnoj studiji Vinalla i saradnika 2012. godine, koristeći neuroimidžing tehnike, pokazano je da je veći broj različitih procedura kod pretermiske novorođenčadi, povezan sa smanjenjem telesne težine i obima glave, pokazujući da uspešan postnatalni rast novorođenčadi zavisi od kvantiteta bolnih procedura tokom boravka u jedinicama intenzivne nege (22). Takođe, Hohmeister i saradnici su 2010. godine ispitivali cerebralni odgovor na bolne draži kod školske dece uzrasta od 11-16 godina, podelivši ih u dve grupe, na pretermisku i terminsku rođenu decu. Koristeći toplotu kao izvor bolne draži, dokazano je da pretermiska deca imaju znatno veći procenat aktivacije moždanih struktura zaduženih u procesuiranju bolnog nadražaja, za razliku od terminske dece (23). Sve ove studije predstavljaju adekvatan dokaz za opovrgavanje hipoteza da pretermiska novorođenčad ne osećaju bol i potvrdu postojanja dugoročnih posledica. Tvrdnje su potkrepljene rezultatima na animalnim modelima, koji pokazuju da inflamatorna bol i proceduralna bol dovode do apoptoze ćelija u neonatalnom mozgu pacova, te samim tim ponovljena ekspozicija bolnim procedurama dovodi do neadekvatnog razvoja struktura mozga pacova (24).

Ostaje pitanje, odakle razlika u intezitetu bola u odnosu na gestacijsku starost. Svaki stadijum nociceptivnog puta bola se razvija u različito vreme. Nociceptivni završeci počinju da se razvijaju u 7-oj GN, dok se potpuno razvijaju negde oko 20-te GN. Međutim, bez konekcije sa kičmenom moždinom, funkcija nociceptora je onemogućena ili je ograničena. Put između nociceptora i kičmene moždine počinje da se razvija u 13-oj GN a potpunu efikasnost dobija oko 30-te GN. Sa razvojem ovog puta, fetus je sposoban da refleksno reaguje na bolne draži, ali nema kognitivne sposobnosti obrađivanja iste. Mogućnost kortikalne percepcije bola se razvija oko 24-te GN, sa razvojem spinotalamičkog puta, formiranjem neokorteksa i funkcionalnog talamokortikalnog puta. Druga, značajna komponenta puta bola je mijelinski omotač i njegova uloga u modulaciji bola. Mijelinski omotač funkcioniše kao električni izolator, povećavajući brzinu sprovođenja impulsa od perifernog ka centralnom nervnom sistemu. Mijelinizacija se razvija posle 25-te GN, a potpuni razvoj postiže u 37-oj GN (25). Prethodni stavovi da nemijelinizirana vlakna nisu sposobna da prenose električne impulse pokazali su se kao netačni, budući da novija saznanja pokazuju da nemijelinizirana vlakna jesu sposobna da prenose električne impulse, s tim što to rade sporije.

Ispitivanjem na animalnim modelima pokazano je da razvoj opioidnih receptora kod novorođenčadi nije uniforman, i da se različiti receptori pojavljuju u različitom periodu fetalnog

razvoja, ali da se mnogo ranije pre njih pojavljuju njihovi ligandi tj. endogeni opiodi (26). Reakcija organizma novorođenčadi na bolne stimuluse, kako pretermiskih tako i terminskih, je izuzetno jaka, međutim endogeni opiodni sistem koji je zadužen za modulaciju i smanjenje bola, usled nedovolje prezentacije receptora za endogene opioide, nije adekvatno sposoban da modulira i smanji bol, uprkos povećanoj sekreciji endogenih opioda (27). Sve gore navedeno potvrđuje rezultate našeg rada, kojima smo pokazali da je osetljivost na bolne stimuluse obrnuto proporcionalna gestacijskoj starosti novorođenčadi.

## Zaključak

Na osnovu rezultata našeg rada možemo zaključiti da novorođenčad, kako terminska tako i pretermiska, ne samo da osećaju bol, već je osećaj bola obrnuto proporcionalan gestacijskoj starosti novorođenčeta. To nam nameće potrebu za pravovremenom detekcijom bola i kupiranjem istog. Pokazali smo da je COMFORT skala jedan validan i pouzdan instrument za procenu stresa i bola kod novorođenčadi. Što se tiče kupiranja istog, uprkos postojanju brojnih rezultata o neefikasnosti paracetamola, na osnovu rezultata našeg rada možemo zaključiti da efekat istog, u mnogome zavisi od načina administracije leka, i da je intravenska aplikacija jedan od najefikasnijih puteva administracije paracetamola, te se u budućnosti treba koristiti ovaj pristup davanje leka.

## Literatura

1. Meskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 2016;6:249-152. PMID: 460932.
2. Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:722-732. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767050902926962>. PMID: 19526425.
3. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:507-520. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1701>. PMID: 15995722.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 2009;139(2):267-284. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cell.2009.09.028>. PMID: 19837031.
5. Erickson M, Campbell-Yeo M. Assessment of pain in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24:101-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.003>. PMID: 30987943.
6. Anand KJS. Defining pain in newborns: need for a uniform taxonomy? *Acta Paediatr* 2017;106:1438-1444. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.13936>. PMID: PMC5601230.
7. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejzaram D, Normance E, Bruschetin M, Eriksson M. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain* 2021;353-360. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002046>. PMID: PMC7808360.
8. Desai SA, Nanavati RN, Jasani BB, Kabra N. Comparison of Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale with Premature Infant Pain profile for the Assessment of Acute Prolonged Pain in Neonates on Assisted Ventilation: A prospective Observational Study. *Indian J Palliat Care* 2017;23(3):287-

292. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijpc.ijpc\\_42\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpc.ijpc_42_17). PMID: PMC5545954.
9. Brankovic D. Bol i stres kod novorođenčadi. U Milovanoić J (gl.ur). Fiziologija bola. Beograd: Book; 2013 str. 3-4.
10. Akuma AO, Jordan S. Pain management in neonates: A survey of nurses and doctors. *J Adv Nurs* 2012;68:1288-1301. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05837.x>. PMID: 21988718.
11. Carnevale F, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:177-180. DOI: <https://doi.org/10.1097/00130478-200204000-00016>. PMID: 12780990.
12. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 2015;4:473-479. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.569>. PMID: 25070754.
13. Walker SM. Neonatal pain. *Pediatric Anesthesia* 2013;24:39-48. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.12293>.
14. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F209-211. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.79.3.f209>. PMID: 10194994.
15. Badiie Z, Torcan N. Effects of high dose orally administered paracetamol for heel prick pain in premature infants. *Saudi Med J.* 2009;30:1450-1453. PMID: 19882059.
16. Roofthoof DWE, Simons SHP, van Lingen RA, Tibboel D, van den Anker JN, Reiss IKH, et al. Randomized controlled trial comparing different single doses of intravenous paracetamol for placement of peripherally inserted central catheters in preterm infants. *Neonatology* 2017;112:150-158. DOI: <https://doi.org/10.1159/000468975>.
17. Harrison D, Yamada J et Stevens B. Strategies for prevention and management of neonatal and infant pain. *Current Pain and Headache reports* 2010;14:113-123. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0091-0>. PMID 20425200.
18. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:434-445. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2639>. PMID: 19401723.
19. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002;7:147-159. DOI: <https://doi.org/10.1053/scnp.2002.33127>. PMID: 11953939.
20. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-396. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.22267>. PMID: 22374882.
21. Peters KL. Neonatal stress reactivity and cortisol. *J Perinat Neonatal Nurs* 1998;11:45-59. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005237-199803000-00007>. PMID: 9592461.
22. Vinall, J., Miller, S., Chau, V. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain* 2002;153(7):1374-1381. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.007>. PMID: 22704600.
23. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain* 2010;150(2): 257-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.004>. PMID: 20471751.
24. Duhren L, Simons SH, Dzierko M, et al. Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain. *Neonatology* 2013;103:35-43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000341769>. PMID: 23037996.
25. Hatfield LA. Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surg Neurol Int.* 2014;5(Suppl 13):S479-489. DOI: <https://dx.doi.org/10.4103%2F2152-7806.144630>. PMID: 25506507.
26. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:507-520. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1701>. PMID: 15995722.
27. Fitzgerald M, Anand K. Development of neuroanatomy and neurophysiology of pain. In: Schechter N, Berde C, Zaster M, (eds). *Pain in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins ; 1993. pp 11-31.

---

Primljen/Received: 23.11.2021.

Prihvaćen/Accepted: 5.3.2022.

---

#### Correspondance to

Doc. dr Ivona Đorđević

Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju, Univerzitetski klinički centar Niš

Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, Srbija

Bul. dr Zorana Djindjica 48 , 18000 Niš, Srbija

Mail: [ivonadj74@gmail.com](mailto:ivonadj74@gmail.com)

---