

# Smanjenje stresa nedonoščadi kod probira na prematurnu retinopatiju

---

**Benc, Maja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:869729>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Maja Benc**

**Smanjenje stresa nedonoščadi kod probira na  
prematurnu retinopatiju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Maja Benc**

**Smanjenje stresa nedonoščadi kod probira na  
prematurnu retinopatiju**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za oftalmologiju i optometriju, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom Prof.dr.sc. Nenada Vukojevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## KRATICE

- AAP – American Academy of Pediatrics – Američka akademija pedijatrije
- A-EEG – Amplitudno integrirana encefalografija
- BIIP – Behavioral Indicators of Infant Pain– Bihevioralni profil boli
- BIO – Binokularna indirektna oftalmoskopija
- BPD – Bronhopulmonalna displazija
- CRIES – Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression and Sleeplessness – plač, potreba za kisikom, povišeni vitalni znakovi, izraz lica i nespavanje
- DAN – Douleur Aiguë du Nouveau – né – Profil boli kod nedonoščadi
- FANS – Faceless Acute Neonatal Pain Scale – Ljestvica akutne neonatalne boli bez lica
- GD – Gestacijska dob
- IASP – International Association for the Study of Pain– Međunarodno udruženje za istraživanje boli
- ICH – Intracranial haemorrhagia – intrakranijalno krvarenje
- ICROP – International Clasification ROP – Međunarodna klasifikacija ROP-a
- IGF-1 –Insulin-like growth factor 1 - Inzulinu sličan faktor rasta 1
- KC – Kangaroo Care
- MRI – Funkcionalna magnetska rezonanca
- NFCS – Neonatal Facial Coding System (NFCS) – sustav neonatalnog kodiranja lica
- NICU – Neonatal Intensiv Care Unit
- NIPS – Neonatal Infant Pain Scale – Neonatalna skala boli

NIRS – Near – infrared spectroscopy – spektroskopija bliskog infracrvenog zračenja

NNS – Nenutritivno sisanje

NPASS – Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (NPASS) – Skala neonatalne boli, agitacije i sedacije

PIPP – Premature Infant Pain Profile (PIPP) – Profil boli kod prijevremeno rođene djece

PIPP-R – Prematur Infant Pain Profile – Revised (PIPP – R) – revidirani PIPP

PMD – Postmenstrualna dob

PT – Porođajna težina

RDS – Respiratorni Distres Sindrom

RLF – Retrolentalna fibroplazija

ROP – Retinopatija prematurusa

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

USA – United States America – Sjedinjene američke države

VEGF –Vascular endothelial growth factor - vaskularni endotelni faktor rasta

WFDRI –Wide-Field Digital Retinal Imaging – širokokutna digitalna retinalna slika

WHO – World Health Organization

WINROP – Weight, IGF-1, Neonatal, ROP

## Sadržaj

KRATICE.....	
SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
2. POVIJEST ROPA.....	2
3. ROP DANAS.....	3
4. ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK ROP-a .....	6
5. STRES.....	7
5.1 STRES I PROBIR NA ROP.....	11
5.2 PROCJENA BOLI/SKALE ZA PROCJENU BOLI KOD NEDONOŠČADI .....	12
6. TRETIRANJE AKUTNE (proceduralne) BOLI KOD NEDONOŠČADI .....	15
6.1.FARMAKOLOŠKE METODE .....	16
6.1.1.OPIOIDI .....	16
6.1.2. OSTALI LIJEKOVI .....	17
6.1.3. DUGOROČNI ISHODI .....	17
6.1.4. TOPIČKI ANESTETIK.....	17
6.2.NEFARMAKOLOŠKE TEHNIKE UBLAŽAVANJA STRESA .....	18
7. ŠTETNI UČINCI PREGLEDA .....	24
8. ZAKLJUČAK.....	25
ZAHVALA.....	26
LITERATURA.....	27
ŽIVOTOPIS .....	46

# SAŽETAK

## Smanjenje stresa nedonoščadi kod probira na prematurnu retinopatiju

**Autor: Maja Benc**

Prematurna retinopatija ili ROP glavni je uzrok gubitka vida kod nedonoščadi. Pravovremenim probirom na ROP i liječenjem možemo unaprijediti njihov vidni ishod. Stoga su nedonoščad gotovo redovito izložena, dokazano stresnim i bolnim postupcima probira. Nakon dugotrajnog vjerovanja da prijevremeno rođena djeca ne osjećaju bol i stres, saznanje o suprotnom pokrenulo je istraživanja o mogućim posljedicama stresa i boli na razvoj. Brojna istraživanja pokazuju da opetovana bol može imati izravne i dugoročne posljedice na neurološki i bihevioralni razvoj novorođenčadi. Strategije za smanjenje stresa i liječenje boli ključne su za promicanje rasta i razvoja, te minimaliziranje dugoročnih posljedica. Proceduralna analgezija bi trebala uključivati koncepte razvojne njege, nenutritivnog sisanja, farmakoloških i ostalih navedenih nefarmakoloških sredstava. Nažalost, literatura ne daje jasne dokaze da intervencije poput kapi za anesteziju, oralna saharoza (ili glukoza, ili dekstroza), nenutritivno sisanje i pozicioniranje blagotvorno smanjuje stres (nelagodu) kod pregleda na ROP. Niti jedna od njih primijenjena samostalno nije pokazala značajniju promjenu u bodovima na skali za procjenu boli. Zbog mnogih nepoznanica u farmakokinetici i djelovanju, te nuspojavama primijenjenih lijekova za ublažavanje stresa, za nedonoščad je prije primjene nužno sagledati korist, odnosno štetu, koju uzrokuje primjena lijeka. Slijedom toga prilikom probira na ROP, često se primijeni samo lokalni anestetik i/ili saharoza koja se pokazala nedovoljnim sredstvom za ublažavanje stresa. Trenutne spoznaje nam pružaju nekoliko mogućih alata, farmakoloških i nefarmakoloških koje možemo primijeniti bez većeg rizika, a preporuka je da ih se koristi naizmjenično, u kombinacijama koje se u našem okruženju pokažu najefikasnijima. Brzi napredak u tehnologijama i proširivanje znanja o bolesti i genetici, zajedno s rastućom potrebom za učinkovitim i pravodobnim procjenama ROP-a, može u bliskoj budućnosti u potpunosti transformirati sadašnji dijagnostički pristup. Cilj nam je prvenstveno novim alatima suziti broj nedonoščadi koja trebaju biti pregledana, a onda i broj potrebnih pregleda, da se izbjegne nepotrebnost i neugodnost za dijete, a kod djece koja moraju biti pregledavana smanjiti neugodnost i stres.

**Ključne riječi:** probir, prematurna retinopatija, nedonošče, stres, bol



## **SUMMARY**

### **Reduction of preterm infant stress in screening for premature retinopathy**

**Author: Maja Benc**

Retinopathy of prematurity or ROP is the leading cause of vision loss in preterm infants. Timely screening and treatment of ROP can improve the visual outcome in infants. Hence, preterm infants are repeatedly exposed to proven stressful and painful screening procedures. After a long-held belief that premature infants do not feel pain and stress was proven contrary, researches about possible repercussions of stress and pain on infant development were initiated. Numerous studies reveal that recurrent pain can have direct and long-term consequences on the neurological and behavioral development of newborns. Strategies to reduce stress and treat pain are crucial in promotion of growth and development, as well as minimization of long-term consequences. Procedural analgesia should include the concepts of developmental care, non-nutritive sucking, pharmacological and other listed non-pharmacological agents. Unfortunately, the literature does not provide clear evidence that interventions such as anesthetic drops, oral sucrose (or glucose, or dextrose), non-nutritive sucking, and positioning are beneficial in reduction of stress (discomfort) due to ophthalmic examination for ROP. None of the interventions by itself demonstrated a significant change in score points on the pain assessment scale. Due to many unknown factors about pharmacokinetics, action and side effects of drugs used to relieve stress, it is necessary to consider the benefits versus harms to premature infants. Consequently, when screening for ROP, only a local anesthetic and / or sucrose is often used, attested to be an insufficient stress reliever. Current knowledge provides us several possible methods, pharmacological and non-pharmacological, that can be used without significant risk. It is recommended to use those methods alternately, in combinations proven to be most effective in our environment. Rapid advances in technology and the expansion of knowledge about the disease and underlying genetics, together with the growing need for effective and timely ROP assessments, may completely transform the current diagnostic approach in the near future. Our goal is primarily to use new tools to reduce the number of premature infants that need to be examined and then the number of requisite examinations in order to avoid unnecessary stress and discomfort for the infant, children who need to be examined reduce discomfort and stress.

Key words: screening, retinopathy of prematurity, premature infant, stress, pain

## 1. UVOD

Nakon dugotrajnog vjerovanja da prijevremeno rođena djeca ne osjećaju bol i stres, saznanje o suprotnom pokrenulo je istraživanja o mogućim posljedicama stresa i boli na razvoj.

Reakcije na proceduralnu bol i stres mogu biti akutne i očitovati se primjerice plakanjem, desaturacijama, promjenama u brzini srčane akcije. Proceduralna bol i stres uzrokuju promjene protoka krvi i oksigenacije u mozgu, te izazivaju aktivaciju nezrelog mozga koja ne mora biti popraćena očitim reakcijama djeteta. Dokazana je povezanost izloženosti boli i stresu s promijenjenim razvojem mozga, neovisno o drugim komorbiditetima. Prepoznavanjem dugotrajnih posljedica, prevencija, smanjenje i liječenje boli i stresa postali su imperativan dio suvremene neonatologije.

Retinopatija nedonoščadi (ili prematura retinopatija, lat. retinopathia praematurorum, engl. retinopathy of prematurity, skrać – ROP, stariji naziv retrolentalna fibroplazija) je bolest mrežnice oka nedonoščadi. Nastaje poremećajem razvoja krvnih žila mrežnice. Bolest počinje vazokonstrikcijom i obliteracijom postojeće kapilarne mreže, na što se nadovezuje bujanje novih krvnih žila retine, uz njihov prodor u staklasto tijelo. Sve je to praćeno edemom i krvarenjima u mrežnici, naposljetku fibrozom staklastog tijela i stvaranjem ožiljaka s mogućom ablacijom retine (1). ROP je dakle proliferativna bolest nezrele mrežnice, koja može dovesti do teškog oštećenja vida ili sljepoće (2).

Prematura retinopatija jedna je od kroničnih komplikacija prijevremeno rođene djece koja može biti blaga bez oštećenja vida, a može progredirati do sljepoće. Teški oblici liječe se laserskom fotokoagulacijom i/ili inhibitorima vaskulogenih faktora. U svrhu pravovremene dijagnoze i liječenja u vrlo nezrele nedonoščadi provodi se probir na retinopatiju prematuriteta. Oftalmološki pregledi provode se prema međunarodno usvojenim strogim protokolima. Prematura retinopatija jedan je od rijetkih uzroka oštećenja vida koji je preventabilan. Kako je oftalmološki pregled probira na prematurnu retinopatiju izrazito stresan, a sadašnji protokoli uključuju veliki broj djece uz brojne preglede, iako u mnogih bolest neće progredirati, istražuju se mogućnosti boljeg selekcioniranja visokorizične djece. Zbog

moćnosti nepopravljive doživotne sljepoće uslijed propuštene retinopatije sadašnje preporuke možda se neće promijeniti. Stoga se istovremeno traga za optimalnim metodama prevencije i smanjenja stresa ovog probira.

Cilj mi je prikazati dosadašnja saznanja o metodama smanjenja stresa kod probira na prematurnu retinopatiju s obzirom na važnost probira, kao i smanjenja pratećeg stresa u svrhu poboljšanja ishoda prijevremeno rođene djece.

## **2. POVIJEST ROPA**

Stari povijesni naziv za ROP je retrolentalna fibroplazija, a potječe iz vremena kada se bolest uočavala tek u završnim kasnim fazama (1). Tako je 1942. g. objavljen prvi opis retrolentalne fibroplazije koja je uzrokovala sljepoću kod prijevremeno rođene djece, što je kasnije poznato pod nazivom ROP (3). 1945. godine Charles Schepens razvio je binokularni oftalmoskop kojim je bilo moguće dobiti širokokutni pregled mrežnice. Provodila su se mnoga istraživanja 50-ih godina 20. stoljeća u kojima su dobiveni rezultati ukazivali kako anoksija u nedonoščadi može biti glavni uzrok RLF (retrolentalnoj fibroplaziji i tada su je 1952. godine nazvali kao anoksična retinopatija)(4). U isto vrijeme primijećen je porast incidencije RLF kod djece s prekomjernom terapijom kisikom (5), i u Klinici za ženske bolesti Melbourne, Australija (6). Tada je otkriveno kako uz prijevremeno rođenje, kao čimbenik rizika može biti i anoksija i hiperoksija. Stoga je uvedena stroga kontrola doziranja kisika pri čemu je smanjena incidencija RLF. Tako se u povijesti spominju tri epidemije ROP-a (4). Prva je uočena u kasnim 1940-im i 1950-im u Europi i sjevernoj Americi, kao rezultat prekomjernog korištenja kisika (7,8). Druga epidemija se razvija u razvijenim zemljama zbog povećanog broja prijevremeno rođene djece (<1000g)(9). Zemlje u razvoju i Indija spadaju pod treću epidemiju (10) zbog nedostatka odgovarajuće neonatalne skrbi i nepravilne primjene kisika, kao i manjka educiranih oftalmologa. 1984. g. napravljena je Međunarodna klasifikacija ROP-a (ICROP) dijeljenjem mrežnice u tri zone, koji se proteže od stražnjeg do prednjeg dijela mrežnice, i opisuje opseg ROP-a u satima zahvaćenosti mrežnice. 1988. godine uveden je probir koji je poboljšao vizualnu prognozu ovog stanja. Svjetska

zdravstvena organizacija procjenjuje incidenciju prijevremenih poroda na više od 12 milijuna godišnje, zemlje u razvoju imaju 19% prijevremenih poroda (11) s tendencijom rasta. U Republici Hrvatskoj je 2019.g. bilo 6.5 % prijevremenih poroda na 36471 živorođene novorođenčadi (6,5% = 2372 prematurne novorođenčadi) (12). Veće preživljavanje nedonoščadi gestacijske dobi (GD) mlađe od 25 tjedana i vrlo niske porođajne težine rezultiralo je povećanom incidencijom prematurne retinopatije i povećanjem sljepoće (13). Rano otkrivanje i pravodobna intervencija smanjuju incidenciju ROP-a. Probir ili engl. screening je pregled kojim se nastoji pravodobno otkriti nedonoščad u koje se razvije teži oblik retinopatije (stadij 3 i više) i započne pravovremeno liječenje, te za sada jedini način smanjenja incidencije teških oštećenja vida i sljepoće uzrokovane ROP-om. Kako bi se pregledi probira obavljali na vrijeme i kod sve rizične skupine nedonoščadi donesene su smjernice za probir ROP-a. 1988. g. objavljena je studija Cryo-ROP koja pokazuje uspješno liječenje ROP-a krioterapijom (14).

### **3. ROP DANAS**

Mnoge razvijene zemlje usvojile su smjernice i kriterije za probir na temelju tjelesne težine i gestacijske dobi (GD), a one se mijenjaju prema populacijskim ispitivanjima na temelju incidencije prematurne retinopatije. Postoji raznolika incidencija ROP-a u razvijenim zemljama u usporedbi sa zemljama u razvoju (15). Incidencija ROP-a mnogo je veća u zemljama u razvoju i postoji veća prevalencija bolesti u teže i starije nedonoščadi (16). Trenutne smjernice za probir koriste samo dva najvažnija čimbenika rizika, a to su : gestacijska dob i porođajna težina, a ne koriste postnatalne čimbenike. Međutim samo oko 10% nedonoščadi na probiru ima potrebu za liječenjem (4). Stoga postoji potreba za poboljšanjem postojećih protokola (smjernica) probira, razvojem novih boljih prediktora kako bi se smanjio broj pregleda za probir na ROP, a time i smanjio stres nedonoščadi kod istih.

Smjernice u Hrvatskoj preporučuju da kod nedonoščadi rođene prije 27.tjedna GD (do 26 tj + 6 dana), prvi pregled treba provesti sa 30. do 31. tjedna postmenstrualne dobi (PMD). Oni rođeni u 27. do 31. tjedna i 6 dana GD treba imati svoj prvi pregled nakon 4-5 tjedana nakon rođenja. Preporuka je da se kontrolni

pregledi odvijaju svakih 2 tjedna nakon toga. Međutim, kontrolni pregledi trebali bi se ponavljati jednom tjedno kad su vidljive promjene u zoni 1 ili stražnjoj zoni 2, postoji plus- bolest ili pre-plus bolest (rush– bolest), ili postoji bilo koja bolest stupnja 3 u bilo kojoj zoni. Od posebne je važnosti pregled za prematurnu retinopatiju prije roka od 34 tjedna postmenstrualne dobi, jer je to dob kod koje se rizik od teške bolesti smatra najvećim (13). Ove smjernice ne razlikuju se bitno od Američkih ili smjernica V. Britanije. U zemljama u razvoju neka nedonoščad mogu rano razviti agresivnu (fulminantnu) posteriornu retinopatiju (17,18). Zbog toga bi se u zemljama u razvoju, kako bi se omogućila rana identifikacija i liječenje AP-ROP-a, nedonoščad od 28 tjedna GD ili 1200g PT trebala nešto ranije pregledati u dobi od 2-3 tjedna (19). Kao smjernica za probir na ROP uzima se i PT nedonoščeta, i to je svako nedonošče s težinom  $\leq 1500\text{g}$ , koje treba biti pregledano na ROP. Također, u okvir probira ulaze nedonoščad iznad te PT i GD s nestabilnim kliničkim tijekom za kojeg njegov neonatolog to odredi. Indirektna oftalmoskopija je priznata kao zlatni standard za probir na ROP. U novije vrijeme kao potencijalna alternativa predložena je RetCam, digitalna kamera s digitalnim slikama.



SLIKA 1: RetCam Shuttle- digitalna kamera za oftalmoskopiju  
 Ophthalmology Web [Slika] Preuzeto 12.09.2020. sa: <https://www.ophthalmologyweb.com/5818Pediatric-Retinal-Imaging/54765-RetCam-Shuttle-Pediatric-Retinal-Imaging-System/>



SLIKA 2: Primjena RetCam-a  
 Neonatus Organisation [Slika] (267) Preuzeto 12.09.2020. sa: <https://neonatus.org/wp-content/uploads/2017/10/Telemedicine-and-ROP-website.pdf>  
 Lorenz B et al. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Sep;247(9):1251-62

RetCam 120 (Massie Research Laboratory Inc., Dublin, Kalifornija) je digitalna kamera za snimanje premature mrežnice koja se često koristi u pedijatrijskoj oftalmologiji. Kao prednost se navodi jednostrano postavljanje na rožnicu s oftalmološkim mazivom, daje slike izvrsne kvalitete koje je moguće arhivirati i koje je pak moguće poslati na pregled specijalistu oftalmologu u udaljenim bolnicama, ako on nije dostupan u bolnici gdje je slikano. Također, kao prednost navodi se kako je pregled vrlo nježan. Međutim, kao nedostatak izvijestio je Adams i sur. (2004) slučaj hemoragije nakon korištenja RetCam 120, najvjerojatnije zbog krhkosti vaskularnog sustava mrežnice nedonoščeta (20). Unatoč tome njezina osjetljivost i specifičnost za otkrivanje različitih faza bolesti ostaje upitna. Yen i dr.(2002) zaključili su kako RetCam slike nisu imale dovoljno osjetljivosti zamijeniti indirektni oftalmoskop (21). S druge strane, Ells i sur.(2003) je izvijestio kako tijekom uzastopnih serija pregleda RetCam-om može identificirati ROP od progresije do teške premature retinopatije koja bi zahtijevala liječenje (22). Wu i sur.(2006) usporedili su rezultate probira koje su radili indirektnom oftalmoskopijom i RetCam kamerom, te zaključili kako digitalna fotografija ima osjetljivost od 100% i specifičnost od 97,5%. Kod neke dojenčadi RetCam nije uspjela otkriti plus i pre-plus bolest. Zbog loše kvalitete slike, u 20% slučajeva bila je potrebna ponavljana indirektna oftalmoskopija (23). Glavni ograničavajući faktor koji sprječava raširenu uporabu RetCam tehnologije je trošak nabave uređaja (oko 100 000 \$). Međutim, unatoč tome, tehnologija se sve više koristi u zemljama u razvoju uz pomoć telemedicine (24-26).U novije vrijeme za liječenje ROP-a koristi se indirektna laserska fotokoagulacija koja se pokazala zlatnim standardom, testiranom vremenom i uspješnim sredstvom liječenja već dugi niz godina (27-29). Krioterapija ili terapija laserskom fotokoagulacijom imaju svoje mane, jer uzrokuju uništavanje mrežnice u rasponu do mogućeg značajnog gubitka vidnog polja. Tako se u zadnjem desetljeću razmatra uvođenje farmakološke terapije inhibitorima, vaskulogenih faktora (anti VEGF), čija je prednost u izravnom blokiranju učinka VEGF, te jednostavnoj i brznoj primjeni intravitrealnom injekcijom. Također je njezina primjena jeftinija u odnosu na laser (4). Dobiven je i objavljen rezultat korištenja intravitrealno primijenjenog bevacizumaba kao početne monoterapije koji uzrokuje regresiju ROP tipa 1 u 88% slučajeva, 9% koji je zahtijevao dodatnu lasersku fotokoagulaciju i u 1% dodatnu primjenu anti-VEGF-a (30). Nedavnim ispitivanjem dokazane su sistemske razine VEGF-a i dalje potisnute tijekom 8 tjedana nakon intravitrealne primjene (31). Kako se danas zna važnost

pravovremenog dijagnosticiranja razvoja ROP-a, preporuka je da u svakoj ustanovi postoje pisani protokoli za provođenje probira, te, ako je to moguće, koordinator za ROP koji ne mora nužno biti liječnik, i pisane obavijesti i pristanci za roditelje. Roditelji trebaju biti upoznati s postupkom i eventualnim komplikacijama pregleda (hemoragija, edem, infekcija, stres). Isto tako im je potrebno omogućiti pristup informacijama i eventualno prisustvovanje pregledu.

#### **4. ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK ROP-a**

Dugo se smatralo jedinim čimbenikom rizika za nastanak ROP-a previsoka koncentracija kisika (hiperoksija) uz nedonošenost i malenu rodnu masu. Danas se još kao čimbenici rizika navode: teški RDS, anemija, neonatalna sepsa, trombocitopenija, višestruke transfuzije krvi i apneja, te povećanje tjelesne težine postnatalno u kombinaciji s razinama faktora rasta sličnog inzulinu (IGF-1)(27).

Na primjer, nizak udio povećanja tjelesne težine odnosno povećanje tjelesne težine manje od 50% PT u prvih 6 tjedana života, smatra se važnijim, superiornijim prediktorom za razvoj teškog ROP-a od same porođajne težine i GD (32,33). Tzv. WINROP algoritam(Weight,IGF-1,Neonatal,ROP) razvio je Löfqvist i sur., koji se temelji na tjednom mjerenju tjelesne težine i razine IGF-1 u serumu od rođenja do postkonceptijske dobi od 36 tjedana (27).Trenutno se WINROP testira kako bi ga se potvrdilo kao univerzalni alat probira (4). U dosadašnjim ispitivanjima WINROP je pokazao 100% osjetljivost i 84,5% specifičnosti (27,34,35). U isto vrijeme istražuju se i drugi novi mogući prediktori (36), sE- selektori, transfuzija krvi i dr. (37). Također, neke studije pokazuju kako crnačka i latinoamerička rasa nedonoščadi kao i azijska imaju veću incidenciju i sklonija su razvoju ROP-a(38).Nedavno istraživanje ukazuje na čimbenike rizika od strane majke povezane s razvojem ROP-a. Wu i sur. pronašli su kod 144 azijske nedonoščadi, da je dob majke značajan faktor rizika osim PT (39), što sugerira potencijalno ovisan faktor rizika za razvoj ROP-a.On je različit od opaženog u zapadnoj populaciji (40). Genetska istraživanja kod monozigotnih blizanaca i druga klinička i eksperimentalna istraživanja sugeriraju snažnu genetsku predispoziciju za razvoj ROP-a (41,42). Faktori za koje se pretpostavlja da pri razvoju ROP-a imaju određenu ulogu osim nedonošenosti i

malene rodne mase su: hipoksija, hiperkapnija i hipokapnija, bronhopulmonalna displazija (BPD), otvoreni arterijski duktus (Botalli), intrakranijalno krvarenje, laktacidoza, možda i terapijska primjena inhibitora sinteze prostaglandina, deficit vitamina E, transfuzije eritrocita, nedostatak eritropoetina, i vjerojatno postoje još neki drugi nepoznati čimbenici. Učinci svih tih čimbenika na retinu se zbrajaju u izazivanju retinopatije i o njima ovisi mogućnost njezinog razvoja (1).

## 5. STRES

Unatrag nekoliko desetljeća često se spominje stres kao uzrok ili jedan od čimbenika rizika za razvoj neke bolesti. Pretpostavlja se kako isti takav učinak ima i kod prijevremeno rođene djece. Napetost ili stres (engl. stress- tlak, napetost; lat. stringere- napeti) označava prouzrokovan psihološki i fiziološki odgovor na specifične zahtjeve da bi se omogućilo izdržati posebna fizička i mentalna opterećenja (43). Stres isto tako definiramo i kao skup fizičkih i psihičkih promjena koje nastaju kada vanjski i unutarnji čimbenici (stresori) remete homeostazu, tj. fiziološku ravnotežu organizma koja je nužna za održavanje života (44). To je posljedica ugodnog ili neugodnog opterećenja organizma, a iskazuje se stresnim reakcijama, a to su: psihološki, tjelesni ili ponašajni (bihevioralni) odgovori kao npr. srdžba ili impulzivnost koje ljudi pod stresom pokazuju.

Tablica 1: Pokazatelji boli u djece.

Pokazatelji ponašanja	Fiziološki pokazatelji ponašanja
Razdražljivost, nemir, agresivnost, vrištanje, plač, jecanje, cviljenje, neobična tišina, letargija, neobično držanje, poremećen san, gubitak apetita, pojačano priljublivanje/hvatanje	Boja kože/znojenje, arterijski krvni tlak, brzina otkucaja srca, stopa disanja, zasićenje kisikom, držanje ( postura), neuroendokrini odgovori (kortikosteroid, hormon rasta, kortizol, itd.)

Prilagođeno iz Nursing Times(pristupljeno23.08.2018.);Dostupno online: <https://www.nursingtimes.net/download?ac=3028759>.

Jedan od bitnih stresora kod nedonoščadi je bol. Bol je definirana prema Međunarodnom udruženju za istraživanje boli (IASP) i Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji(SZO, WHO- World Health Organization)(45), kao neugodno osjetno i emocionalno (osjećajno) iskustvo udruženo s akutnim ili mogućim/potencijalnim oštećenjem tkiva ili uvjetovano tom štetom ili ozljedom. Unatoč svojoj neugodnosti bol je važan dio postojanja. Ona potiče organizam kako bi se oslobodio i riješio



škodljivog stimulansa povezanih s njenim izvorom. Istraživanjem invazivnih procedura (postupaka) u NICU, nađena je učestalost invazivnih postupaka koja je bila obrnuto proporcionalna s GD i težinom bolesti (46-48). Tako, što je nedonošče manje i bolesnije to je veći broj bolnih postupaka. Za usporedbu, Barker i Rutter (1995), Porter i kolege(1999), te Stevens i kolege(1999) napravili su studije u kojima su dobili ukupan broj invazivnih postupaka:

- nedonošče GD 23 tjedana, PT 560g, imalo je 488 nametnutih bolnih postupaka obavljenih tijekom boravka u bolnici, (Barker)
- nedonoščad rođena između 27 i 31 tjedna GD primila su u prosjeku 134 bolna postupka u prva 2 tjedna života, a otprilike 10% najmlađe ili bolesne nedonoščadi dobila je više od 300 bolnih postupaka. (Stevens)
- utvrdili su da su prijevremeno rođena djeca u prosjeku doživjela više od 700 bolnih postupaka tijekom njihove hospitalizacije, a podijelili su ih na blago i umjereno bolne, te vrlo bolne invazivne postupke(Porter).

Prema statistici AAP (American Academy of pediatrics) svake godine se u USA izvede oko 450 000 pregleda za probir na ROP (49). Tijekom 20. stoljeća postojalo je mišljenje kako nedonoščad ne osjećaju bol, pa je tako jedna od posljedica bila ta da su operacije novorođenčadi rutinski provedene uz minimalnu ili nikakvu anesteziju do kasnih 1980.-ih (50,51).

Često su robusni odgovori na bolne podražaje odbačeni kao fiziološki ili bihevioralni refleksi, a nisu povezani sa svjesnim iskustvom boli (52). Bitna sastavnica kompleksnog odgovora na stres i bol jest hormonska os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda odnosno njena kora koja je odgovorna za pojačano lučenje kortizola u stresu. Kortizol utječe na brojne sustave u našem organizmu, jer sudjeluje u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Bol koju doživljava novorođenčad, može nepovoljno utjecati na interakciju roditelja i novorođenčadi, na njihove prehrambene obrasce, na njihovu prilagodbu na vanjski svijet, te na njihov rast i razvoj. Kako novorođenčad nije u stanju verbalno izraziti bol koju osjećaju, promatramo njihove fiziološke promjene, promjene ponašanja i razine hormona stresa kako bi se identificiralo njihovo iskustvo boli, prisutnost i stupanj boli, te reakcija na postupke. Dokazi pokazuju da percepcija boli započinje u drugom trimestru trudnoće, dakle prije trećeg i posljednjeg trimestra. Tako su prijevremeno

rođena djeca podvrgnuta bolnim iskustvima i ta iskustva mogu rezultirati važnim kratkoročnim reakcijama na stres kao i dugoročnim učincima na razvoj. Istraživanja su pokazala kako je od 16. tjedna gestacije prijenos boli s perifernog receptora na korteks moguć i sigurno je potpuno razvijen do 26. tjedna gestacije. Također se zna da se inhibitoriska silazna vlakna za bol koja oslobađaju serotonin, razvijaju tek nakon rođenja, stoga je moguće da nedonoščad i fetus osjećaju veću bol od male dojenčadi (53). Odnosno, mlađa nedonoščad imaju niži prag boli od starijih zbog nezrelosti sustava inhibicije boli (54). Nedonoščad rođena s manje od 28 tjedana GD koja borave u NICU, imaju nezrelije reakcije boli kod uzimanja uzoraka iz pete od nedonoščadi u dobi od 32 tjedna postkonceptijske dobi (55). Razlike u tim uzorcima reakcija bile su u velikoj korelaciji s brojem invazivnih postupaka proživljenih od rođenja, a ne s nekim drugim kliničkim čimbenicima (dob, težina bolesti, Apgar ocjena, PT) Ti podaci pokazuju kako bi ponavljajuća bol mogla promijeniti neurološki odgovor na bol, što u konačnici dovodi do promijenjenih neurobiheviornalnih reakcija na svaki sljedeći bolni događaj (56).

Obzirom na rečeno, svaka manipulacija potencijalno je stresna (promjena temperature, svjetla, buke), i može poremetiti njihova ponašanja sa štetnim posljedicama (53).

Slične biheviornalne promjene u ponašanju primijećene su u kasnijem djetinjstvu kod novorođenčadi koja su bila izložena dugotrajnoj intenzivnoj neonatalnoj njezi i multiplim bolnim i stresnim događajima, kao dio njihove produžene hospitalizacije i potrebnih medicinskih postupaka. Povećala se njihova ranjivost na stresne poremećaje i ponašanje u odrasloj dobi, posredovano anksioznošću. Time se dokazuje da rani događaji ne potiču samo akutne promjene, već mogu nastati stalne strukturne i funkcionalne promjene (57). Fiziološki mehanizmi koji su uključeni u pojavu boli poznati su kao nocicepcija. Pojam nocicepcija, odnosi se na sposobnost živca da otkrije štetne podražaje i informacije koje se tiču podražaja i prenosi u mozak na tumačenje (58). Nocicepcija daje točan opis djetetovog odgovora na stimulans koji oštećuje tkivo (59), a odgovori su istodobne reakcije na percepciju boli. To je iskustvo emocija i autonomnih somatomotornih endokrinih odgovora, a ne slijedi reakcija (60). Nociceptivni neuroni su osjetljivi na toplotne, mehaničke i kemijske štetne podražaje. Taktilni i štetni podražaji izazivaju povlačenje udova u novorođenčadi u dobi od samo 27 tjedana GD (61,62). U prošlosti se kao argument

za opravdavanje mišljenja kako su živčani sustavi prijevremeno rođenog djeteta nezreli (59) i da zbog toga nedonošče nije sposobno doživjeti bol (63-66), koristio podatak o nedostatku mijelinizacije. Međutim, nepotpuna mijelinizacija neonatalnih živaca rezultira većom brzinom provođenja, što govori u prilog već navedenom kako nedonoščad i novorođenčad imaju jači osjet boli od dojenčadi nakon 2 mjeseca života.

Kao što je već navedeno, postoje višestruki dokazi koji upućuju na to da ponavljano i produljeno izlaganje boli u ranoj dobi mijenja djetetovo procesuiranje boli, dugoročan razvoj, kasnije osjetljivost na bol i može pridonijeti prijelazu od akutne boli u kroničnu bol (67-70). Ako se premalo vodi briga o suzbijanju boli to dovodi do značajnih kratkoročnih i dugoročnih štetnih posljedica (71-73). Kratkoročne posljedice bolnih postupaka sastoje se od smanjenog zasićenja kisikom (74,75), značajno niži parcijalni tlak kisika (76), povećani otkucaji srca (77,78), povećani krvni tlak (79), brze fluktuacije intrakranijalnog tlaka (80) i povećana razina kortizola u plazmi, aldosterona, hormona rasta, katekolamina i glukagona (71,81). Fiziološki odgovori predstavljaju problem za nedonoščad, jer ovi odgovori neadekvatno iscrpe zalihe energije nedonoščadi, što povećava mogućnost morbiditeta i smrtnosti (82,83). Fizički i psihološki stres depresijom imunološkog sustava povećava mogućnost razvoja infekcije i sepse (84-87).

Pretpostavka je da su dugoročne posljedice neadekvatnog liječenja boli u nedonoščadi povezani s nezrelošću živčanog sustava novorođenčeta. Promjene u perifernom i središnjem živčanom sustavu (SŽS) su urođene i kritične za normalan razvoj fetusa i novorođenčeta (67).

Podaci demonstriraju da je akutna ozljeda u kritičnom razdoblju razvoja faktor rizika za promijenjeni razvoj. Nalazi kohortnih i unakrsnih studija objašnjavaju kako su ponovljeni bolni postupci povezani s dugoročnim štetnim događajima kao što su: pojačana percepcijska senzibilizacija (88), otupljivanje odgovora osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (90), veći problemi kod naknadnih operacija koje zahtijevaju veće doziranje fetanyla (91), niži pragovi odgovora na povlačenje koji traju barem prvu godinu života (92), niži kognitivni i motorički razvoj sa 8 i 18 mjeseci (93), povećana osjetljivost na dječje ozljede (94) i veća učestalost tjelesnih tegoba (95-97). S obzirom da je utjecaj okoliša na težinu boli povezan sa stresom u

ranom životnom dobu (98-101), važnost ublaživanja nenormalne stimulacije tijekom novorođenačkog perioda ne smije se zanemariti.

## **5.1 STRES I PROBIR NA ROP**

Nakon godina provođenja probira na ROP, došlo se do novih spoznaja o štetnim učincima. Zato što je to bolan postupak (102-106), to je i stresan postupak koji preplavljuje i iscrpljuje nedonošče (107). Znajući koliko nedonoščad stresno doživljava mnoge postupke redovite njege (vaganje, prematanje), kliničari su počeli vjerovati kako novorođenčad podvrgnuta probiru na ROP doživljavaju bol, a ponekad dolazi i do kardiorespiratornog kolapsa nakon postupka (108). Nažalost, unatoč mnogih istraživanja za pronalazak adekvatnog tretmana proceduralne boli, nema jedinstvenog stava struke. Mnogo objavljenih studija pokazuju da je postupak probira na ROP bolan i da neuspjeh u liječenju boli može dovesti do kratkoročnih komplikacija koji uključuju promjene vitalnih znakova (109)(otkucaji srca, smanjenje razine zasićenosti kisikom)(102-104,110-112), a spominju se i povraćanje, apneja i potreba za povećanom respiratornom potporom (109).

Dugoročne komplikacije su moguće u smislu fizioloških, bihevioralnih i kognitivnih posljedica, uključujući izmijenjenu obradu boli, poremećaj manjka pažnje, oslabljena sposobnost vidne percepcije ili vidno-motoričke integracije (113-115) i loše izvršne funkcije (116,117). Nasuprot tome, postoje istraživanja koja su pokazala da bespotrebna primjena analgetske terapije produžava potrebu za mehaničkom ventilacijom, odgađa hranjenja ili dovodi do drugih posljedica. One uključuju oštećenje mozga, slabe vještine socijalizacije i oslabljenu izvedbu u kratkoročnim memorijskim zadacima (113,114). Takva tumačenja za i protiv tretiranja boli i posljedice koje uzrokuje stres i bol, dovode do često subjektivnih tumačenja i teške procjene boli, te sukoba u skrbi nedonoščadi smještene u NICU (118-120).

Kako bi se bol mogla ublažiti, liječiti prvo trebamo procijeniti koliku razinu boli nedonošče doživljava. U tu svrhu razvijen je velik broj skala za procjenu bola/stresa.

## 5.2 PROCJENA BOLI/SKALE ZA PROCJENU BOLI KOD NEDONOŠČADI

S vremenom su razvijene mnogobrojne skale za procjenu boli kod nedonoščadi. Mnoge od njih objedinjuju bihevioralne, fiziološke i druge varijable, ali te varijable možda neće nužno reagirati na neonatalnu bol na slične ili specifične načine. Međusobna pouzdanost i subjektivnost ljudskih procjena dodatno su ograničavajući čimbenici u njihovoj upotrebi (120,121-123). Usvajanje objektivne metode procjene boli uvelike poboljšava kvalitetu upravljanja bolom u NICU-u i drugdje, izbjegavajući neliječenu bol ili prekomjernu analgeziju. Iako postoji velik broj skala (30 i više) za procjenu boli kod novorođenčadi, ni jedna od njih se ne koristi kao univerzalni zlatni standard, što ukazuje na složenost problema s obzirom na raznolikost patologije u toj dobnoj skupini. Zbog opterećenja medicinskih sestara u NICU, metode procjene boli trebaju biti dizajnirane tako da smanje to opterećenje kao i nuspojavu prekomjernog ili nedovoljnog doziranja analgetika, varijabilnost kliničke prakse unutar i između različitih NICU-a i komplikacije poput tolerancije, odustajanja od pregleda ili odgođenog oporavka od analgezije/sedacije (124-126). Pri procjeni boli veoma važnu ulogu imaju odgovori koje nedonošče daje, a ovise o mnogim varijablama: npr. postnatalna dob, stanje svijesti/sna, opioidna analgezija i prethodno iskustvo doživljenog stresa i boli također utječu na obrazac, stupanj i latenciju odgovora (127-129). Kod procjene boli, prilikom probira na ROP, važno je imati na umu osjetljivu prirodu oka i savjetuje se oprez pri izvlačenju zaključaka iz studija koje se provode na postupcima koji uključuju druga područja tijela. Na reakciju djeteta i procjenu boli mogu utjecati postupci poduzeti prije samog pregleda kao prematanje, hranjenje, postavljanje sonde za hranjenje i drugi postupci redovite njege u NICU, te da li je dijete spavalo ili bilo u budnom stanju (130). Procijeniti fizičko ili mentalno stanje nedonoščadi samo iz vitalnih parametara, kao što su srčana akcija i broj respiracija, ne čini se dovoljnim, jer na te parametre mogu utjecati brojni drugi čimbenici (110). Nesposobnost novorođenčeta da verbalizira bol, čini ključnim za zdravstveno osoblje da ovisi o bihevioralnim i fiziološkim reakcijama kako bi ocijenili stres/nelagodu uzrokovanu postupcima probira. Različite ocjene boli sada omogućuju procjenu i ocjenu učinaka analgezije kod nedonoščadi i novorođenčadi (131-133). Postoji više validiranih skala za procjenu boli koje se koriste u NICU, a

preporučio ih je AAP i drugi međunarodni istraživači uključujući International Evidence-Based Group for Neonatal Pain (134-136)

Ovo su neke od njih:

1. Neonatal Facial Coding System (NFCS) – sustav neonatalnog kodiranja lica
2. Premature Infant Pain Profile (PIPP) – Profil boli kod prijevremeno rođene djece
3. Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (NPASS) – Skala neonatalne boli, agitacije i sedacije
4. Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) – Bihevioralni profil boli
5. Douleur Aiguë du Nouveau – né (DAN) – Profil boli kod nedonoščadi
6. Prematur Infant Pain Profile – Revised (PIPP – R) – revidirani PIPP
7. Faceless Acute Neonatal Pain Scale (FANS) – Ljestvica akutne neonatalne boli bez lica
8. Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) – Neonatalna skala boli
9. Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression and Sleeplessness (CRIES) – plač, potreba za kisikom, povišeni vitalni znakovi, izraz lica i nespavanje,

i mnoge druge.

U istraživanjima se najčešće koriste skale: PIPP-R, NIPS, CRIES, NPASS, FLACC.

Iako postoje brojne skale za procjenu neonatalne boli, samo njih pet su podvrgnute rigoroznom psihometrijskom ispitivanju s pacijentima koji su im služili kao vlastite kontrole, mjereći njihove fiziološke i bihevioralne reakcije pomoću dotične skale [NFCS (138,139), PIPP (133,140,141), NPASS (142,143), BIIP (144), DAN (145)]. Mnogi postojeći alati za procjenu boli testirani su na postojećim ili novorazvijenim alatima i jedni protiv drugih kako bi se utvrdilo koji je pouzdaniji za određenu populaciju i primjenu (146,147). Uz nove spoznaje potreba za dodatna istraživanja čimbenika kao što su GD i bihevioralno stanje mogu igrati značajnu ulogu u procjeni boli i već su uključeni u nekim skalama za procjenu poput revidirane PIPP skale (PIPP-R). Istražuju se i neke nove tehnologije za mjerenje odgovora na bol kao što su spektroskopija bliskog infracrvenog zračenja (NIRS – near-infrared spectroscopy), amplitudno integrirana encefalografija (A- EEG), funkcionalna MRI, provodljivost

kože i procjena varijabilnosti otkucaja srca (148,149). Ako se neurofiziološke mjere pokazuju pouzdanijima i mjerljivima, ove bi se mjere mogle koristiti u budućnosti za istovremenu korelaciju sa skalama za procjenu fizioloških i bihevioralne boli za određivanje klinički najkorisnijih alata. Postoji još jedan bitan faktor u procjeni boli, a to je vještina i spremnost kliničara da procijeni i protumači znakove boli.

Studije pokazuju kako postoje značajne razlike između pružateljeve edukacije i iskustva u prepoznavanju boli (150-152). Prilikom samog probira na ROP zna se kako već svi postupci pripreme za pregled kao što je kapanje očiju u nekoliko navrata, prematanje, zamatanje, pozicioniranje i vađenje iz inkubatora ili držanje predstavljaju stres za nedonošče. Količina doživljenog stresa također ovisi o GD, PT, PMD, zdravstvenom stanju djeteta (mehanička ventilacija, intra kranijalno krvarenje-ICH, sepsa), ovisnosti o dodanom kisiku, vremenskom trajanju pregleda, intenzitetu svjetla (prije, za vrijeme i nakon pregleda – midrijaza!) i na kraju prilikom samog pregleda o tehnici pregleda (BIO ili RetCam), uvođenju retraktora vjeđa (blefarostat – spekulum za vjeđe) i skleralnog identatora za zakretanje bulbusa, te sistemskom djelovanju kapi za midrijazu, topičkih kapi, ili datih lijekova za analgeziju i sedaciju. Istraživanja pokazuju da pregledi koji vremenski traju dulje od 2 minute, dijete dobro ne podnosi (13), te postoje proturječni dokazi o fiziološkim promjenama koje se javljaju kao posljedica uznemirujućeg pregleda. Tijekom pregleda kao najstresniji događaj navodi se postupak stavljanja blefarostata u oko i pritisak na bulbus. Većina istraživanja navodi kako je to bio najneugodniji aspekt probira (105,153,154). Po nekim su autorima obje tehnike probira uz korištenje blefarostata i/ili skleralnog identatora bile bolne i stresne (165). Mukherjee i kolege su otkrili da su broj otkucaja srca i respiracija bili značajno veći u skupini pregledanih indirektnom oftalmoskopijom nego u skupini snimanih RetCam-om (166). Nedugo zatim, 2010. godine Dhaliwel i sur. nisu u svom ispitivanju pronašli razlike u tehnikama po PIPP scoru (155). Fundoskopija izvedena binokularnim indirektnim oftalmoskopom je tehnika referentnog pregleda na ROP iako je povezan s bolovima i stresom. Snimanje digitalnom kamerom (RetCam, WFDRI- Wide-field digital retina imaging) je tehnika koju treba još bolje istražiti i ocijeniti. Prednost digitalne kamere može, uz mogućnost ponovnog pregleda slika nakon probira, biti i ta da ima niži intenzitet svjetla koji se koristi, te tako može uzrokovati manje fotofobije i manje neugodnosti za novorođenče (157). Sve više neonatalnih jedinica (NICU) nastoji smanjiti bolna

iskustva i stres nedonoščadi. 2001. godine The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain daje smjernice za prevenciju i tretiranje neonatalne proceduralne boli (136). Potrebna su daljnja istraživanja odgovarajućeg i efektivnog modaliteta analgezije u ranom djetinjstvu. Uostalom, akutna je bol proglašena petim vitalnim znakom zajedno s pulsom, tlakom, disanjem i temperaturom i predstavlja važan prediktor ugroze tjelesnog i psihičkog integriteta bolesnika (158).



SLIKA 3: Indirektni oftalmoskop

Media instrumenti [Slika] Preuzeto 12.09.2020. sa: <http://www.media-instrumenti.hr/proizvod.aspx?rbr=292>



SLIKA 4: Pregled oftalmologa indirektnim oftalmoskopom nedonoščeta prilikom pregleda na ROP

Slika iz privatne zbirke prof.dr.sc. Vukojevića ustupljena 07.09.2020. za potrebe izrade ovog diplomskog rada

## 6. TRETIRANJE AKUTNE (proceduralne) BOLI KOD NEDONOŠČADI

Kao što je poznato tretiranje akutne, proceduralne boli je izazov za sve kliničare. Kod probira na ROP dokazano je kako je postupak pregleda stresan i bolan za nedonošče s kratkoročnim i dugoročnim posljedicama. Stoga su do danas provedena mnoga istraživanja u kojima se istražuje utjecaj farmakoloških i nefarmakoloških metoda tretiranja proceduralne boli. Zbog još uvijek nedovoljno poznate farmakokinetike lijekova, još uvijek se traži najbolji lijek i doza za postizanje kvalitetne analgesedacije kod prijevremeno rođene djece. Često se pribjegava zanemarivanju saznanja o prisustvu stresa kod pregleda nedonoščadi i ublažavanja istog, a dokazi su pokazali da je liječenje boli tijekom pregleda na ROP bilo nedovoljno (112).



## **6.1.FARMAKOLOŠKE METODE**

Primjena svakog lijeka sa sobom donosi i svoje eventualne nuspojave. Kad god se primjenjuje farmakološka terapija (posebno sustavna analgezija), ravnoteža koristi u odnosu na štetne učinke intervencije moraju se uzeti u obzir (159), posebno štetni učinci opioidne terapije koji uključuju respiratornu depresiju, hipotenziju, smanjenje diureze, smanjenju pokretljivost crijeva. Od sustavnih farmakoloških lijekova koji smanjuju neonatalnu bol i stres, to su neopioidni analgetici (acetaminofen i ketamin), nestereoidna protuupalna sredstva i opioidni analgetici (morfij, fentanyl, oksikodon i metadon).

### **6.1.1.OPIOIDI**

Opioidi pružaju istovremeno analgeziju i sedaciju, pogodni su za sve dobne skupine, imaju širok terapijski prozor, a smanjuju fiziološke reakcije na stres. Morfij i fentanyl su najčešće korišteni opioidi u novorođenčadi (160). Kod probira na ROP jedna retrospektivna studija utvrdila je da su se pogoršanje respiratornog statusa, temperaturne nestabilnosti (izvan raspona od 36,5 i 37,4°C) apneja i bradikardija pojavili češće i to najčešće kod korištenja morfija (161). Također u nekim studijama izvještavaju kako su analgetski učinci morfija u smanjenju akutne proceduralne boli kontroverzni (162-164). Morfij se ne koristi rutinski za ublažavanje proceduralne boli kod neventilirane nedonoščadi (165). Kao jedan od problema primjene morfija spominje se priprema infuzija morfija u NICU koja uključuje ručno razrjeđivanje malih količina, što dovodi do značajnih netočnosti u koncentraciji isporučenoj nedonoščadi (166).

Od opioida Remifentanil ima kemijsku strukturu sličnu onoj fentanylu, ali ima dvostruku jačinu analgetika s ultrakratkim trajanjem djelovanja (3-15 min). Njegova ekskrecija je neovisna o radu jetre i bubrega. On se uspješno koristi za kratke invazivne postupke kod novorođenčadi (npr. intubacija), ali nedostaju detaljni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka (167). U svojoj studiji Kamraljeet i dr. preporučuju duboku sedaciju sa lijekovima kratkog djelovanja kao što su ketamin i remifentanil ili infuzije fentanyla u niskim dozama za probir na ROP (168,169).

Zbog svojih nuspojava i još nedovoljno istraženih djelovanja kod analgezije nedonoščadi, nema rutinske primjene opioida kod probira na ROP ventilirane nedonoščadi, osim u slučaju kada ga ono dobije zbog drugih čimbenika u sklopu liječenja.

### **6.1.2. OSTALI LIJEKOVI**

Od grupe benzodiazepama spominje se u sklopu probira na ROP midazolam apliciran intranazalno korišten kod starije djece, ali ovaj način primjene nije testiran kod novorođenčadi (170). On ima sedativne učinke, ali nema analgetske (171). Njihova primjena mogla bi dovesti do krivih zaključaka kako nedonošče ne osjeća i ne pokazuje bol.

### **6.1.3. DUGOROČNI ISHODI**

Ostaje neizvjesno, je li dugotrajna primjena neonatalnih sedativa i/ili analgetika ima dugoročne kliničke neurološke i bihevioralne posljedice (113,114,172-174).

### **6.1.4. TOPIČKI ANESTETIK**

Prije svakog pregleda na ROP nedonoščetu se rutinski ukapaju kapi lokalnog anestetika (proparakain, tetrakain). Njihovo djelovanje traje oko 10-20 minuta, a korist njihove primjene se ispitala u nekoliko različitih studija gdje su dobiveni oprečni rezultati. Saunders i kolege nisu pozitivno ocijenili rezultate primjene proparakaina, međutim u toj istoj studiji nisu koristili standardiziranu skalu za procjenu boli (175). U novije vrijeme Cogen i kolege u svom su istraživanju dobili rezultate triju skupina pri čemu su koristili PIPP skalu (176). Promatrali su nedonoščad prilikom pregleda indirektnom oftalmoskopijom, BIO uz korištenje bleferostata, i treća grupa uz korištenje skleralne depresije. Ni u jednoj grupi nije bilo razlike u postotku s PIPP skorom  $\geq 11$  između tretirane grupe i kontrolne skupine nedonoščadi. Autori su tako zaključili kako topikalna anestezija može marginalno umanjiti bol u nedonoščadi i pri tom nije pronašla štetan učinak kapi (154).

U isto vrijeme druga istraživanja govore o značajnom ublažavanju boli pri čemu je primijećen znatno niži PIPP rezultat na drugom ROP pregledu. Prilikom drugog pregleda dobiven je isti rezultat u obje skupine (kapi proparakaina i kontrolne skupine). Rezultati tog istraživanja sugeriraju da novorođenčad starije GD (35,3 tjedana GD) mogu imati veću sposobnost toleriranja probira na ROP. Tako možemo zaključiti kako je primjena topičkog anestetika prilikom probira na ROP skromnog učinka, ali u ispitivanjima zajedno s primjenom nefarmakoloških tehnika za ublažavanje boli rezultati su pozitivni.

## **6.2.NEFARMAKOLOŠKE TEHNIKE UBLAŽAVANJA STRESA**

U novije vrijeme se zbog nejasnih smjernica i nepoznanica kod farmakološkog ublažavanja boli, analgeziju i sedaciju i njihovih neželjenih nuspojava, sve više govori o nefarmakološkim tehnikama ublažavanja stresa i boli kod nedonoščadi prilikom probira na ROP. Zato je predložena upotreba saharoze kao analgetika za bolne postupke u dojenčadi, s analgezijom posredovanom endogenim opioidnim i neopiodnim sustavima. Istraživanja upotrebe saharoze, jednog od najčešće proučavanog slatkog okusa, počinje u kasnim 1980-tim (177,178). Sličnu dobrobit smanjenja boli imale su još oralna glukoza i dekstroza koje su pokazale slične koristi za smanjenje proceduralne boli kod novorođenčadi (179). U nekim je zemljama saharoza svrstana u grupu lijekova, u nekima ne. Cochrane je 2004. godine objavio pregled dostupnih istraživanja i zaključio da se primjenom saharoze općenito snižavaju rezultati pokazatelja fiziološke i bihevioralne boli, te kod novorođenčadi podvrgnutih uzimanju uzoraka iz pete ili venepunkcijom, s minimalnim ili nikakvim nuspojavama (180). Rezultati istraživanja su nejasni kod nedonoščadi (181). U pregledu dostupne literature i provedenih istraživanja pozitivne rezultate dobili su Gal i sur. (2005.), Boyl i sur. (2006.), Cohrane (2004.), Stevens i sur. (2016.), te Bueno i sur. (2013.) i Mitchel i sur (2004.)(179,180,103,102,182). Neki od njih su kod pregleda na ROP u svojim istraživanjima uz saharozu, koristili i druge nefarmakološke tehnike ublažavanja boli kao što je nenutritivno sisanje (NNS) ili povijanje. Tako je O'Sullivan i dr. (2010.), kod uzorka od 40 novorođenčadi u kontrolnoj grupi, nedonoščad bila povijena i dobila 0,2 ml sterilne vode peroralno uz pomoć šprice i dude varalice (130). Istraživana skupina je također bila povijena i dobila 0,2 ml 24% saharoze peroralno uz pomoć šprice i dude varalice. Nije bilo

razlike u prosječnoj GD pri rođenju, prosječnoj PT ili korigiranoj GD pri prvom pregledu između obje skupine. Korištenjem skale neonatalne boli, agitacije i sedacije (N – PASS) procijenjeno je da skupina koja je dobila saharozu ima znatno niži medijan ocjene skale tijekom probira na ROP. Razlika je vidljiva sa 1,5 odnosno 2 boda na skali prilikom stavljanja bleferostata i pritiskom skleralnim identatorom (6,5 vs 5 i 9,5 vs 7,5). Tijekom pregleda, manji je broj nedonoščadi doživjelo epizode desaturacije ili bradikardije u interventnoj skupini (1:4). Primjena saharoze u kombinaciji s nenutritivnim sisanjem (NNS) i povijanjem doprinijela je smanjenju rezultata bihevioralne i fiziološke boli tijekom pregleda na ROP. Primijećeno je kako je unatoč tome bodovni rezultat bio stalno visok što predstavlja daljnji izazov kod ublažavanja boli. 2010. godine Grabska i sur., u svom istraživanju nisu pronašli korist od istih intervencija (saharozu, povijanje i NNS). Oni vjeruju da se nelagoda (stres) uzrokovana povlačenjem vjeđa i skleralnom depresijom ne može ublažiti saharozom, kao relativno blagim analgetikom. Ukazano je na potrebu za daljnjim istraživanjima potrebnih učinkovitih doza (183). U istraživanju je donesena jednoglasna izjava za prevenciju i upravljanje bolom kod novorođenčadi kojom se preporuča doza saharoze za nedonoščad 0,1 – 0,4 ml 12-24% saharoze i 2 ml za novorođenčad. Kanvaljeet i kolege (184), kao preporuku kod intubirane nedonoščadi nude na temelju PMD, doziranje saharoze izravno na jezik djeteta, kako slijedi:

- 🚦 24-26 tj PMD 0,1 ml
- 🚦 27-31 tj PMD 0,25 ml
- 🚦 32-36 tj PMD 0,5 ml
- 🚦 37-44 tj PMD 1 ml
- 🚦 45-60 tj PMD 2 ml

Kod primjene saharoze potrebno je pratiti promjene vitalnih znakova kao i eventualne kliničke znakove gušenja. Nekoliko studija je izvijestilo kako su ponovljene doze učinkovite kod nedonoščadi (185,186). Sustavnim je pak pregledom, učinkovitosti i sigurnosti ponovljene doze saharoze za proceduralnu bol u novorođenčadi, pronađen ograničen dokaz za dugoročne učinke saharoze na kasniji neurorazvoj i preporuka je da se taj postupak dodatno istraži (187). Naime, primijećeni su kod nedonoščadi mlađe od 32. tjedna GD, koja je primila više od 10 doza tijekom 24 h, štetni neurorazvojni učinci saharoze (188,189). Rezultati ove studije su dovedeni u pitanje, stoga je potrebno također dodatno istraživanje istog

(190). Boyle i kolege otkrili su da se sisanjem na bočicu smanjuju stresne reakcije kod probira novorođenčadi na ROP, bez obzira da li je data saharoza ili voda (102). Isto tako je Cochrane svojim pregledom o učinku hranjenja na dojku ili majčinim mlijekom, zaključio da je majčino mlijeko jednako učinkovito kao saharoza za ublažavanje boli kod novorođenčadi podvrgnute bolnom postupku (191). Iz toga se može zaključiti kako zapravo nije bitno koji pripravak (majčino mlijeko, saharoza, sok, voda) se novorođenčetu daje, već je bitno da ima osjećaj hranjenja kao utjehu. Postoji velik raspon varijacija preporučenih doza povezanih s klinički značajnim smanjenjem rezultata intenziteta boli, ali najmanja učinkovita doza (tj. doza povezana s klinički značajnim smanjenjem rezultata intenziteta boli) još nije uspostavljena.

Strube i kolege proveli su studiju koja je uspoređivala protokole hranjenja prije probira na ROP (192). Podijeljena je novorođenčad u 2 grupe: prva hranjena 1 h prije pregleda, druga bez hranjenja unutar 2 h prije pregleda, i zaključili su da 19% manje plaču ona novorođenčad koja je hranjena 1 h prije pregleda. Tako će, suprotno uobičajenoj praksi da se dijete ne hrani prije pregleda barem 2 h, dijete koje je nahranjeno 1 sat prije pregleda doživjeti manju količinu stresa prilikom probira na ROP. Također nije primijećeno češće povraćanje ili aspiracija kod hranjene djece od uobičajenog. Slater i kolege su razmišljali da je oralna saharoza zapravo samo distraktor bolnih podražaja, dajući niže rezultate PIPP skale koji se pogrešno tumače kao ublažavanje boli (193). Tome u prilog idu rezultati većine istraživanja u kojima su dobiveni rezultati manji za samo 1,5 – 2 boda razlike i da su ti bodovi još uvijek veći i procijenjena bol velika. Bellieni i sur. u svoje dvije recenzije (2008. i 2015.) navodi kako prevencija boli nije među glavnim istraživanim problemima. Kaže da čak 75%, odnosno u drugoj recenziji 64% novorođenčadi, pati od boli tijekom istraživanja u kontrolnoj skupini, jer je primalo placebo ili nije bilo u nikakvom postupku za ublažavanje boli (194,195). Pri tome pozivaju etička povjerenstva da odbiju klinička ispitivanja koja izlažu djecu nepotrebnoj boli i časopise da takva istraživanja ne objavljuju.

Krajem 20. i početkom 21. stoljeća počinju se istraživati druge nefarmakološke tehnike za ublažavanje boli kod nedonoščadi. To su najčešće tehnike nenutritivnog sisanja (NNS), povijanja ili laganog „ušušavanja“- slobodni prijevod (facilitated toucking- nešto slično fetalnom položaju) u kombinaciji sa slatkim okusom. Zabilježili

su kod pregleda na ROP uz primjenu 25% glukoze da su povezane s većom dobrobiti za novorođenčad (196-198), ili nikakvom koristi (199,200). Unatoč brojnim istraživanjima i dokazima, ostaju otvorena brojna pitanja povezana s optimalnom dozom, trajnim učinkom, mogućnošću dugoročnog štetnog ishoda i zabrinutost zbog sedativnih i analgetskih svojstava povezanih s opetovanom upotrebom otopina slatkog okusa za smanjenje novorođenačke boli (196).

Uz ove tehnike povijanja i primjene saharoze, postoje istraživanja koja ispituju analgetsko djelovanje dojenja kombinirano sa standardnom njegom (anestetske kapi, povijanje, „gniježđenje“) prilikom pregledana ROP. Rosalie i sur.su utvrdili da su uz dojenje i standardnu njegu, rezultati boli značajno smanjeni u odnosu na samu primjenu standardne njege (201). Druga istraživanja su pokazala kako je dojenje učinkovitije za smanjenje stresa i proceduralne boli od saharoze (202-204) i glukoze (205). U svim tim postupcima čini se da prisutnost majke ima značajnu ulogu. Dojenje i majčino držanje s dudom varalicom, bitno smanjuje plakanje terminskog novorođenčeta od onog kojeg drži medicinska sestra s dudom varalicom (206). Kod novorođenčadi učinkovitost izravnog dojenja ovisi o njegovoj GD i zrelosti uzorka sisanja (207), kao i zdravstvenom stanju. Vezano uz dojenje novorođenčeta razvijala se tehnika Kangaroo Care (KC) ili još nazvano „kontakt koža na kožu“. Prva istraživanja kod prijevremeno rođene djece GD od 32 do 36 tjedana bila je 2003. godine (208), a slijedile su ih druge. U njima je dokazano da KC značajno smanjuje bihevioralne reakcije, a Cochrane sistemski pregled je ukazao na to da je povezan s poboljšanim ritmom srca, kortizolom u serumu i slini, PIPP rezultatima u 30., 60. i 90. sekundi, rezultatima neonatalnog sustava kodiranja lica, ocjene neonatalne skale boli i stanja spavanja/budnosti (209). Majčino ljuljanje, pjevanje i dojenje kod nedonoščadi od 32 – 36 tjedna GD nije se pokazalo boljim od samog KC-a.

Upotreba dudu varalice i nenutritivno sisanje (NNS), počelo se istraživati sredinom 1980-ih u studijama gdje je nađena značajna korist NNS samo kod terminske novorođenčadi (197,210).

Kao tehnike za ublažavanje boli, uz sve navedeno, koristi se povijanje, „facilitated tucking“ -lagano podržavanje koje dopušta gibanje ekstremiteta u smanjenom obimu, sl. prijevod „lagano ušuškavanje“, pri čemu se ekstremiteti novorođenčeta privinu tijelu medijalno, kako bismo imitirali fetalni položaj djeteta u uterusu (211). Efekt tog

položaja djeteta je istraživana kod nedonoščadi koja su podvrgnuta uobičajeno izvedenim postupcima narušavanja integriteta kože (venepunkcija, uzimanje uzorka iz pete) i pokazalo se da smanjuje razinu fizioloških, bihevioralnih i složenih biobihevioralnih pokazatelja odgovora na bol (197,212-218). Slično tome je omatanje djeteta plahtom ili pokrivačem, čija su istraživanja pokazala (219) kako je taj postupak manje uspješan od dude varalice. Kod nedonoščadi iznad 31 tjedna PMD povijanje je poboljšalo reakciju na bol i oporavak (220,221). Kod nedonoščadi manje od 31 tjedna PMD rezultati su bili lošiji (221), što ponovno govori u prilog tezi kako nedonoščad manje GD i PMD jače osjećaju bol. Tim se rezultatima uz držanje pridružuje i ljuljanje čija je primjena i efikasnost ograničena (53). U ublažavanju boli i stresa nedonoščadi koriste se još i glazba, mirisno/olfaktorno prepoznavanje i aromaterapija te osjetilna zasićenost. Daljnjim se pretpostavkama smatra da je fetus sposoban za auditivnu percepciju nakon 29. tjedna GD i pamti slušni podražaj iz neposredne okoline (222). Zbog manjka kvalitetnih istraživanja tog područja teško je procijeniti učinkovitost glazbe jer nisu provedena kod postupka probira na ROP. Postoje uvjerljivi dokazi kako se sva novorođenčad, pretermenska i termenska, sjećaju, prepoznaju i preferiraju miris koji je povezan s njihovom majkom i okolinom. Olfaktorni stimulansi dojenčadi mogu pružiti utjehu i modulirati odgovor na bol (222,223). Poznati miris je učinkovitiji od nepoznatog u trenutnom reguliranju boli (197). Naposljetku dolazimo do osjetilne (senzorne) zasićenosti, intervencije koja je na neki način kombinacija svih navedenih, jer se sastoji od taktilnih, olfaktornih, slušnih i vizualnih podražaja (225). Sedam od osam studija dalo je pozitivne rezultate učinka na skalu boli, vrijeme plača i intrakranijalni tlak.

Preporuka je naizmjenične primjene postupaka za dobivanje boljih rezultata ublažavanja stresa i boli (197,211). S obzirom na poteškoće s farmakološkim lijekovima u ovoj populaciji, prednost bi trebalo dati nefarmakološkim intervencijama za proceduralnu bol i njeno ublažavanje, tj. biti prvi izbor (226). Nefarmakološke intervencije su lako primjenjive i u današnje vrijeme kada ekonomija zdravstva trpi velike troškove, isplative. Pomalo se, i sve više, uz standardne postupke za ublažavanje stresa kod nedonoščadi prihvaća tradicionalna kineska medicina. U te postupke spadaju: masaža, akupunktura, akupresura, terapija laserom, magnetom, pokretom, vježbe disanja, prehrambena savjetovanja, upoznavanje biljaka i njihove korisnosti, te aromaterapija. U istraživanju su sudjelovali svi zaposlenici NICU-a,

djeca i roditelji (227). Istraživan je interes cjelokupne zajednice: naučili su tehniku primjene pojedinih postupaka (masaža, beziglena akupunktura i dr). Beziglena akupunktura se koristila kako bi se izbjegla bilo kakva bol i rizik za razvoj infekcije. U istraživanje su bila uključena terminska i pretermenska novorođenčad. Primijećen je pozitivan rezultat primjene tih metoda i zadovoljstva svih sudionika bez uočenih kratkoročnih štetnih učinaka. Zbog ograničenog broja objavljene literature i dobivenih rezultata potrebna je provedba daljnjih istraživanja u tom smjeru. Za novorođenčad, u često glasnim i svijetlim, skućenim prostorima NICU važne su strategije utjehe i smirivanja novorođenčadi. Tradicionalna kineska medicina nastoji osigurati ravnotežu i prilagodljivost pacijenta, tako tehnike poput masaže i akupunktura u modificiranom i prilagođenom obliku mogu biti korisne za održavanje ili ponovno uspostavljanje homeostaze (171,228,229). Kineske tehnike, posebno masaža, predložene su kao terapija za opuštanje novorođenčadi, povećanje vagalne aktivnosti i pokretljivosti želuca, te u konačnici dovode do porasta na težini, što je bilo povezano s poboljšanim neurorazvojnim ishodima (230-233). Općenito je poznato da neurokognitivni putevi usmjereni prema percepciji boli mogu biti poremećeni ako se skrene pažnja na bilo kakav zadatak odvratanja pažnje (236). Kao alate za distrakciju kod novorođenčadi i nedonoščadiobično se koriste ogledala, slike, crtani filmovi, uspavanke ili glazba. To su pasivne vizualne ili slušne tehnike distrakcije (235,236). Ispravna i pravovremena primjena nefarmakoloških metoda ili alata mogu smanjiti potrebnu dozu lijekova (analgetika), ograničiti njihove nuspojave, kao i skratiti razdoblje oporavka (237,238). Kombinacija nefarmakoloških terapija pruža sinergistički učinak i vjerojatno su optimalno liječenje za smanjenje boli kod probira na ROP. U interesu svih sudionika je da majka (roditelji, obitelj) bude uključena u brigu i njegu za svoje dijete. Edukacija roditelja i razgovor s njima treba biti sastavni dio brige za dijete. Bol i stres će za roditelje imati dvije negativne posljedice: mogu nastati poteškoće u komunikaciji s liječnikom, što će dovesti do lošeg odnosa i rasprava, i prenijet će se na dijete, koje pak u skladu s time može promijeniti svoje ponašanje (53). Roditelji smatraju bol najstresnijim aspektom u NICU i zato žele aktivno sudjelovati u liječenju svoga djeteta (239). Takav pristup je u skladu s naprednom skrbi o obitelji u NICU, u kojoj se najbolji interesi za dijete i obitelj stavljaju ispred pogodnosti za osoblje.



## 7. ŠTETNI UČINCI PREGLEDA

Negativne nuspojave probira na ROP uključuju štetne učinke kapi za midrijazu (Midriacyl 0,5% - tropikamid, Neosinephrine 2,5% - fenilefrin), topikalnog anestetika, sistemske reakcije na stres tijekom pregleda i nosokomijalnu infekciju. Fiziološke promjene i pogoršanje stanja zabilježeni su dva dana prije i dva dana nakon pregleda praćenjem parametara respiratornog, kardiovaskularnog, gastro-intestinalnog i neurološkog statusa. Istraživanje je pokazalo veću učestalost apneja u razdoblju 24 do 48 sati nakon pregleda oka (109). Prilikom kapanja očiju kod nedonoščadi medicinska sestra treba znati, kako je potrebno obrisati višak kapi za midrijazu, da se spriječi sustavna apsorpcija i komplikacije kao što su tahikardija i hipotermija (4).

Uz tahikardiju uočeni su još u nekim radovima ovi štetni učinci: netolerancija hrane (240), odgođeno pražnjenje želuca (241), prolazni paralitički ileus povezan s lošim zasićenjem kisika (242), apneja i povraćanje (243), akutna hipertenzija (244) i neurološke promjene (107). Najčešće su to ipak desaturacija i apneja koje zahtijevaju nadzor i terapiju dodatnom količinom kisika. Uzroci fizioloških promjena kao što je apneja nakon pregleda, nisu poznati. Fizička manipulacija očne jabučice prilikom pregleda može stimulirati nervus vagus i uzrokovati bradikardiju i ektopične otkucaje (245). Jedan od manje izraženih problema je intenzitet svjetla prilikom pregleda i nakon njega. Zbog djelovanja kapi za midrijazu, čiji učinak može trajati i do 6h nakon pregleda, viši intenzitet svjetla može uzrokovati fotofobiju i neugodu (157). Rizik od bolničkih infekcija postoji (bakterijski ili adenovirusni konjunktivitis) posebno ako se dobro ne peru ruke, te dijele instrumenti za pregled.

ROP pregledi su povezani s izbijanjem ozbiljne nonokularne neonatalne infekcije (246) uzrokovane adenovirusom koje su razvile vrućicu, letargiju i pogoršanje respiratornog statusa (247). Higijena ruku ključna je za smanjenje nozokomijalnih infekcija. Neka sredstva za pranje ruku predstavljaju rizik za oštećenje oka kao npr. sredstva na bazi alkohola i klorheksidin-glukonata. Zbog toga je preporuka dezinfekcija ruku i nošenje rukavica. Nepotpuno ispiranje alkohola, klorheksidina ili glutaraldehida iz nekog instrumenta može uzrokovati keratitis (248). Od 2008 godine

dostupan je set za jednokratnu upotrebu kod oftalmoloških pregleda (Moria ROP komplet za ispitivanje, Moria, Inc. Doylestown, Pennsylvania).

## **8. ZAKLJUČAK**

Brojna istraživanja pokazuju da opetovana bol može imati izravne i dugoročne posljedice na neurološki i bihevioralni razvoj novorođenčadi (91,249,250). Strategije za smanjenje stresa i liječenje boli ključne su za promicanje rasta i razvoja, te minimaliziranje dugoročnih posljedica. Proceduralna analgezija bi trebala uključivati koncepte razvojne njege, nenutritivnog sisanja, farmakoloških i ostalih navedenih nefarmakoloških sredstava. Nažalost, literatura ne daje jasne dokaze da intervencije poput kapi za anesteziju, oralna saharoza ( ili glukoza, ili dekstroza), nenutritivno sisanje i pozicioniranje blagotvorno smanjuje stres (nelagodu) kod pregleda na ROP. Za svaku od tih intervencija postoji teorijska osnova, potencijalna korist i zanemariv rizik. Stoga je važno procijeniti svaku od ovih intervencija u vlastitom NICU-u i promatrati njihovu korist. Brzi napredak u tehnologijama i proširivanje znanja o bolesti i genetici, zajedno s rastućom potrebom za učinkovitim i pravodobnim procjenama ROP-a, može u bliskoj budućnosti u potpunosti transformirati sadašnji dijagnostički pristup. Zato postoji potreba za poboljšanjem postojećih protokola probira razvojem nekih novih, boljih prediktora, kako bi se smanjio broj pregleda za probir na ROP, a time i stres nedonoščadi. Za nadati se da će na taj način pojava teške retinopatije ili teškog vizualnog morbiditeta iz ROP-a biti smanjena u budućnosti.

## **ZAHVALA**

Posebno se zahvaljujem prof.dr.sc. Nenadu Vukojeviću na stručnom vodstvu, poticanju na rad i dragocjenim savjetima. Zahvaljujem prim.dr.sc. Ani Čolić na velikoj podršci i razumijevanju tijekom studija i izrade diplomskog rada. Zahvaljujem se suradnicima u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb na velikoj podršci i strpljenju. Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmornoj potpori i strpljenju, suprugu, djeci i roditeljima kojima posvećujem ovaj diplomski rad, koji bez njih ne bi bio moguć.

## LITERATURA

1. Mardešić D. Pedijatrija: Novorođenčće. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 393-394
2. Valković A, Valković Antić I. Visokorizične očne bolesti u neonatalnoj dobi. *Medicina*. 2005; 42(41): 81-90
3. Terry, T. L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Part I: Preliminary report. *American Journal of Ophthalmology*. 1942; 25, 203–204.
4. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(1):35-46  
URL: <https://www.wjgnet.com/22192808/full/v5/i1/35.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.35>
5. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951; 2:48-50.
6. Ryan H. Retrolental fibroplasia; a clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol*. 1952; 35:329-342.
7. Sorsby A. *The incidence and causes of blindness in England and Wales 1948-1962. Reports on public health and medical subjects No 114*. London: HMSO 1966; .
8. King MJ. Retrolental fibroplasia; a clinical study of 238 cases. *Arch Ophthalmol*. 1950; 43:694-711.
9. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1989; 84:442-445.
10. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr*. 2009; 76:801-804.
11. Zeraati H, Behnam Vashani H, Rezaeian A, Abrishami M, Reihani T, Shoeibi N, et al. Effect of multisensory stimulation on oxygen saturation in premature infants during eye examination. *Evidence Based Care*. 2014; 4(4):7–16.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu- tablični podaci [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 09.09.2020.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>
13. Claire Hartnett and Michael O'Keefe (June 20th 2011). Screening for Retinopathy of Prematurity, Telemedicine Techniques and Applications, Georgi Grasczew and Stefan Rakowsky, IntechOpen, DOI: 10.5772/18424. Available from: <https://www.intechopen.com/books/telemedicine-techniques-and-applications/screening-for-retinopathy-of-prematurity>
14. Hered RW, Gyland EA. The retinopathy of prematurity screening examination: ensuring a safe and efficient examination while minimizing infant

- discomfort. *Neonatal Netw.* 2010;29(3):143-151. doi:10.1891/0730-0832.29.3.143
15. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997;350(9070):12-14. doi:10.1016/S0140-6736(97)01107-0
  16. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40(4):208-212.
  17. Quiram PA, Capone A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:228-234.
  18. Shah PK, Narendran V, Saravanan VR, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M, Morris RJ, Vijay N, Raghuraman V, Shah V. Fulminate retinopathy of prematurity - clinical characteristics and laser outcome. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53:261-265.
  19. Jalali S, Anand R, Kumar H, Dogra MR, Azad R, Gopal L. Programme planning and screening strategy in retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51:89-99.
  20. Adams, G., Clark, B., Fang, S. *et al.* Retinal haemorrhages in an infant following RetCam screening for retinopathy of prematurity. *Eye.* 2004;18: 652–653. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700728>
  21. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS.* 2002;6(2):64-70.
  22. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology.* 2003;110(11):2113-2117. doi:10.1016/S0161-6420(03)00831-5
  23. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS.* 2006;10(2):107-111. doi:10.1016/j.jaapos.2005.11.019
  24. Vinekar A. Tele-ophthalmology model for ROP management. *Ophthalmol. Times* 2009; 5: 2–7.
  25. Wu H, Dong Y, Mu X, Li XH, Yan CY. [Digital retinal camera for screening of retinopathy of prematurity]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12: 774–6.
  26. Shah PK, Narendran V, Saravanan VR, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M. Screening for retinopathy of prematurity – a comparison between binocular indirect ophthalmoscopy and RetCam 120. *Indian J. Ophthalmol.* 2006; 54: 35–8.
  27. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622-627.

28. Hammer ME, Pusateri TJ, Hess JB, Sosa R, Stromquist C. Threshold retinopathy of prematurity. Transition from cryopexy to laser treatment. *Retina*. 1995;15:486-489.
29. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:576-580.
30. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:150-158.e1.
31. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:391-397.
32. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:831-836.
33. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond)*. 2011;25:725-729.
34. Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638-e645. doi:10.1542/peds.2008-2697
35. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):519-525. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01677.x
36. Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, et al. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3709-3713. doi:10.1167/iovs.09-4723
37. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):173-178. doi:10.1097/MOP.0b013e3283423f35
38. Janevic T, Zeitlin J, Auger N, et al. Association of Race/Ethnicity With Very Preterm Neonatal Morbidities. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1061-1069. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2029
39. Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina*. 2010;30(2):327-331. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ba246f
40. Holmström G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(7):628-635. doi:10.3109/00016349609054687
41. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci*. 2010;17(1):69. Published 2010 Aug 25. doi:10.1186/1423-0127-17-69

42. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-1863. doi:10.1542/peds.2006-1088
43. Napetost. (2017, studenoga 21). 'Wikipedija, Slobodna enciklopedija. Dobavljeno 21:26, rujna 9, 2020 iz <http://hr.wikipedia.org/w/index.php?title=Napetost&oldid=4982982>.
44. Ljubičić Bistrović I. Stres i bolesti povezane sa stresom. Pliva-Zdravlje [Internet]. 22.06.2020 [pristupljeno 09.09.2020.] Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/33916/Stres-i-bolesti-povezane-sa-stresom.html>
45. IASP Terminology-IASP. Available online: <http://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain> (accessed on 8 September 2018).
46. Barker, DP. and Rutter, N.: Exposure to invasive procedure sin neonatal intensive care unit admissions. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 72(1):F47-F48, 1995.
47. Porter, F., Wolf, C., and Miller, P.: Procedural pain in newborn infants: The influence of intensity and development. *Pediatrics*, 104(1):e13-e16, 1999.
48. Stevens B., Johnston C., Franck L., et al.: The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nursing Research*, 48(1):35-43, 1999
49. Zeraati H, Behnam Vashani H, Rezaeian A, Abrishami M, Reyhani T, Shoeibi N. Effect of Multisensory Stimulation on Heart Rate during Eye Examination for Screening of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2015;25(121):206–2165.
50. Unruh AM. Voices from the past: ancient views of pain in childhood. *Clin J Pain*. 1992;8(3):247-254.
51. Wesson SC. Ligation of the ductus arteriosus: anesthesia management of the tiny premature infant. *AANA J*. 1982;50(6):579-582.
52. KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-1329. doi:10.1056/NEJM198711193172105
53. Bellieni, Carlo & Johnston, Celeste & Campbell-Yeo, Marsha, M., ML & Benoit, Britney & Disher, Timothy. (2018). Neonatal Pain: Neurophysiology, Recognition, Prevention, and Management with Nonpharmacological Interventions: A Practical Approach to Neonatal Diseases. 10.1007/978-3-319-29489-6\_175.
54. Ranger M, Zwicker JG, Chau CM, et al. Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very Preterm Children at School Age. *J Pediatr*. 2015;167(2):292-8.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.055
55. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics*. 1996;98(5):925-930.

56. Van de Velde M, Jani J, De Buck F, Deprest J. Fetal pain perception and pain management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):232-236. doi:10.1016/j.siny.2006.02.012
57. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ (1999) Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 20:253–261
58. McGrath P. *Pain in Children.* New York, NY: Guilford Press; 1993.
59. Hatfield LA. Neonatal pain: What's age got to do with it?. *Surg Neurol Int* 2014;5:S479-89.
60. Janig W. The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12(Suppl 10):53-60.
61. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: Sensitization, receptive fields and effects of contra lateral stimulation. *Pain* 1994;56:95-101.
62. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 1989;39:31-6.
63. 122. Schechter NL. The undertreatment of pain in children: An overview. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:781-94.
64. Flechsig PE. *Gerhirn und Seele.* Leipzig: Veit; 1897.
65. Flechsig PE. Ueber die entwicklungsgeschichtliche (myelogenetische) Flachengliederung der grosshirnrinde des menschen. *Arch Ital Biol* 1901;36:30-9.
66. Tilney F, Rosett J. The value of brain lipoids as an index of brain development. *Bull Neurol Inst. NY* 1931; 1:28-71.
67. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the Transition from Acute to Chronic Pain. *Pain Med* 2012;13:1474-90.
68. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: Long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0025.
69. Hatfield LA, Meyers MA, Messing TM. A systematic review of the effects of repeated painful procedures in infants: Is there a potential to mitigate future pain responsivity? *J Nurs Educ Pract* 2013;3:99-112.
70. Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:824-36.
71. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-9.
72. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
73. Fitzgerald M, Shortland P. The effect of neonatal peripheral nerve section on the somatodendritic growth of sensory projection cells in the rat spinal cord. *Brain Res* 1988;470:129-36.
74. Van Cleve L, Johnson L, Andrews S, Hawkins S, Newbold J. Pain responses of hospitalized neonates to venipuncture. *Neonatal Network* 1995;14:31-5.



75. Williamson PS, Williamson ML. Physiological stress reduction by local anaesthetic during newborn circumcision. *Pediatrics* 1983;71:36-40.
76. Rawlings DJ, Miller PA, Engle RR. The effect of circumcision on transcutaneous P02 in term infants. *Am J Dis Child* 1980;134:676-8.
77. Gibbins S, Stevens B. The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief. *Adv Neonatal Care* 2003;3:241-9.
78. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, Yamada J, Beyene J, Breau L, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology* 2008;93:10-8.
79. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol* 2008;77:174-82.
80. Stevens BJ, Johnston CC. Premature infant's response to pain: A pilot study. *Nurs Que* 1991;11:90-5.
81. Anand KJ, Brown MJ, Causon RC, Christofides ND, Bloom SR, Aynsley-Green A. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Pediatr Surg* 1985;20:41-8.
82. Fitzgerald M. Development of the peripheral and spinal pain system. In: Anand KJ, Stevens BJ, McGrath PI, editors. *Pain in Neonates*. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2000. p. 9-22.
83. Johnston CC, Stevens BJ, Horton L. Changes in physiological responses to heel stick in premature infants. *Neonatal Netw* 1992;11:67.
84. Anand KJ. The applied physiology of pain. In: Anand K, McGrath P, editors. *Pain in Neonates*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science; 1993. p. 39-66.
85. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol* 2012;11:629-42.
86. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med* 2010;16:1267-76.
87. Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: Implications for pain therapy. *Pharmacol Rev* 2011;63:860-81.
88. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: A neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014;17:192-200.
89. Hermann C, Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 2006;125:278-85
90. Johnston CC, Fernandes AM, Campbell-Yeo M. Pain in neonates is different. *Pain* 2011;152 (3 Suppl):S65-73.
91. Peters JW, Schouw R, Anand KJ, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 2005;114:444-54.

92. Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev* 2008;84:351-5
93. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009. 143: 138-46
94. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain* 1994;58:341-6.
95. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, editors. Extremely low birth weight (ELBW) toddlers are relatively unresponsive to pain at 18 months corrected age compared to larger birth weight children. Proceedings of the Neonatal Society Meeting; 1994; Shannon, Co. Clare, Ireland.
96. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity in toddlers of birthweight <1000 grams compared with heavier preterm and full birth weight toddlers. *Pediatr Res* 1991;29:256A
97. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: A prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain* 1994;56:353-9.
98. Green PG, Chen X, Alvarez P, Ferrari LF, Levine JD. Early-life stress produces muscle hyperalgesia and nociceptor sensitization in the adult rat. *Pain* 2011;152:2549-56.
99. Kim H, Dionne RA. Individualized pain medicine. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2009;6:83-7.
100. Low LA, Schweinhardt P. Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain Res Treat* 2012;2012:140832.
101. Miranda A. Early life stress and pain: An important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann* 2009;38:279-82.
102. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):F166-F168. doi:10.1136/adc.2005.087668
103. Gal P, Kissling GE, Young WO, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1029-1033. doi:10.1345/aph.1E477
104. Rush R, Rush S, Ighani F, Anderson B, Irwin M, Naqvi M. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2005;25(1):59-62. doi:10.1097/00006982-200501000-00008
105. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(2):242-245. doi:10.1097/00006982-200404000-00009

106. Belda S, Pallás CR, De la Cruz J, Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: is it painful?. *Biol Neonate*. 2004;86(3):195-200. doi:10.1159/000079542
107. Als H. Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality. *Infant Mental Health Journal*. 1982;3:229–43.
108. Manjunatha C.M., Ibhanesebhor S.E., Rennix C., Fisher H., Abara R. Pain control during retinopathy of prematurity screening: double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Infant* 2009; 5(5): 155-58.
109. Mitchell, Anita J et al. "Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations." *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses* vol. 11,4 (2011): 291-7. doi:10.1097/ANC.0b013e318225a332
110. Kirchner L, Jeitler V, Pollak A, et al. Must screening examinations for retinopathy of prematurity necessarily be painful?. *Retina*. 2009;29(5):586-591. doi:10.1097/IAE.0b013e31819a5fb1
111. Kleberg A, Warren I, Norman E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1267-e1278. doi:10.1542/peds.2006-2510
112. Samra HA, McGrath JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review. *Adv Neonatal Care*. 2009;9(3):99-110. doi:10.1097/ANC.0b013e3181a68b48
113. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJ. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(1):47-55. doi:10.1016/j.ntt.2011.10.008
114. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SH, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152(6):1391-1397. doi:10.1016/j.pain.2011.02.017
115. Grunau R, Tu MT. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand KJ, Stevens B, McGrath P, editors. *Pain in neonates and Infants*. 3rd. Philadelphia, USA: Elsevier Science B.V.; 2007. pp. 45–55.
116. Anand KJ, Palmer FB, Papanicolaou AC. Repetitive neonatal pain and neurocognitive abilities in ex-preterm children. *Pain*. 2013;154(10):1899-1901. doi:10.1016/j.pain.2013.06.027
117. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*. 2013;154(10):1946-1952. doi:10.1016/j.pain.2013.04.009

118. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S9-S22. doi:10.1542/peds.2005-0620C
119. Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1058-1064. doi:10.1001/archpedi.157.11.1058
120. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):283-288. doi:10.1053/j.semperi.2007.07.003
121. Stapelkamp C, Carter B, Gordon J, Watts C. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. *Int J Evid Based Healthc*. 2011;9(1):39-50. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00199.x
122. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004;4(3):126-140. doi:10.1016/j.adnc.2004.04.005
123. Anand KJ. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*. 2007;119(3):605-607. doi:10.1542/peds.2006-2723
124. Anand KJ. Pain panacea for opiophobia in infants?. *JAMA*. 2013;309(2):183-184. doi:10.1001/jama.2012.208359
125. Anand KJ, Clark AE, Willson DF, et al. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):27-36. doi:10.1097/PCC.0b013e318253c80e
126. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-e1225. doi:10.1542/peds.2009-0489
127. McKeever S, Johnston L, Davidson A. A review of the utility of EEG depth of anaesthesia monitors in the paediatric intensive care environment. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28: 294–303.
128. Fabrizi L, Slater R, Worley A et al. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol* 2011; 21: 1552–1558.
129. Slater R, Fabrizi L, Worley A et al. Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *Neuroimage* 2010; 52: 583–589.
130. O'Sullivan A, O'Connor M, Brosnahan D, et al. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2010;95:F419-F422.
131. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53–61.

132. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C . The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; 12: 59–66.
133. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A . Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13–22.
134. 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. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000;105(2):454–461
135. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231–2241
136. Anand KJ; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(2):173–180
137. AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271
138. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998;76(3):277–286
139. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, et al. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003;19(6):353–363
140. Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain*. 1999;15(4):297–303
141. Jonsdottir RB, Kristjansdottir G. The sensitivity of the Premature Infant Pain Profile—PIPP to measure pain in hospitalized neonates. *J Eval Clin Pract*. 2005;11(6):598–605
142. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008;28(1):55–60
143. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol*. 2010;30(7):474–478
144. Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain*. 2007;132(3):264–272
145. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants.] [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1997;4(7):623–628

146. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):237–245
147. Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: an updated review. *Adv Neonatal Care.* 2013;13(6):379–395
148. Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med.* 2008;5(6):e129
149. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol.* 2011;70(4):541–549
150. Stevens BJ, Abbott LK, Yamada J, et al. Epidemiology and management of painful procedures in children in Canadian hospitals. *CMAJ.* 2011;183(7):E403-E410. doi:10.1503/cmaj.101341
151. Karling M, Renström M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatr.* 2002;91(6):660-666. doi:10.1080/080352502760069070
152. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008;300(1):60-70. doi:10.1001/jama.300.1.60
153. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(5):425-428. doi:10.1136/bjo.80.5.425
154. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Hartley L. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. *J AAPOS.* 2011;15(3):276-280. doi:10.1016/j.jaapos.2011.03.009
155. Dhaliwal CA, Wright E, McIntosh N, Dhaliwal K, Fleck BW. Pain in neonates during screening for retinopathy of prematurity using binocular indirect ophthalmoscopy and wide-field digital retinal imaging: a randomised comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F146-F148. doi:10.1136/adc.2009.168971
156. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1547-1552. doi:10.1016/j.ophtha.2006.03.056
157. Moral-Pumarega, M.T., Caserío-Carbonero, S., De-La-Cruz-Bértolo, J. et al. Pain and stress assessment after retinopathy of prematurity screening examination: Indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging. *BMC Pediatr* 12, 132 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-132>
158. Majerić Kogler V. i sur. *Bol. Glasilo Hrvatskoga društva za liječenje boli.* 2013;vol.3(br.6):7-8,39-41.
159. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of

- Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271. doi:10.1542/peds.2015-4271
160. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2015 Dec;3(12):e44]. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796-812. doi:10.1016/S2213-2600(15)00331-8
  161. Öрге FH, Lee TJ, Walsh M, Gordon K. Comparison of fentanyl and morphine in laser surgery for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17(2):135-139. doi:10.1016/j.jaapos.2012.11.020
  162. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(18):2419-2427. doi:10.1001/jama.290.18.2419
  163. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJ. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. 2005;115(6):1494-1500. doi:10.1542/peds.2004-1425
  164. Taddio A, Lee C, Yip A, Parvez B, McNamara PJ, Shah V. Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in [corrected] neonates undergoing central line placement [published correction appears in *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1518]. *JAMA*. 2006;295(7):793-800. doi:10.1001/jama.295.7.793
  165. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, et al. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10164):2595-2605. doi:10.1016/S0140-6736(18)31813-0
  166. Aguado-Lorenzo V, Weeks K, Tunstell P, Turnock K, Watts T, Arenas-Lopez S. Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):975-979. doi:10.1136/archdischild-2013-304522
  167. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res*. 2010;67(2):117-127. doi:10.1203/PDR.0b013e3181c8eef3
  168. Sammartino M, Bocci MG, Ferro G, et al. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanyl in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(7):596-602. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.01101.x
  169. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, et al. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr*. 2020;179(2):279-283. doi:10.1007/s00431-019-03506-5
  170. Johnson Rolfes J, Christensen K, Gershan LA. Acceptance of Traditional Chinese Medicine in the Neonatal Intensive Care Unit: A Launching Point. *Global Advances in Health and Medicine*. January 2020. doi:[10.1177/2164956120924644](https://doi.org/10.1177/2164956120924644)

171. Hu B, Bai F, Xiong L, Wang Q. The endocannabinoid system, a novel and key participant in acupuncture's multiple beneficial effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:340-357. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.006
172. MacGregor R, Evans D, Sugden D, Gausson T, Levene M. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(1):F40-F43. doi:10.1136/fn.79.1.f40
173. Rozé JC, Denizot S, Carbajal R, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(8):728-733. doi:10.1001/archpedi.162.8.728
174. Steinhorn R, McPherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes [published correction appears in *J Pediatr.* 2015 Jul;167(1):215]. *J Pediatr.* 2015;166(5):1200-1207.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.012
175. Saunders RA, Miller KW, Hunt HH. Topical anesthesia during infant eye examinations: does it reduce stress?. *Ann Ophthalmol.* 1993;25(12):436-439.
176. Cogen MS, Parker JS, Sleep TE, Elsas FJ, Metz TH Jr, McGwin G Jr. Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations. *J AAPOS.* 2011;15(1):45-48. doi:10.1016/j.jaapos.2010.11.011
177. Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P (1987) Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav* 26:483–489
178. Blass EM, Hoffmeyer LB (1991) Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics* 87:215–218. <https://doi.org/10.1097/00132586-199112000-00033>
179. Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al (2013) A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag* 18(3):153–161
180. Stevens B, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001069. doi:10.1002/14651858.CD001069
181. Leef, K. H. (2006). Evidence-based review of oral sucrose administration to decrease the pain response in newborn infants. *Neonatal Network*, 25, 275–284.
182. Mitchell AJ, Hall RW, Golianu B, et al. Does noninvasive electrical stimulation of acupuncture points reduce heelstick pain in neonates?. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1434-1439. doi:10.1111/apa.13581
183. Grabska J, Walden P, Lerer T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *J Perinatol* 2005;25:33–5.
184. Kanvaljeet JS. Prevention and treatment of neonatal pain. U: UpToDate[Internet]Zagreb,HR:UpToDate;2020[pristupljeno09.09.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain#H2>



185. Johnston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1999;75(3):160-166. doi:10.1159/000014092
186. Stevens B, Yamada J, Beyene J, et al. Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time?. *Clin J Pain*. 2005;21(6):543-548. doi:10.1097/01.ajp.0000149802.46864.e2
187. Gao H, Gao H, Xu G, et al. Efficacy and safety of repeated oral sucrose for repeated procedural pain in neonates: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016;62:118-125. doi:10.1016/j.ijnurstu.2016.07.015
188. Johnston CC, Filion F, Snider L, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002;110(3):523-528. doi:10.1542/peds.110.3.523
189. Johnston CC, Filion F, Snider L, et al. How much sucrose is too much sucrose?. *Pediatrics*. 2007;119(1):226. doi:10.1542/peds.2006-3001
190. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(5):1042-1047. doi:10.1542/peds.2009-2445
191. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004950. Published 2006 Jul 19. doi:10.1002/14651858.CD004950.pub2
192. Strube YN, Bakal JA, Arthur BW. Relationship between feeding schedules and gastric distress during retinopathy of prematurity screening eye examinations. *J AAPOS*. 2010;14(4):334-339. doi:10.1016/j.jaapos.2010.05.008
193. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-1232. doi:10.1016/S0140-6736(10)61303-7
194. Bellieni CV, Buonocore G (2008) Neonatal pain treatment: ethical to be effective. *J Perinatol* 28:87–88. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211899>
195. Bellieni CV, Tei M, Buonocore G. Should we assess pain in newborn infants using a scoring system or just a detection method?. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):221-224. doi:10.1111/apa.12882
196. Stevens B, Yamada J, Gy L et al (2013) Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD001069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001069.pub4>
197. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, et al (2015) Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD006275. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006275.pub2>
198. da Costa MC, Unchalo Eckert G, Gastal Borges Fortes B, Borges Fortes Filho J, Silveira R, Procianoy R, Coelho de Costa M (2013) Oral glucose for pain relief during exam for ROP. *Clin Sci* 62:199–203
199. Kataria M, Narang S, Chawla D et al (2015) Oral dextrose for pain management during laser treatment of retinopathy of prematurity under topical

- anesthesia. *Indian J Pediatr* 82:694–697. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1718-2>
200. Nesargi SV, Nithyanandam S, Rao S et al (2015) Topical anesthesia or oral dextrose for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled double-blinded trial. *J Trop Pediatr* 61:20–24. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu058>
201. Rosali L, Nesargi S, Mathew S et al (2015) Efficacy of expressed breast milk in reducing pain during ROP screening – a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 61:135–138. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu073>
202. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S et al (2003) Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ* 326:13
203. Codipietro L, Ceccarelli M, Ponzzone A (2008) Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 122:e716–e721. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0221>
204. Marín Gabriel MÁ, del Rey Hurtado de Mendoza B, Jiménez Figueroa L et al (2013) Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98:F499–F503. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302921>
205. Weissman A, Aranovitch M, Blazer S, Zimmer EZ (2009) Heel-lancing in newborns: behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods. *Pediatrics* 124:e921–e926. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0598>
206. Phillips RM, Chantry CJ (2002) Is breastfeeding more analgesic than pacifier? In: *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting*. Baltimore
207. Holsti L, Oberlander TF, Brant R (2011) Does breastfeeding reduce acute procedural pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit? A randomized clinical trial. *Pain* 152:2575–2581. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.022>
208. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J et al (2003) Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:1084–1088. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.11.1084>
209. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R (2014) Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD008435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008435.pub2>
210. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S et al (2007a) Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clin J Pain* 23:219–221
211. Huang CM, Tung WS, Kuo LL, Ying-Ju C (2004) Comparison of pain responses of premature infants to the heelstick between containment and swaddling. *J Nurs Res* 12:31–40
212. Corff KE, Seideman R, Venkataraman PS et al (1995) Facilitated tucking: a nonpharmacologic comfort measure for pain in preterm neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 24:143–147. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.1995.tb02456.x>

213. Axelin A, Salantera S, Lehtonen L (2006) "Facilitated tucking by parents" in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Hum Dev* 82:241–247. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.09.012>
214. Axelin A, Salantera S, Kirjavainen J, Lehtonen L (2009) Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain* 25:138–145. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318181ad81>
215. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L et al (2012) Oral sucrose and "facilitated tucking" for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 129:299–308. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1879>
216. Liaw J-J, Yang L, Katherine Wang K-W et al (2012) Non-nutritive sucking and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled crossover trial. *Int J Nurs Stud* 49:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.09.017>
217. Liaw JJ, Yang L, Lee CM, Fan HC, Chang YC, Cheng LP. Effects of combined use of non-nutritive sucking, oral sucrose, and facilitated tucking on infant behavioural states across heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(7):883-894. doi:10.1016/j.ijnurstu.2012.08.021
218. Peyrovi, H., Alinejad-Naeini, M., Mohagheghi, P., & Mehran, A. (2014). The effect of facilitated tucking position during endotracheal suctioning on physiological responses and coping with stress in premature infants: a randomized controlled crossover study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(15), 1555-1559.
219. Campos RG (1989) Soothing pain-elicited distress in infants with swaddling and pacifiers. *Child Dev* 60:781–792
220. Shu SH, Lee YL, Hayter M, Wang RH (2014) Efficacy of swaddling and heel warming on pain response to heel stick in neonates: a randomised control trial. *J Clin Nurs*. <https://doi.org/10.1111/jocn.12549>
221. Fearon I, Kisilevsky BS, Hains S, Muir DW, Tranmer J (1997) Swaddling after heel lance: age specific effects on behavioral recovery in preterm infants. *J Dev Behav Pediatr* 18(4):222–232
222. Fifer WP, Moon C LJ et al (1995) The effects of fetal experience with sound fetal development. A psychobiological perspective. In: Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, pp 351–366
223. Goubet N, Rattaz C, Pierrat V et al (2003) Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol*. <https://doi.org/10.1002/dev.10085>
224. Goubet N, Strasbaugh K, Chesney J (2007) Familiarity breeds content? Soothing effect of a familiar odor on full-term newborns. *J Dev Behav Pediatr*. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31802d0b8d>
225. Bellieni CV, Tei M, Coccina F, Buonocore G (2012) Sensorial saturation for infants' pain. *J Matern Neonatal Med* 25 (Suppl 1):79–81. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.663548>

226. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Section on Anesthesiology and Pain Medicine, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee Pediatrics Nov 2006, 118 (5) 2231-2241; DOI: 10.1542/peds.2006-2277
227. Wang JH. Traditional Chinese medicine and the positive correlation with homeostatic evolution of human being: based on medical perspective. *Chin J Integr Med.* 2012;18(8):629-634. doi:10.1007/s11655-012-1170-3
228. Wang JH. Traditional Chinese medicine and the positive correlation with homeostatic evolution of human being: based on medical perspective. *Chin J Integr Med.* 2012;18(8):629-634. doi:10.1007/s11655-012-1170-3
229. Field TM. Stimulation of preterm infants. *Pediatr Rev.* 2003;24(1):4-11. doi:10.1542/pir.24-1-4
230. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Vagal activity, gastric motility, and weight gain in massaged preterm neonates. *J Pediatr.* 2005;147(1):50-55. doi:10.1016/j.jpeds.2005.02.023
231. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Deeds O, Figuereido B. Moderate versus light pressure massage therapy leads to greater weight gain in preterm infants. *Infant Behav Dev.* 2006;29(4):574-578. doi:10.1016/j.infbeh.2006.07.011
232. Vickers A, Ohlsson A, Lacy JB, Horsley A. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(2):CD000390. doi:10.1002/14651858.CD000390.pub2
233. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253-1261. doi:10.1542/peds.2005-1368
234. Pancekauskaitė G, Jankauskaitė L. Paediatric Pain Medicine: Pain Differences, Recognition and Coping Acute Procedural Pain in Paediatric Emergency Room. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(6):94. Published 2018 Nov 27. doi:10.3390/medicina54060094
235. Bo LK, Callaghan P. Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates. *Pediatrics.* 2000;105(4):E49. doi:10.1542/peds.105.4.e49
236. Cohen LL. Reducing infant immunization distress through distraction. *Health Psychol.* 2002;21(2):207-211.
237. Dahlquist LM, Busby SM, Slifer KJ, et al. Distraction for children of different ages who undergo repeated needle sticks. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2002;19(1):22-34. doi:10.1053/jpon.2002.30009
238. Bergomi P, Scudeller L, Pintaldi S, Dal Molin A. Efficacy of Non-pharmacological Methods of Pain Management in Children Undergoing Venipuncture in a Pediatric Outpatient Clinic: A Randomized Controlled Trial of Audiovisual Distraction and External Cold and Vibration. *J Pediatr Nurs.* 2018;42:e66-e72. doi:10.1016/j.pedn.2018.04.011

239. Franck LS, Cox S, Allen A, Winter I (2004) Parental concern and distress about infant pain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F71–F75. <https://doi.org/10.1136/fn.89.1.F71>
240. Chew C, Rahman RA, Shafie SM, Mohamad Z. Comparison of mydriatic regimens used in screening for retinopathy of prematurity in preterm infants with dark irides. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005;42(3):166-173.
241. Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. *Neonatal Netw*. 2007;26(6):371-378. doi:10.1891/0730-0832.26.6.371
242. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992;90(4):561-567.
243. Korner AF, Stevenson DK, Kraemer HC, et al. Prediction of the development of low birth weight preterm infants by a new neonatal medical index. *J Dev Behav Pediatr*. 1993;14(2):106-111.
244. Korner AF, Stevenson DK, Forrest T, Constantinou JC, Dimiceli S, Brown BW. Preterm medical complications differentially affect neurobehavioral functions: Results from a new Neonatal Medical Index. *Infant Behavior & Development*. 1994;17:37–43.
245. Young TE. Topical mydriatics: The adverse effects of screening examinations for Retinopathy of Prematurity. *NeoReviews*. 2003;4:e163.
246. Faden, H., Wynn, R. J., Campagna, L., & Ryan, R. M. (2005). Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics*, 146, 523–527.
247. Birenbaum, E., Linder, N., Varsano, N., Azar, R., Kuint, J., Spierer, A., et al. (1993). Adenovirus type 8 conjunctivitis outbreak in a neonatal intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood*, 68, 610–611.
248. Yen, K. G., Hess, D., Burke, B., Johnson, R. A., Feuer, W. J., & Flynn, J. T. (2000). The optimum time to employ telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 98, 145–150.
249. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, et al. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics* 2001;107:105–12.
250. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002;29:373–94, vii–viii.
251. SLIKA 1: RetCam Shuttle- digitalna kamera za oftalmoskopiju  
Ophthalmology Web [Slika] Preuzeto 12.09.2020. sa:  
<https://www.ophtalmologyweb.com/5818Pediatric-Retinal-Imaging/54765-RetCam-Shuttle-Pediatric-Retinal-Imaging-System/>
252. SLIKA 2 : Lorenz B et al. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a

multicentre field study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009  
Sep;247(9):1251-62

## ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

**Maja Benc**

Adresa Prilaz Vladislava Brajkovića 3, Zagreb  
Država Hrvatska  
Telefon 01 3453311; 098 765274 (mobitel)  
E-mail [maja.benc@gmail.com](mailto:maja.benc@gmail.com)  
Mjesto i datum rođenja Zagreb ,13. rujna 1971.

### OBRAZOVANJE

Vrijeme (od - do) 2018- 2020  
Institucija **Medicinski fakultet Zagreb**  
Šalata 3, Zagreb  
Sveučilišni diplomski studij sestrinstva  
Stručna sprema **Magistra sestrinstva**

Vrijeme (od - do) 2004-2008  
Institucija **Zdravstveno veleučilište**  
Mlinarska ulica 38, Zagreb  
Stručna sprema **Medicinska sestra prvostupnik**

Vrijeme (od - do) 1986- 1990  
Institucija **Srednja škola za medicinske sestre**  
Mlinarska ulica 36, Zagreb  
Stručna sprema **Medicinska sestra općeg smjera**

### RADNO ISKUSTVO

Vrijeme (od - do) Od 2014  
Poslodavac **KBC Zagreb**  
Klinika za ženske bolesti i porode; Zavod za neonatologiju,  
Petrova 13

Radno mjesto	<b>Glavna sestra Odjela za poluintenzivno liječenje novorođenčadi</b>
Glavni zadaci na poslu	Organizacija zdravstvene njege i rada djelatnika, opskrba odjela potrebnom opremom i sredstvima za rad, edukacija novozaposlenih djelatnika i učenika na stručnoj praksi, koordinacija sa ostalim službama u zdravstvu i van njega, komunikacija sa roditeljima, unaprjeđenje zdravstvene njege kroz edukaciju i uvođenje novih spoznaja.
Vrijeme (od - do)	1990 - 2014
Poslodavac	<b>KBC Zagreb</b> Klinika za ženske bolesti i porode; Zavod za neonatologiju, Petrova 13
Radno mjesto	Prvostupnik sestrinstva
Glavni zadaci na poslu	Medicinska sestra na Odjelu za intenzivno liječenje nedonoščadi i novorođenčadi, provođenje zdravstvene njege bolesne nedonoščadi, unutar tog perioda u trajanju od tri godine radila sam u Ambulanti za patologiju trudnoće iste Klinike.

## **DODATNA ZNANJA**

Strani jezici	Njemački (aktivno), Engleski(pasivno)
Ostalo	Osnove rada na računalu, poznavanje rada u MS Office-u, B kategorija
Sudjelovanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Autor sam dijela udžbenika za IV razred srednje medicinske škole pod naslovom „Zdravstvena njega bolesnog djeteta i adolescenta“ u dijelu „Nedonošče“, iz tiska izašla u rujnu 2020 godine</li> <li>✚ Aktivno i pasivno sudjelovanje u brojnim kongresima, tečajevima, edukacijama</li> <li>✚ Članica sam: Hrvatske komore medicinskih sestara(HKMS), Hrvatskog društva medicinskih sestara anestezijske, reanimacijske, intenzivne skrbi i transfuzije (HDMSARIST), Hrvatskog društva medicinskih sestara - tehničara i primalja</li> </ul>