



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige Fakultet

Smerte hos nyfødte

Marie Arntzen

Masteroppgave Profesjonsstudiet i Medisin, MED-3950, juni 2021

Veileder: Prof. Claus Klingenberg M.D, PhD

Forord

Masteroppgaven er en del av det 10. semesteret på profesjonsstudiet i medisin ved universitetet i Tromsø. Emnet utgjør 20 studiepoeng av femte studieår, men arbeidet starter allerede på fjerde studieår med valg av tema og skrijving av prosjektbeskrivelse. Det er opp til den enkelte student å velge tema og problemstilling for oppgaven.

Pediatri er et spennende fagfelt jeg lenge har interessert meg for. Jeg synes nyfødttmedisin er ekstra spennende ettersom at det er en pasientgruppe med begrensede kommunikasjonsevner, noe som medfører både praktiske og etiske utfordringer. Etter innspill fra Claus Klingenberg som er overlege ved Barne- og Ungdomsavdelingen ved UNN Tromsø og professor ved Institutt for klinisk medisin ved UiT, valgte jeg å gjennomføre en studie på smerter hos nyfødte. Det har vært spennende og lærerikt å fordype seg i temaet, og jeg har tilegnet meg kunnskap og betraktninger jeg vil ta med meg videre inn i legeyrket.

Jeg ønsker å rette en stor takk til veileder Claus Klingenberg for svært god hjelp og veiledning under arbeidet med oppgaven. Han bistod blant annet med hjelp til valg av problemstilling, innsending av søknader, vurdering av aktuelle statistiske analyser, samt god veiledning under skriveprosessen.

Prosjektet har ikke mottatt finansiering.

Tromsø, 01.06.21

Marie Arntzen

Marie Arntzen

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	I
SAMMENDRAG.....	III
FORKORTELSER.....	IV
1 BAKGRUNN	1
1.1 PREMATURITET	1
1.1.1 RISIKOFAKTORER FOR PREMATUR FØDSEL	2
1.2 SMERTE HOS PREMATURE BARN	2
1.2.1 KONSEKVENSER AV HØY SMERTEEKSPONERING HOS PREMATURE BARN	3
1.2.2 SMERTEFULLE PROSEDYRER PÅ NYFØDT INTENSIVAVDELINGER	4
1.2.2.1 Smertescoringsverktøy	4
1.2.2.2 Anestesi ved smertefulle prosedyrer	5
1.3 IATROGENT BLODTAP HOS PREMATURE BARN.....	6
2 MATERIALE OG METODE	7
3 RESULTATER.....	9
4 DISKUSJON	19
4.1 SMERTEFULLE PROSEDYRER	19
4.1.1 ANTALL STIKK.....	21
4.1.2 MISLYKKEDE FORSØK UNDER PROSEDYRER	22
4.1.3 SMERTELINDRING VED PROSEDYRER	24
4.2 BLODTAP.....	25
4.2.1 BRUK AV ANALYSER MED MINIMALE BLODVOLUM.....	27
4.3 STYRKER OG SVAKHETER	28
5 KONKLUSJON	29
6 GRADE.....	30
REFERANSELISTE.....	35

Sammendrag

Bakgrunn:

Man kan i dag behandle og redde premature barn som fødes helt ned i 23. svangerskapsuke. Barna eksponeres for mange invasive og smertefulle prosedyrer den første levetiden. Det benyttes sjeldent optimal smertelindring under slike prosedyrer. Å eksponere premature spedbarn for smerter og ubehag kan ha uønskede utviklingsmessige konsekvenser.

Materiale og metode:

Studien er retrospektiv og populasjonsbasert. Datamaterialet ble hentet ut fra journalene til alle premature barn født før uke 32 som var innlagt ved nyfødt intensivavdeling ved UNN Tromsø i perioden 01.01.16-31.12.19. Vi kartla deltakernes eksponering for smertefulle prosedyrer, samt beregnet deltakernes iatrogene blodtap under innleggelsen.

Resultater:

Totalt 116 barn født før uke 32 var inkludert i studien, hvorav 47 (40,5 %) barn var definert som ekstremt premature (født før uke 28), og 69 (59,5 %) barn var definert som veldig premature (født i uke 28-31). Av deltakerne hadde 50 (43,1%) en fødselsvekt < 1000 g, mens 66 (56,9%) deltakere veide \geq 1000 g ved fødsel. Under innleggelsen fikk åtte (6,9%) barn innlagt toraksdren, og 60 (51,7%) ble intubert eller forsøkt intubert. Førti-to (36,3%) av barna fikk innlagt CVK og 104 (89,7%) fikk innlagt PVK. Eksponering for stikksmerter og blodtap var signifikant høyere i gruppen med fødselsvekt < 1000 g og blant deltakere med behov for mekanisk ventilasjonsstøtte. Barna som ble født før gestasjonsuke 26 mistet mest blod under innleggelsen. Blodtapet var for alle deltakerne størst første leveuke og avtok gradvis. Deltakernes kumulative blodtap i løpet av innleggelsen var 7,5 ml (IQR 3,7-17,4).

Konklusjon:

Vi fant noe lavere forekomst av smertefulle prosedyrer samt lavere iatrogen blodtap enn man har funnet i andre studier. De mest premature barna med lavest fødselsvekt ble eksponert for flest smertefulle prosedyrer og hadde størst blodtap. Ytterligere forskning på feltet kan bidra til å optimalisere smertelindring under prosedyrer, samt forbedre rutiner for blodprøvetaking.

Forkortelser

CVK	Sentralt venekateter
PVK	Perifert venekateter
NVK	Navlevenekateter
NAK	Navlearteriekateter
EPJ	Elektronisk pasientjournal
DIPS	Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus
GA	Gestasjonsalder
FV	Fødselsvekt
IQR	Interquartile range
SD	Standarddeviasjon
NFCS	Neonatal facial coding system
PIPP	The premature infant pain profile
NIPS	Neonatal infant pain score

1 Bakgrunn

Store fremskritt innen perinatal omsorg de siste ti-årene har gjort det mulig å redde premature barn som fødes helt ned i 23. svangerskapsuke (1). Dette har medført økt pleie- og behandlingsbehov, og dermed hyppigere forekomst av invasive og ofte smertefulle prosedyrer på nyfødte intensivavdelinger (2). De mest premature barna med lavest gestasjonsalder og fødselsvekt utsettes for flest smertefulle prosedyrer (3). Premature er i tillegg utsatt for hyppig blodprøvetaking og har ofte stort iatrogen blodtap i tiden etter fødselen (4). Flere studier tyder på at det i liten grad benyttes optimal smertelindring under prosedyrer som medfører smerter for barna (5, 6). Denne praksisen er uheldig da forskning tyder på at å eksponere premature spedbarn for ubehag og smerter den første levetiden kan ha uønskede utviklingsmessige konsekvenser (7). Vi ønsker i denne studien å kartlegge eksponering for prosedyresmerter, samt beregne iatrogen blodtap hos premature barn innlagt ved nyfødte intensivavdeling ved UNN Tromsø.

1.1 Prematuritet

Et fullgått svangerskap har en varighet på ca. 40 uker (8). En prematur fødsel defineres som forløsning før man har fullført 37 uker av svangerskapet (8, 9). Man skiller mellom ekstremt premature barn som fødes før 28 fullgatte svangerskapsuker, veldig premature barn som fødes før 32 fullgatte uker, og premature barn som fødes før 37 fullgatte uker (8, 10). På verdensbasis fødes i underkant av 15 millioner barn prematurt hvert år, og premature fødsler er skyld i 35% av neonatale dødsfall (10). I Norge ble 2926 barn født prematurt i 2020, noe som utgjorde 5,5% av alle fødslene (11). Barn som fødes prematurt har generelt høyere risiko for sykdom enn barn som fødes til termin (8, 10). Risikoen for sykdom og komplikasjoner er høyest blant barna som blir født tidligst, og minker i takt med økende gestasjonsalder (8). I industriland er premature fødsler den viktigste årsaken til perinatal mortalitet og morbiditet (9). Gutter som fødes prematurt har generelt noe høyere forekomst av sykdom og død enn jenter som fødes prematurt (12).

1.1.1 Risikofaktorer for prematur fødsel

Man kan sjeldent fastslå sikker årsak til en prematur fødsel. Forskning tyder på at prosessen initieres av flere sammensatte mekanismer, blant annet inflammasjon, infeksjon, iskemi og blødning i uterus eller placenta, samt immunologiske prosesser og stress (9). Man skiller mellom maternelle, placentale og føtale risikofaktorer. Risikofaktorer som ofte trekkes frem er demografiske forhold, slik som lav sosioøkonomisk status, lavt utdanningsnivå, høy eller lav alder hos mor, samt afroamerikansk etnisitet. Andre maternelle faktorer som er forbundet med økt risiko for prematur fødsel er ernæringsstatus med lav eller høy kroppsmasseindeks, kort cervix, stress, tidligere gjennomgått prematur fødsel, og nylig gjennomgått svangerskap (9, 10, 13). Medisinske tilstander som intrauterine infeksjoner, preeklampsi, eklampsi, placenta previa og placentaløsning er også forbundet med prematur fødsel. Svangerskap med mer enn ett foster medfører også økt risiko. Flerlingsvangerskap utgjør 15-20 % av alle premature fødsler (9).

1.2 Smerte hos premature barn

The International Association of Pain (IASP) definerte i 1969 smerte på følgende måte: «An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage». Smertesignaler overføres via nociceptive baner fra perifere smertereseptorer til ryggmargen. I ryggmargen utløses spinalreflekser, samtidig som det sendes smertesignaler videre til ulike deler av hjernen. Dette utløser atferdsmessige, hormonelle og fysiologiske responser (14). Ved smertefulle stimuli aktiveres det sympatiske nervesystemet, som blant annet resulterer i økt blodtrykk, økt hjerterefrekvens, økt respirasjonsfrekvens og redusert blodstrøm til huden (14, 15).

Premature spedbarn er ofte syke og behandlingstrengende, og eksponeres derfor for mange smertefulle prosedyrer den første levetiden (16). Tidligere trodde man at denne gruppen ikke følte smerte på samme måte som barn født til termin, ettersom at nervefibrene hos premature ikke var myelinisert ved fødselen (5). I dag vet man derimot at premature barn i høy grad føler smerte. Forskning har vist at premature har lavere smerteterskel, samt mindre utviklet smertemoduleringsystem enn barn som fødes til termin (5, 16).

1.2.1 Konsekvenser av høy smerteeksponering hos premature barn

Smerteeksponering uten optimal smertelindring kan føre til somatiske komplikasjoner hos premature spedbarn. Sterke smerter gir ofte alvorlige stressreaksjoner, med endret hjertefrekvens, blodtrykk, respirasjonsfrekvens, intrakranielt trykk, samt metabolske endringer og frigjøring av stresshormoner som kortisol, noradrenalin og adrenalin (1, 14). Slike prosesser medfører blant annet redusert immunrespons og dårligere sårtilheling (14). Hyppig smerteeksponering hos premature er assosiert med lavere kroppsvekt og hodeomkrets den første levetiden. Man tror dette skyldes økt mengede kortisol og andre stresshormoner i kroppen som følge av smertene (5).

Nervesystemet til premature spedbarn preges av sin umodenhet og plastisitet (16, 17). Premature barn som fødes i gestasjonsuke 24-32 kommer til verden i en periode hvor det pågår store utviklingsmessige endringer i hjernen. Det dannes blant annet nye nevroner og nervebaner, og det skjer store strukturelle endringer (16). Eksponering for prosedyresmerter i denne alderen er assosiert med signifikante endringer i hjernens struktur og bindinger, spesielt i regioner av hjernen som er viktige for prosessering av smerte (7). Det nociceptive systemet gjennomgår en strukturell og funksjonell finjustering den første levetiden, og er aktivitetsavhengig. Det vil si at det er sårbart for skadelige stimuli, som overaktivitet og eksponering for enkelte medikamenter (17). Gjentakende eksponering for smerter kan på sikt kan føre til endringer i sensorisk prosessering og funksjon. Endringer i sensorisk aktivitet i ryggmargen i nyfødtp perioden kan påvirke utviklingen av både inhiberende og eksitatoriske synapser. Gjennom mange års forskning er det i dag bred enighet om at økt forekomst av nevralt smerteimpulser den første levetiden kan føre til unormal utvikling av nervesystemet (16-18).

Hyppig eksponering for prosedyresmerter den første levetiden er assosiert med svekket vekst og dårligere motorisk og kognitiv skår hos barna (18). Forskning tyder også på at det foreligger en sammenheng mellom hyppige brudd på hudbarrieren og dårligere motorisk, kognitiv og atferdsmessig utvikling, og at barn som har blitt eksponert for mye smerter i nyfødtp perioden har endret smerterespons senere i livet, og opplever smerter som mer intense enn andre (7, 14).

1.2.2 Smertefulle prosedyrer på nyfødt intensivavdelinger

Det skilles mellom ulike typer smerter. I klinisk praksis opererer man ofte med et begrep som kalles «prosedyresmerter». Begrepet beskriver smerter og ubehag knyttet til kliniske prosedyrer (1). Smertefulle prosedyrer kan defineres som prosedyrer som skader hud eller slimhinner i forbindelse med innleggelse av fremmedlegemer i vev, luftveier, urinveier eller mage-tarm trakten (18). Slike prosedyrer kan medfører mye smerter og ubehag, men er ofte livreddende og nødvendige. Flere studier har vist at premature barn i gjennomsnitt utsettes for 10-15 smertefulle prosedyrer daglig under opphold på nyfødtintensivavdelinger. De vanligste prosedyrene som medfører smerter og ubehag for barna er stikking i hæl, venepunksjon, innleggelse av perifere venekateter (PVK), og aspirasjon av luftveier. Intubering, spinalpunksjon, innleggelse av toraksdren og innleggelse av sentrale venekateter (CVK) er også prosedyrer som kan medføre mye smerter og ubehag for barna. Det er rapportert at pasientene sjelden får tilstrekkelig smertelindring under slike prosedyrer (3).

1.2.2.1 Smertescoringsverktøy

Det kan hos spedbarn være vanskelig å bedømme grad av smertepåvirkning grunnet barnets begrensede evner til å kommunisere sine følelser. Helsepersonell og foreldre må derfor basere sine tolkninger på de atferdsmessige og fysiologiske endringene smertene medfører (14). Atferdsavhengige reaksjoner på smerter innebærer endret øyekontakt, ansiktsuttrykk, gråt, bevegelse av ekstremiteter og grad av bevissthet. De fysiologiske og nevrofysiologiske reaksjonene som oppstår når barnet eksponeres for smerte er blant annet endring av vitale parameter som blodtrykk, hjertefrekvens, respirasjonsfrekvens, oksygensaturasjon, hudfarge og intrakranielt trykk (14, 19). Barn født ved termin vil ved smerteeksponering få en normal stressreaksjon med endringer av vitale parametre. Det er derimot mer utfordrende å smertescore spedbarn som er født prematurt, ettersom at de vil kunne få noe lavere, eller i noen tilfeller motsatte fysiologiske responser av det som er normal (14).

Det finnes i dag mange ulike verktøy man kan bruke for å estimere smerteintensitet hos spedbarn. Ettersom at premature nyfødte ikke har like pålitelige responser på smerte som barn født til termin, er det ikke alle verktøyene som egner seg hos denne gruppen. Blant de mest brukte verktøyene hos premature finner man NFCS, PIPP og NIPS (5).

Tabell 1: Parametre i de vanligste smertescoringsverktøyene.

Smertescoringsverktøy	Parametre
Neonatal facial coding system (NFCS)	Ansiktsbevegelser som sammentrekning av øyenbryn, sammenkniping av øyne, utvidelse av nesebor, åpning av munn, horisontal og vertikal strekking av munn/lepper, økt muskeltensjon i tunge, sammensnurping av lepper, hakeskjelving og tungeprotrusjon.
The premature infant pain profile (PIPP)	Hjertefrekvens og oksygensaturasjon, samt ansiktsbevegelser som sammentrekning av øyenbryn, sammenkniping av øyne og utvidelse av nesebor.
Neonatal infant pain score (NIPS)	Ansiktsuttrykk, gråt, pustemønster, bevegelse av ekstremiteter og bevissthetsnivå.

Tabellen over gir en oversikt over hvilke parametre de vanligste smertescoringsverktøyene for premature baserer seg på (20-22). Verktøyene fokuserer på å undersøke hvor smertepåvirket barnet er, og i liten grad på smertenes lokalisasjon og årsak. Målevertøyene er kun indirekte mål på barnets smerte. De sier ikke noe om smertens intensitet, men heller noe om intensiteten på barnets respons på smerten (19). Studier har vist at slike smerteskåringsverktøyer benyttes lite i praksis (14).

1.2.2.2 Anestesi ved smertefulle prosedyrer

Det finnes både ikke-farmakologiske og farmakologiske metoder for å smertelindre barn under smertefulle prosedyrer. Ikke-farmakologiske intervensjoner utgjøres hovedsakelig av sukrosebehandling, suging, amming, massasje og kroppskontakt. Forskning har vist at barna ved hjelp av disse metodene gråter kortere og at hjertefrekvensen går raskere ned etter smerteeksponeringen (5). Analgetika som benyttes ved smertefulle prosedyrer er i hovedsak opioider (fentanyl og morfin), NSAIDs, paracetamol, ketamin og lokalanestesi (23). Opioider brukes hyppigst ved de potensielt mest smertefulle prosedyrene, slik som spinalpunksjon, intubering og innleggelse av toraksdren (3).

Det har gjennom flere studier kommet frem at barn sjeldent får optimal smertelindring under prosedyrer som medfører smerter for barnet (3, 6). En studie fra 2017 viste at 79% av smertefulle prosedyrer utføres på premature barn uten bruk av analgetika (5). En norsk studie tydet på at helsepersonell ikke fulgte norske retningslinjer for smertelindring ved smertefulle prosedyrer (24). Helsepersonells kunnskaper, oppfatninger og holdninger er svært avgjørende for hvorvidt barna får optimal smertelindring under smertefulle prosedyrer og pleietiltak (5).

1.3 Iatrogen blodtap hos premature barn

Det er nødvendig å monitorere premature nyfødte barn tett den første levetiden. Dette gjøres ved hjelp av observasjon, måling av vitale parametre og analyser av blodet. I den forbindelse tas det hyppig blodprøver på nyfødt intensivavdelinger. Dette medfører ikke bare stor eksponering for stikkmerter, men også iatrogen blodtap hos barna (4).

Premature barn har et blodvolum på ca. 85 ml/kg etter fødselen. En studie fra 2019 viste at det totale blodtapet hos ekstremt premature innlagt på nyfødt intensivavdeling i løpet av de fire første ukene i gjennomsnitt var 19,6 ml, som tilsvarte 24,2 ml/kg. Det vil si at de i løpet av de fire første leveukene gjennomsnittlig hadde et blodtap på 28,5% (IQR 18,6-35,6%) av sitt totale blodvolum. Blodtapet er størst de første levedøgnene, og avtar gradvis med økende alder. Det kumulative blodtapet er størst hos barna med lavest gestasjonsalder, og hos barn med behov for mekanisk ventilasjonsstøtte (4).

Nyfødte har den første levetiden nedsatt evne til å produsere røde blodceller. Denne evnen er spesielt redusert hos barn som fødes prematurt. Dette, i kombinasjon med hyppig blodprøvetaking fører til høy forekomst av anemi blant premature (25). Mange av barna har behov for blodtransfusjon den første levetiden. Blodtransfusjon medfører blant annet økt risiko for infeksjon, skader i lungevevet, vaskulær overload og transfusjonsreaksjoner (26).

2 Materiale og metode

Studiens formål er å kartlegge premature barns eksponering for prosedyrerelaterte smerter, samt beregne iatrogen blodtap den første levetiden under innleggelse ved Nyfødt Intensiv ved UNN Tromsø. Studien er retrospektiv og populasjonsbasert. Man har benyttet et deskriptivt studiedesign og kvantitativ metode.

Studiepopulasjonen består av alle premature barn født før 32. svangerskapsuke, som var innlagt ved Nyfødt Intensiv, UNN innen 12 timer etter fødselen i fireårsperioden 01.01.16-31.12.19. Videre måtte pasientene ha levd i minimum ett døgn. Til sammen 116 barn fylte inklusjonskriteriene og er inkludert i videre analyser.

Datamaterialet ble hentet fra Nyfødtmedisinsk Kvalitetsregister - «Neonatalprogrammet» og elektronisk pasientjournal (EPJ) i DIPS. Informasjon som kjønn, gestasjonsalder, fødselsvekt og hvorvidt det var singel eller multippel gestasjon ble hentet ut fra neonatalprogrammet. I DIPS ble journalene til pasientene gjennomgått for å kartlegge tilfeller hvor barnet ble eksponert for prosedyresmerter, samt beregning av deltakernes iatrogene blodtap den første levetiden. Man hadde på forhånd definert følgende prosedyrer som smertefulle: Innleggelse av PVK og CVK, endotrakeal intubering, innleggelse av toraksdren, spinalpunksjon, samt all blodprøvetaking når pasienten ikke hadde innlagt navlevenekateter (NVK) eller navlearteriekateter (NAK). For å finne tilfeller hvor deltakerne ble utsatt for prosedyresmerter i forbindelse med innleggelse av PVK, CVK, endotrakealtube, toraksdren og spinalpunksjon ble pasientenes journalnotater, sykepleiernotater, epikriser og observasjonskurver systematisk gjennomgått. I EPJ var det ofte dokumentert flere mislykkede forsøk før man lyktes med prosedyren, disse forsøkene er ikke inkludert i datamaterialet. Prosedyrer hvor man ikke lyktes med å få inn venekateter, endotrakealtube eller toraksdren ble derimot inkludert i materialet, ettersom at man kan anta at seansen påførte barnet prosedyrerelaterte smerter og ubehag.

For å beregne antall smertefulle stikk i forbindelse med blodprøvetaking gikk man gjennom pasientens blodprøvesvar, merket med dato og klokkeslett. Dersom to prøver var tatt innenfor en tidsramme på fem minutter antok man at prøvene ble tatt samtidig og regnet

derfor dette som ett stikk. Man inkluderte ikke blodprøver som ble tatt i perioden deltakerne hadde innlagt NAK eller NVK da man kan anta at prøven ble tatt fra kateteret, og barnet dermed ikke ble utsatt for stikksmerter. Innleggelse og seponering av navlekatetrene var dokumentert i observasjonskurver og journalnotater. Vi beregnet barnas blodtap uke for uke, samt totalt blodtap under innleggelsen. For å beregne pasientenes blodtap brukte vi følgende antagelser om de ulike blodprøvenes volum i mikroliter: arteriell blodgass 300 μ l, venøs blodgass 70 μ l, kapillær blodgass 70 μ l, nyfødtscreening 500 μ l, hematologiske prøver 250 μ l, blodkultur 750 μ l, blodtyping 300 μ l, klinisk kjemi 400 μ l, blodglukose 20 μ l og INR 500 μ l.

Pasientenes navn og fødselsdato ble ikke lagret sammen med datamaterialet. Deltakerne fikk tildelt løpenummer for identifisering. Variablene ble lagt inn i et datasett i statistikkprogrammet SPSS Statistics (IBMSPSS-26). Vi brukte SPSS til å utføre alle statistiske analyser. Vi undersøkte sammenhengen mellom variabler som gestasjonsalder (GA), fødselsvekt (FV), kjønn og intuberingsstatus med variabler som blodtap og antall smertefulle stikk. Det ble utført Shapiro Wilk-tester som viste at datamaterialet ikke var normalfordelt. Vi benyttet derfor non-parametriske tester som Mann-Whitney U for sammenligning av pasientgrupper. For å sammenligne flere enn to grupper brukte vi ANOVA one way test. Ettersom at datamaterialet ikke var normalfordelt presenteres funnene hovedsakelig som median verdier og interkvartil range (IQR). Vi har i tillegg valgt å presentere mean verdier og standardavvik (SD) for å gi et mer nyansert bilde av datamaterialet, ettersom at mean og median verdiene ofte var svært ulike. Statistisk signifikans er definert som $p < 0,05$.

3 Resultater

Tabell 2: Bakgrunnsinformasjon om studiepopulasjonen (n=116).

	Antall	Prosent (%)
<i>Gutt</i>	66	56,9
<i>Jente</i>	50	43,1
<i>Singel</i>	88	75,9
<i>Tvilling</i>	22	19
<i>Trilling</i>	6	5,1
<i>Født med sectio</i>	55	47,4
<i>Født vaginalt</i>	61	52,6
<i>Ekstremt prematur (<28 uker)</i>	47	40,5
<i>Veldig prematur (28-31 uker)</i>	69	59,5
<i>Fødselsvekt <1000g</i>	50	43,1
<i>Fødselsvekt ≥ 1000g</i>	66	56,9

Tabell 2 fremstiller bakgrunnsinformasjon om deltakerne i studien. Gjennomsnittlig liggetid var for deltakerne 44 (SD 25,2) eller median 42 (IQR 30,5-57,6) døgn.

Det var åtte av 116 deltagere (6,9%) som fikk innlagt toraksdren i løpet av innleggelsen på nyfødt intensiv. Av disse var det seks deltakere (5,2%) som fikk innlagt dren en gang, en deltaker (0,9%) fikk innlagt dren to ganger, og en deltaker (0,9%) fikk innlagt dren tre ganger. Jeg fant ingen tilfeller der deltakere ble spinalpunktert. Det eneste tilfellet der det ble gjort analyser av spinalvæske ble væsken hentet fra Ommaya reservoar.

Seksti barn (51,7%) ble intubert eller forsøkt intubert i løpet av innleggelsen. Antall intuberinger blant deltakerne varierte mellom null og seks. Tjue-åtte barn (24,1%) hadde en intubering i løpet av oppholdet, 17 barn (14,7%) ble intubert to ganger, mens 12 (10,3%) ble intubert tre ganger. To barn (1,7%) ble intubert fem ganger, og ett barn (0,9%) ble intubert seks ganger i løpet av innleggelsen. Femti-seks barn (48,3%) ble aldri intubert.

Førti-to av barna (36,3%) fikk innlagt CVK under oppholdet. Antall innleggelser av CVK varierte mellom null og fem blant deltakerne. Ett hundre og fire barn (89,7%) fikk innlagt PVK under innleggelsen. Antall innleggelser av PVK varierte mellom null og 19.

Deltakerne ble utsatt for gjennomsnitt 33,3 (SD 38) eller median 20 (IQR 12-35,8) smertefulle prosedyrer under innleggelsen, med gjennomsnittlig 0,3 (SD 6,75) eller median 0,5 (IQR 0,3-1,2) smertefulle prosedyrer per dag. I denne beregningen inngår antall stikk i forbindelse med blodprøvetaking, innleggelse av toraksdren, spinalpunksjon, intubering, samt innleggelse av CVK og PVK.

Tabell 3: Antall stikk fire første leveuker hos barn med fødselsvekt under og over 1000 g.

Antall stikk	Fødselsvekt < 1000 g N = 50	Fødselsvekt ≥ 1000 g N = 66	p-verdi
<i>Uke 1</i>			
• Mean (SD)	4,0 (7,8)	10,3 (6,9)	
• Median (IQR)	0 (0-4,0)	9,0 (6,0-12,0)	<0,001
<i>Uke 2</i>			
• Mean (SD)	14,5 (11,3)	2,6 (3,3)	
• Median (IQR)	11,0 (6,0-19,0)	2,0 (0-4,0)	<0,001
<i>Uke 3</i>			
• Mean (SD)	9,8 (9,2)	0,9 (1,7)	
• Median (IQR)	9,0 (2,0-13)	0 (0-1,0)	<0,001
<i>Uke 4</i>			
• Mean (SD)	7,8 (7,1)	1,1 (1,5)	
• Median (IQR)	7,0 (2,0-12,0)	1,0 (0-2,0)	<0,001
<i>Fire første leveuker</i>			
• Mean (SD)	30,3 (25,5)	14,7 (8,1)	
• Median (IQR)	26,0 (12,8-47,0)	13,0 (8,0-18,0)	<0,001

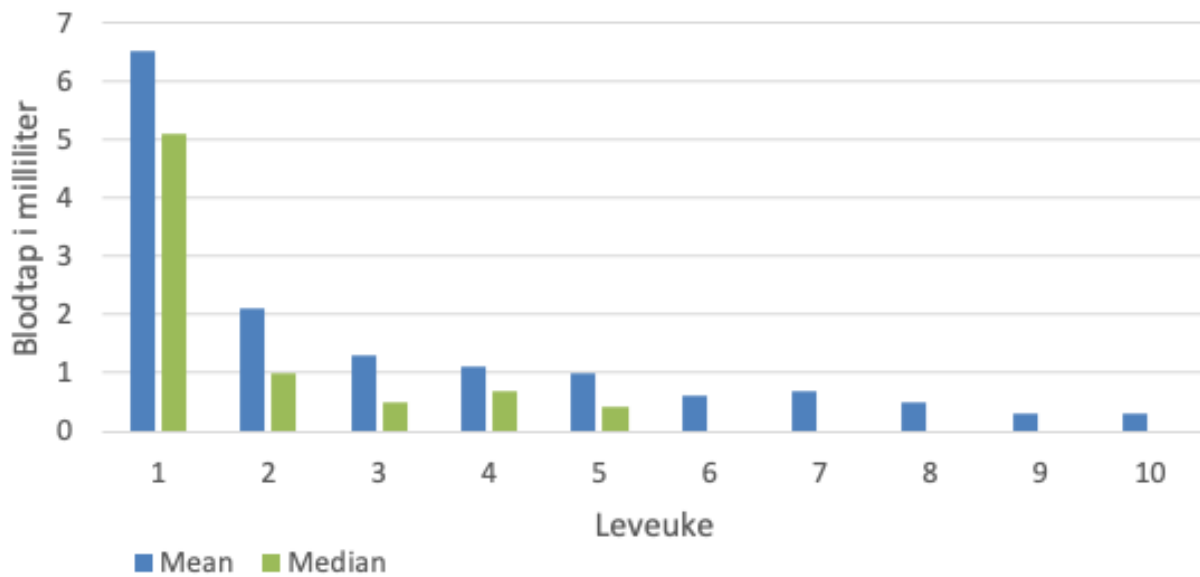
Tabell 3 viser antall stikk i forbindelse med blodprøvetaking per uke hos deltakere med fødselsvekt under og over 1000 g. Deltakerne fikk i snitt 21,4 (SD 19,4), eller median 15,5 (IQR 9-27,8) stikk i løpet av de fire første ukene. 43% av deltagerne veide under 1000 g ved forløsning. Denne gruppen ble i større grad eksponert for stikksmerter enn gruppen med fødselsvekt over 1000 g. Unntaket er første leveuke, da gruppen med fødselsvekt over 1000 g ble hyppigere eksponert for stikksmerter. Dette skyldes at gruppen med fødselsvekt under 1000 g oftere hadde innlagt NAK og NVK den første leveuken. P-verdiene viser signifikante forskjeller i antall stikk per uke mellom de to gruppene.

Tabell 4: Antall stikk per uke hos deltakere hvor det ble utført endotrakeal intubasjon sammenlignet med deltakere som aldri var intubert.

Antall stikk	Intubert N=60	Aldri intubert N=56	p-verdi
<i>Uke 1</i>			
• Mean (SD)	5,6 (8,7)	9,6 (6,4)	
• Median (IQR)	2,0 (0-8,8)	9,0 (5,0-12,0)	<0,001
<i>Uke 2</i>			
• Mean (SD)	12,8 (11,0)	2,1 (2,4)	
• Median (IQR)	10,0 (5,0-17,0)	1,0 (0-3,0)	<0,001
<i>Uke 3</i>			
• Mean (SD)	8,5 (9,0)	0,8 (1,4)	
• Median (IQR)	7,0 (1,3-12,0)	0 (0-1,0)	<0,001
<i>Uke 4</i>			
• Mean (SD)	6,6 (7,0)	1,2 (2,1)	
• Median (IQR)	3,0 (1,8-11,3)	0 (0-2,0)	<0,001

51,7% av deltakerne hadde behov for mekanisk ventilasjonsstøtte og ble dermed intubert, eller forsøkt intubert under innleggelsen, mens 48,3% ble aldri intubert. Tabellen over viser antall stikk i forbindelse med blodprøvetaking per uke hos pasienter i de to gruppene. Av tabellen ser man at deltakerne med behov for respiratorbehandling oftere ble eksponert for stikksmerter. Unntaket er i første leveuke, hvor forekomsten av stikk er høyere i gruppen som aldri ble intubert. Dette skyldes at pasientene som var så syke at de hadde behov for respiratorbehandling oftere hadde innlagt NAK og NVK den første leveuken. P-verdiene viser signifikante forskjeller i antall stikk mellom de to gruppene.

Figur 1: Blodtap de første 10 leveuker hos 116 barn født før uke 32.



Figur 1 illustrerer populasjonens blodtap per uke, de 10 første leveukene. Verdiene er angitt i milliliter og resultatene presenteres som median og mean verdier. Diagrammet viser at blodtapedet er størst den første levetiden, og avtar uke for uke.

Tabell 5: Blodtap første fire leveker, samt totalt blodtap hos studiepopulasjonen.

<i>Blodtap (ml)</i>	<i>Uke 1</i>	<i>Uke 2</i>	<i>Uke 3</i>	<i>Uke 4</i>	<i>Hele oppholdet</i>
	<i>N=116</i>	<i>N=108</i>	<i>N=103</i>	<i>N=96</i>	<i>N= 116</i>
<i>Mean (SD)</i>	<i>6,5 (4,4)</i>	<i>2,1 (2,5)</i>	<i>1,3 (2,2)</i>	<i>1 (1,4)</i>	<i>12,5 (13,0)</i>
<i>Median (IQR)</i>	<i>5,0 (3,1-10,3)</i>	<i>1,0 (0,1-3,1)</i>	<i>0,5 (0-1,9)</i>	<i>0,6 (0-1,4)</i>	<i>7,5 (3,7-17,4)</i>

Tabell 5 viser studiepopulasjonens blodtap i milliliter de fire første leveker, samt det kumulative blodtapet under innleggelsen på nyfødt intensivavdeling. Også her ser man at blodtapet er størst den første leveuken, og deretter avtar gradvis. Perioden hvor det ble tatt blodprøver av deltakerne varierte fra kun noen timer til 18 uker. Kumulativt blodtap første fire uker var gjennomsnittlig 10,7 ml (SD 9,0), eller median 6,9 ml (IQR 3,6-16,0).

Tabell 6: Blodtap hos barn med fødselsvekt under og over 1000 g.

Blodtap (ml)	Fødselsvekt < 1000 g N = 50	Fødselsvekt ≥ 1000 g N = 66	p-verdi
<i>Uke 1</i>			
• Mean (SD)	9,8 (3,7)	4,1 (3,0)	
• Median (IQR)	10,0 (6,9-12,1)	3,5 (2,1-4,9)	<0,001
<i>Uke 2</i>			
• Mean (SD)	4,2 (3,0)	0,7 (1,2)	
• Median (IQR)	3,3 (2,2-5,5)	0,1 (0-1,0)	<0,001
<i>Uke 3</i>			
• Mean (SD)	2,7 (2,8)	0,3 (0,7)	
• Median (IQR)	2,2 (0,8-3,5)	0 (0-0,5)	<0,001
<i>Uke 4</i>			
• Mean (SD)	2,0 (1,7)	0,4 (0,6)	
• Median (IQR)	1,7 (0,7-3,0)	0,4 (0-0,7)	<0,001
<i>Fire første leveuker</i>			
• Mean (SD)	18,4 (8,7)	5,7 (4,8)	
• Median (IQR)	17,9 (12,0-22,5)	4,9 (2,3-6,9)	<0,001
<i>Hele oppholdet</i>			
• Mean (SD)	21,2 (13,5)	6,0 (5,1)	
• Median (IQR)	17,6 (11,3-26,4)	4,3 (2,9-7,3)	<0,001

I tabell 6 fremstilles blodtap i milliliter hos barn med fødselsvekt under og over 1000 g. Man kan se at barna med fødselsvekt under 1000 g (43%) hadde større blodtap både uke for uke og totalt sett, enn de med fødselsvekt over 1000 g (57%). P-verdiene viser at det er signifikante forskjeller i blodtap mellom de to gruppene.

Vi beregnet blodtap første leveuke/fødselsvekt som ga en gjennomsnittsverdi på 7,4 ml/kg (SD 6,6) eller median 4,3 ml/kg (IQR 2,0-12,4). Ved beregning av blodtap første fire leveuker/fødselsvekt fikk vi en gjennomsnittsverdi på 12,4 ml/kg (SD 13) eller median 5,9 ml/kg (IQR 2,4-21,5).

Tabell 7: Blodtap hos deltakere hvor det ble utført endotrakeal intubasjon sammenlignet med hos deltakere som aldri var intubert.

Blodtap (ml)	Intubert N= 60	Aldri intubert N= 56	p-verdi
<i>Uke 1</i>			
• Mean (SD)	9,4 (4,0)	3,5 (2,1)	
• Median (IQR)	9,8 (6,0-12,0)	3,2 (2,0-4,6)	<0,001
<i>Uke 2</i>			
• Mean (SD)	3,7 (3,0)	0,5 (0,7)	
• Median (IQR)	3,1 (1,6-5,0)	0,1 (0-1,0)	<0,001
<i>Uke 3</i>			
• Mean (SD)	2,4 (2,7)	0,3 (0,7)	
• Median (IQR)	1,8 (0,6-3,3)	0 (0,0-0,4)	<0,001
<i>Uke 4</i>			
• Mean (SD)	1,8 (1,6)	0,4 (0,6)	
• Median (IQR)	1,0 (0,7-2,7)	0 (0-0,7)	<0,001
<i>Hele oppholdet</i>			
• Mean (SD)	19,6 (13,3)	5,0 (3,8)	
• Median (IQR)	17,0 (8,8-25,2)	3,7 (2,4-6,0)	<0,001

I tabell 7 sammenlignes blodtapet hos pasienter som ble intubert, eller forsøkt intubert minimum en gang under innleggelsen (52%) og pasienter som aldre ble intubert (48%). Blodtapet var større blant pasientene som hadde behov for mekanisk ventilasjonsbehandling enn blant pasientene som aldri ble intubert. P-verdiene viser signifikante forskjeller i blodtap mellom de to gruppene.

Tabell 8: Blodtap hos premature født ved ulike gestasjonsaldrer.

Blodtap (ml)	GA < 26 uker N= 22	GA 26-28 uker N= 31	GA 28-31 uker N= 63	P ANOVA	Post Hoc GA	p-verdi
<i>Uke 1</i>						
• Mean (SD)	10,1 (3,2)	9,2 (4,1)	4,0 (3,0)		<26 og 26-28	0,576
• Median (IQR)	10,2 (7,9-12,0)	8,3 (6,0-11,8)	3,4 (2,2-4,7)	<0,001	<26 og >28 26-28 og >28	<0,001 <0,001
<i>Uke 2</i>						
• Mean (SD)	4,7 (3,2)	3,6 (2,8)	0,6 (1,0)		<26 og 26-28	0,190
• Median (IQR)	3,6 (2,4-6,2)	2,8 (1,9-4,5)	0,1 (0-0,8)	<0,001	<26 og >28 26-28 og >28	<0,001 <0,001
<i>Uke 3</i>						
• Mean (SD)	3,2 (2,2)	2,3 (3,0)	0,3 (0,7)		<26 og 26-28	0,208
• Median (IQR)	2,7 (1,9-4,0)	1,3 (0,6-2,9)	0 (0-0,4)	<0,001	<26 og >28 26-28 og >28	<0,001 <0,001
<i>Uke 4</i>						
• Mean (SD)	2,4 (1,3)	1,7 (1,9)	0,4 (0,5)		<26 og 26-28	0,152
• Median (IQR)	2,5 (1,7-3,7)	0,7 (0,5-2,3)	0,4 (0-0,7)	<0,001	<26 og >28 26-28 og >28	<0,001 <0,001
<i>Hele oppholdet</i>						
• Mean (SD)	25,1 (15,1)	17,8 (11,1)	5,6 (4,7)		<26 og 26-28	0,140
• Median (IQR)	22,1 (15,3-39,8)	15,0 (10,4-23,0)	4,2 (2,9-6,8)	<0,001	<26 og >28 26-28 og >28	<0,001 <0,001

Tabell 8 fremstiller blodtap for pasienter med gestasjonsalder under 26 uker, mellom 26 og 28 uker, og over 28 uker. Man kan se av tabellen at blodtapet minker i takt med økende gestasjonsalder. ANOVA one way test viser at det foreligger signifikante forskjeller i blodtap mellom en eller flere av de tre gruppene. Post hoc test viser at det er signifikante forskjeller i blodtap mellom gruppen med GA under 26 uker og gruppen med GA over 28 uker. Det samme gjelder for gruppen med GA 26-28 uker og gruppen med GA over 28 uker. Det foreligger imidlertid ingen signifikant forskjell i blodtap mellom pasientgruppen med GA under 26 uker og gruppen med GA mellom 26 og 28 uker.

Tabell 9: Blodtap basert på kjønn.

Blodtap (ml)	Gutt	Jente	p-verdi
	N= 66	N= 50	
<i>Uke 1</i>			
• Mean (SD)	7,0 (4,6)	6,0 (4,1)	
• Median (IQR)	6,1 (3,1-11,1)	4,9 (3,1-8,4)	0,355
<i>Uke 2</i>			
• Mean (SD)	2,4 (3,2)	1,6 (1,9)	
• Median (IQR)	1,5 (0,1-3,2)	0,9 (0,1-3,0)	0,518
<i>Uke 3</i>			
• Mean (SD)	1,6 (2,6)	1,0 (1,5)	
• Median (IQR)	0,7 (0-2,4)	0,1 (0-1,5)	0,174
<i>Uke 4</i>			
• Mean (SD)	1,2 (1,7)	0,9 (1,0)	
• Median (IQR)	0,5 (0-1,8)	0,7 (0-1,3)	0,368
<i>Hele oppholdet</i>			
• Mean (SD)	13,7 (13,1)	11,0 (11,0)	
• Median (IQR)	8,1 (3,9-19,1)	7,1 (3,6-14,6)	0,368

57% av deltakerne i studier var gutter og 43% var jenter. Tabell 9 viser blodtap første fire leveuker, samt totalt blodtap for gutter og jenter. Av tabellen ser man at blodtapet var noe større hos guttene enn hos jentene de tre første ukene, mens jentene hadde størst blodtap den fjerde uken. Guttene hadde totalt sett større blodtap enn jentene. Man ser imidlertid av p-verdiene at forskjellene mellom de to gruppene ikke er statistisk signifikante.

4 Diskusjon

Jeg har i denne studien sett på premature barn født før 32. gestasjonsuke. Formålet med studien var å undersøke forekomsten av prosedyresmerter, samt kartlegge iatrogen blodtap hos deltakerne under innleggelse på nyfødtintensivavdeling. De mest premature og de med lavest fødselsvekt ble eksponert for flest smertefulle prosedyrer og hadde størst iatrogen blodtap den første levetiden.

4.1 Smertefulle prosedyrer

En studie fra 2008 undersøkte forekomst av smertefulle prosedyrer på nyfødtintensivavdelinger. Gjennomsnittlig gestasjonsalder blant deltakerne var 33 uker. Deltakerne i studien ble i snitt eksponert for 10 smertefulle prosedyrer hver dag og 75 smertefulle prosedyrer i løpet av innleggelsen (27). Bonutti et. al. fant gjennomsnittlig 5,4 smertefulle prosedyrer per dag og totalt 75,1 smertefulle prosedyrer de første to leveukene hos premature barn (28). En annen studie fra 2017 oppsummerer funn fra 67 studier om prosedyresmerter hos premature. Denne studien viste at pasientene gjennomsnittlig ble eksponert for 10 smertefulle prosedyrer daglig og 75 smertefulle prosedyrer gjennom hele oppholdet (5). Vi fant i vår studie lavere tall; median 33 smertefulle prosedyrer under innleggelsen og median 0,5 smertefulle prosedyrer hver dag. I denne beregningen inngår antall stikk i forbindelse med blodprøvetaking, innleggelse av toraksdren, spinalpunksjon, intubering, samt innleggelse av CVK og PVK.

En årsak til at vi finner betydelig lavere forekomst av smertefulle prosedyrer i vår studie er at vi kun har inkludert et utvalg av prosedyrer, mens man i mange andre studier har definert langt flere prosedyrer som smertefulle. Eksempler på prosedyrer som medfører smerter og ubehag som ikke ble inkludert i denne studien er aspirasjon av luftveier, fjerning av plaster og tape, subkutane og intramuskulære injeksjoner, innleggelse av nasogastrisk sonde, innleggelse av urinkateter, fjerning av tuber, kateter etc.

I studien gjennomført av Bonutti et. al. kartla man forekomst av diverse smertefulle prosedyrer hos premature de to første leveukene. Studien viste at de vanligste smertefulle prosedyrene barna ble utsatt for var aspirasjon av luftveier (57,5%), fjerning av plaster og

tape (17,2%), arteriepunksjon (8,6%), venepunksjon (7,5%), innleggelse av nasogastrisk sonde (3,1%) og hælstikk (2,14%) (28). Aspirering av luftveier og fjerning av plaster utgjorde altså 74,7% av alle smertefulle prosedyrer i studien. Vi har i vår studie ikke undersøkt hvor ofte deltakerne ble utsatt for aspirering av luftveier. Under datainnsamling i EPJ var det ofte dokumentert at suging av luftveier var gjennomført, men i en retrospektiv studie er det stor risiko for at dette ikke kan gjenfinnes hver gang det er gjort. Forekomsten av smertefulle prosedyrer ville sannsynligvis vært betydelig høyere i vår populasjon dersom man hadde inkludert denne prosedyren. Fjerning av plaster og innleggelse av nasogastrisk sonde ble heller ikke inkludert i vår studie, noe som trolig medvirker til at vi har en lavere forekomst av prosedyresmerter enn man har funnet i andre studier.

Blant prosedyrene som ble inkludert i vår studie var vene- og arteriepunksjon de vanligste prosedyrene. Rundt 9 av 10 barn fikk innlagt PVK og nesten 4 av 10 barn fikk innlagt CVK i løpet av oppholdet. Det ble også gjort venepunksjon i forbindelse med blodprøvetaking hos alle deltakerne i studien, med unntak av de som døde eller ble overflyttet til andre sykehus før man eventuelt fjernet NAK og NVK. Dersom man ser bort fra prosedyrene som ikke ble inkludert i vår studie var vene- og arteriepunksjon i forbindelse med innleggelse av kateter og blodprøvetaking de vanligste prosedyrene også i studiene til Bonutti et. al. og Carbajal et. al. (27, 28).

Litt over halvparten av deltakerne i vår studie ble intubert i løpet av oppholdet. I en studie fra 2020 ble 38,9 % av premature født før 32. gestasjonsuke og med fødselsvekt under 1500 g intubert umiddelbart etter forløsning (29). Studien undersøkte imidlertid ikke hvor mange som ble intubert senere under oppholdet. I studien gjort av Bonutti et. al. utgjorde intubering 0,79% av smertefulle prosedyrer som ble gjennomført (28). Rundt 7% av deltakerne i vår studie fikk innlagt toraksdren i løpet av innleggelsen. Innleggelse av toraksdren utgjorde 0,07% av de smertefulle prosedyrene i studien gjennomført av Bonutti et. al. (28). Mens vi i vår studie ikke fant noen tilfeller hvor pasienter ble spinalpunktert utgjorde spinalpunksjon 0,1% av alle smertefulle prosedyrer i studien til Bonutti et. al. (28). Spinalpunksjon gjøres altså relativt sjeldent hos premature.

Det er sannsynlig at vi under vår retrospektive datainnsamling ikke har fått med alle smertefulle prosedyrer hos alle deltakerne grunnet manglende dokumentasjon i EPJ eller feil under uthenting av datamaterialet. Dette kan ha bidratt til at vi i vår studie fant lavere forekomst av smertefulle prosedyrer. Kunnskap og holdninger hos helsepersonell, samt rutiner og praksis på avdelingene er viktige faktorer som påvirker antall smertefulle prosedyrer barna utsettes for under innleggelsen. Slike faktorer kan i stor grad ha bidratt til ulike funn i de forskjellige studiene.

Både denne og tidligere studier viser at premature eksponeres for mange smertefulle prosedyrer under opphold på nyfødttintensivavdeling. Mange av disse prosedyrene er livreddende og nødvendige ettersom at mange av barna er svært syke og behandlingstrengende den første levetiden. Hyppig eksponering for smerter den første levetiden er likevel uheldig ettersom at det kan medføre uheldige utviklingsmessige konsekvenser for barna. Det er av den grunn viktig å rette fokus mot problemstillingen, og bevisstgjøre helsepersonell på konsekvensene de invasive og smertefulle prosedyrene kan ha for barna senere i livet.

4.1.1 Antall stikk

En nederlandsk studie kartla antall stikk i forbindelse med blodprøvetaking og anleggelse av intravenøs tilgang hos ekstremt premature de første fire leveukene. Deltakerne ble gjennomsnittlig utsatt for 47 stikk de første fire leveukene, med høyest forekomst av stikk andre og tredje leveuke (4). I vår populasjon fikk deltakerne i snitt 21,4 eller median 15,5 stikk i forbindelse med blodprøvetaking i løpet av de fire første ukene. Dersom man kun ser på gruppen med fødselsvekt under 1000 g, samt legger til stikk i forbindelse med innleggelse av PVK og CVK fikk deltakerne median 30,5 stikk de fire første ukene. Forekomsten av antall stikk er altså noe lavere i vår populasjon enn i den andre studien, også når man kun ser på deltakerne i vår populasjon med lavest fødselsvekt. Blant deltakerne med fødselsvekt under 1000 g var frekvensen av stikk høyest den andre og tredje uken i likhet med hos de ekstremt premature barna i den andre studien. Antall stikk hos barna med fødselsvekt over 1000 g i vår studie var derimot høyest den første leveuken. Årsaken til disse forskjellene er at barna med lavest gestasjonsalder og fødselsvekt oftere hadde innlagt NAK eller NVK. Dette viser at

bruk av NAK og NVK er tiltak som kan skåne barna for mange smertefulle stikk den første leveuken når det tas mange blodprøver.

En annen studie fra Irland undersøkte frekvensen av brudd på hudbarrieren de to første leveukene hos premature. Man fant i studien en prevalens på 17 stikk hos barn med gestasjonsalder mellom 28 og 32 uker, og 7 stikk hos barn under 28 uker, den første leveuken. Den andre leveuken var derimot frekvensen av stikk høyest i gruppen med gestasjonsalder under 28 uker med en prevalens på 17. Gruppen med gestasjonsalder 28-32 uker hadde en prevalens på 6,5 den andre leveuken (30). Vi kan sammenligne de to gruppene i studien med gruppene med fødselsvekt under og over 1000 g i vår studie. Forekomsten av stikksmerter var i vår studie høyest blant barna med fødselsvekt over 1000 g den første leveuken med median 9 stikk, mot median 0 stikk i gruppen med fødselsvekt under 1000 g. Den andre uken var det imidlertid motsatt med median 11 stikk hos gruppen med fødselsvekt under 1000 g, og median 2 stikk hos gruppen med fødselsvekt over 1000 g. Vi ser at forekomsten av stikksmerter var noe lavere i vår populasjonen enn i den irske studien. Felles for studiene er lavest forekomst av stikk blant barna med lavest gestasjonsalder og fødselsvekt den første uken, mens disse gruppene har høyest forekomst av antall stikk andre leveuke. Årsaken til disse forskjellene er også her sannsynligvis at barna med lavest gestasjonsalder og fødselsvekt oftere hadde innlagt NAK eller NVK de første dagene av livet.

Mulige årsaker til at man i de tre studiene finner ulike forekomster av stikksmerter kan være ulike størrelser på studiepopulasjonene, variasjon i grad av sykelighet blant deltakerne og ulike rutiner for blodprøvetaking på avdelingene. Vi har i vår studie kun et estimat av antall blodprøver som er tatt. Vi beregnet to prøver som var tatt innenfor fem minutter som et stikk, men barnet kan i realiteten ha fått flere stikk.

4.1.2 Mislykkede forsøk under prosedyrer

Under datainnsamling i EPJ fremkom det at det under prosedyrer ofte var nødvendig med flere forsøk før man lyktes med prosedyren. Det var oftest dokumentert mislykkede forsøk ved innleggelse av PVK, CVK og endotrakealtube. Det at det i enkelte tilfeller er nødvendig

med flere forsøk for å gjennomføre prosedyrer som i utgangspunktet er smertefulle medfører ekstra ubehag, smerter og stress for barnet.

En studie fra 2014 undersøkte hvilke prosedyrer på nyfødtavdelinger som ofte var mislykket eller krevde flere forsøk før man lyktes med prosedyren. 63% av forsøkene på innleggelse av perifer arteriekran var mislykket. Innleggelse av NAK og NVK var mislykket i henholdsvis 49,5% og 36,6% av tilfellene. 38% av forsøkene på innleggelse av PVK og 9,1% av forsøkene på venepunksjon i forbindelse med blodprøvetaking var mislykket. I 22,5% av tilfellene hvor barna ble intubert krevdes det mer enn ett forsøk (31). En annen studie fra 2008 kartla hvor mange forsøk ulike prosedyrer på nyfødtintensivavdelinger krevde før man lyktes.

Resultatene fra studien viste blant annet at man i 25% av prosedyrene trengte flere forsøk for å lykkes med aspirering av luftveier. Intubering krevde i 27,7% av tilfellene flere enn ett forsøk. Innleggelse av PVK og CVK krevde flere enn ett forsøk i henholdsvis 54,1% og 59,2% av tilfellene. Totalt krevde 17,7 % av prosedyrene som var definert som smertefulle flere enn ett forsøk før man lyktes (27).

Vi har i vår studie inkludert prosedyrer hvor man etter flere forsøk ikke lyktes med å gjennomføre prosedyren, ettersom at man kan anta at seansen medførte smerter og ubehag for barnet. Vi har derimot ikke inkludert antall mislykkede forsøk under prosedyrene da dette ofte ikke var konket beskrevet og dermed ikke lot seg gjøre i en retrospektiv studie. Dette vil si at barna sannsynligvis har blitt eksponert for mer smerter, ubehag og stress enn det fremkommer i studien. Man kan anta at helsepersonell gjør sitt beste for å ikke eksponere barna for mer smerter enn nødvendig. Mange av prosedyrene som medfører smerter for barna er teknisk krevende å gjennomføre, spesielt hos de aller minste. Det er derfor urealistisk å forvente at alle prosedyrer alltid skal gjennomføres på første forsøk. Man kan imidlertid argumentere for at slike prosedyrer bør utføres av kvalifisert personell som utfører prosedyrene ofte, slik at man unngår å utsette barna for unødige smerter. Det bør i tillegg være gode rutiner på avdelingene for smertelindring under prosedyrer som er smertefulle og som ofte krever flere forsøk.

4.1.3 Smertelindring ved prosedyrer

Vi har i denne studien ikke kartlagt forekomst og valg av smertelindrende tiltak under prosedyrer, men tematikken er svært relevant for funnene i vår studie. En studie fra 2017 viste at smertelindrende intervensjoner ble benyttet ved 44,9% av prosedyrene som medførte smerter og ubehag for barna. Sukrose gitt per oralt var det vanligste smertelindrende tiltaket og ble brukt i 78,2% av tilfellene hvor barna mottok noen form for smertelindring (28). En nederlandsk studie viste at nyfødte innlagt ved nyfødtintensiv fikk analgetika ved 36,6% av de smertefulle prosedyrene som ble gjennomført (31). Field et. al. fant i sin studie hyppigst bruk av opioidene morfin og fentanyl som analgetika under smertefulle prosedyrer (5). Disse medikamentene er de mest effektive ved moderate til sterke smerter, og har i tillegg sederende effekt. Morfin og fentanyl er imidlertid assosiert med signifikante bivirkninger hos premature barn. Premature som behandles med morfin har større risiko for å utvikle hypotensjon, samt risiko for respiratorisk påvirkning med blant annet pustestopp (32).

En studie fra 2018 undersøkte hvorvidt morfin gitt per oralt ga effektiv og trygg smertelindring hos ikke-ventilerte, premature barn i forbindelse med smertefulle prosedyrer. Barna ble inndelt i to grupper, hvor den ene gruppen fikk en dose på 100 µg/kg morfin en time før prosedyrer som medførte smerter og ubehag, mens den andre gruppen fikk placebo. Ved bruk av smertescoringsverktøyet PIPP-R fant forskerne ingen signifikante forskjeller i smerteintensitet mellom de to gruppene under prosedyrene. Barna som fikk morfin hadde signifikant flere episoder med oksygenesaturasjon og bradykardi i tiden etter prosedyren enn barna som fikk placebo. 53% av barna som fikk morfin utviklet i etterkant apne, eller økt forekomst av apne-episoder, mens tilsvarende tall i kontrollgruppen var 20%. Signifikant flere barn i gruppen som fikk morfin hadde økt behov for respirasjonsstøtte etter prosedyren, sammenlignet med i kontrollgruppen (33).

De vanligste ikke-farmakologiske tiltakene under smertefulle prosedyrer er sukrose behandling, amming, vugging, hud-mot-hud, massasjeterapi etc. Flere av disse metodene har vist god smertelindrende effekt under smertefulle prosedyrer (5). Slike metoder medfører ikke risiko for bivirkninger, i motsetning til medikamentell smertelindring.

Etablert praksis og rutiner på avdelingene er i tillegg til helsepersonells kunnskaper, oppfatninger og holdninger svært avgjørende for hvorvidt barn får optimal smertelindring under smertefulle prosedyrer (5). Med dagens kunnskap og behandlingsmuligheter kan det ikke forsvares klinisk eller etisk at premature barn ikke smertelindres i forbindelse med smertefulle pleietiltak og prosedyrer (6). Det er imidlertid viktig å benytte smertelindrende intervensjoner med dokumentert effekt og med liten risiko for alvorlige bivirkninger. Det er derfor nødvendig med ytterligere forskning på feltet for å optimalisere praksisen for smertelindring på nyfødt intensivavdelinger. Det er spesielt interessant å se mer på ikke-farmakologiske metoder for smertelindring, ettersom at de medfører liten risiko for skade og sykdom hos barna. Det er også av verdi å forske på hvorvidt andre medikamenter enn opioider kan gi god smertelindring uten de samme risikoene for alvorlige bivirkninger. Med tanke på de alvorlige konsekvensene smerteeksponeringen kan ha for barna senere i livet er det viktig å finne gode metoder for smertelindring.

4.2 Blodtap

En studie fra 2013 kartla kumulativt blodtap første fire uker hos 47 premature barn med gestasjonsalder under 32 uker og fødselsvekt under 1500 g. Man fant i studien et blodtap på 15 ml/kg (34). Det totale blodtapet de fire første leveukene var i vår populasjon median 7 ml, som tilsvarer median 6 ml/kg. De to populasjonene egner seg godt for sammenligning ettersom at deltakerne har samme gestasjonsalder. Vi hadde ingen krav til fødselsvekt, men de fleste deltakerne hadde en fødselsvekt under 1500 g også i vår studie. Ettersom at noen få deltakere hadde høyere fødselsvekt enn dette hadde våre deltakere trolig litt høyere gjennomsnittlig fødselsvekt enn i den andre studien. Dette kan være en medvirkende årsak til at man fant et lavere blodtap i vår populasjon, da man kan anta at det vil være mer sykkelighet blant barn med lavere fødselsvekt, noe som vil medføre tettere monitorering og hyppigere blodprøvetaking. Populasjonene er imidlertid så like, og forskjellene i blodtap mellom gruppene så store, at man kan anta at det generelt ble tatt færre prøver på nyfødt intensivavdeling i Tromsø enn på det franske sykehuset.

En nederlandsk studie hadde som formål å kartlegge kumulativt blodtap første fire leveuker hos 20 barn med gestasjonsalder under 28 uker. Man fant i denne studien et kumulativt blodtap på 19,6 ml, som tilsvarte 24,2 ml/kg (4). Dersom man kun ser på de med fødselsvekt under 1000 g i vår populasjon har man godt sammenligningsgrunnlag. Deltagerne i vår studie med fødselsvekt under 1000 g hadde et kumulativt blodtap første fire leveuker på median 17,9 ml, som tilsvarer median 23,9 ml/kg. Blodtapet blant deltakerne i studiene er altså ganske likt, dersom man ekskluderer våre deltakere med fødselsvekt over 1000 g. Felles for alle studiene er at blodtapet var størst rett etter fødselen, og avtok gradvis uke for uke (4, 34).

I studien fra 2019 fant man et daglig blodtap på 1 ml/kg når deltakerne var intubert, mot 0,2 ml/kg de dagene deltakerne ikke var intubert (4). Daglige målinger ble ikke gjort i vår studie, men man fant høyere blodtap hos gruppen med behov for respirasjonsstøtte med et totalt blodtap på median 17 ml mot median 4 ml i gruppen som ikke ble intubert. Dette skyldes antagelig høyere grad av sykkelighet hos denne gruppen, samt større behov for monitorering av blodgasser når barna fikk mekanisk ventilasjonsstøtte. Blodtapet i populasjonen vår var noe større blant guttene enn jentene, men forskjellene var ikke signifikante. Det er ikke funnet forskjeller i blodtap mellom kjønnene i de andre studiene vi har sett på. Årsaken til noe høyere blodtap blant guttene i vår studie er trolig generelt høyere forekomst av sykdom og behov for monitorering hos premature gutter. Man kjenner ikke til mekanismene bak disse forskjellene mellom kjønnene (12).

Deltakerne hadde i alle studiene stort blodtap under innleggelsen på nyfødt intensivavdeling. Mange av barna er kritisk syke og har behov for tett oppfølging og behandling. Praksisen med å tappe store mengder blod er uheldig ettersom at mange av barna utvikler anemi. Blodoverføring medfører risiko for komplikasjoner, og bør kun gjennomføres når det er høyst nødvendig. Ettersom at blodtapet er størst den første leveuken er det her man bør sette inn flest tiltak. Et tiltak for å minske iatrogen blodtap hos premature er å ta blodprøver fra placenta og navlesnor etter avnavling. Etter at den nederlandske studien var gjennomført tok man på avdelingen i bruk transkutane CO₂-målere, noe som kan bidra til å minske blodtap. Nyfødtintensivavdelinger bør se på sine rutiner for blodprøvetaking for å forsikre seg om at det ikke tappes mer blod enn det som

kreves for å utføre analysen. Man bør også se om man kan redusere mengden blod som går tapt i nåler, bandasjer og lignende. Det bør også etableres gode rutiner for at blodprøver kun tas når det er nødvendig, og unødvendige rutineprøver unngås. Det bør rettes ytterligere fokus på problemstillingen slik at helsearbeidere bevisstgjøres på viktigheten av å begrense iatrogen blodtap hos premature.

4.2.1 Bruk av analyser med minimale blodvolum

I løpet av de seks første leveukene mister premature barn 15-30% av sitt sirkulerende blodvolum til blodprøvetaking. Kun 33% av dette blodet behøves for å utføre laboratorieanalyser. Det vil si at 67% av blodet som tappes fra barna går til spille (25). Et tiltak for å minimere blodtapet hos barna er å ta i bruk pasientnære analyser. Det vil si at blodprøven ikke behøver å sendes til laboratoriet, men analyseres på den aktuelle avdelingen, eller i nærheten av pasienten. Blodgass, CRP og blodglukose er eksempler på prøver som kan tas på denne måten (35). Slike prøver krever ofte mindre blodvolum enn prøver som sendes til laboratoriet (25). En amerikansk studie viste at antall blodtransfusjoner gikk ned med 46% på nyfødt intensivavdeling etter at man tok i bruk pasientnære analyser (36). På nyfødt intensivavdeling ved UNN Tromsø har man tatt i bruk pasientnær analyse av CRP, noe som har medført at man har gått fra å hente ut 400 µl blod, til 20 µl for å utføre analysen. Også blodglukose måles nå på denne måten på avdelingen. Ettersom at barna er innlagt over lengre tid og det tas mange blodprøver i løpet av oppholdet bidrar slike tiltak til å redusere blodtapet betydelig.

Med dagens teknologiske utvikling er det nærliggende å tro at det i fremtiden vil utvikles flere non-invasive metoder som vil gjøre det mulig å analysere blod ved hjelp av transkutane sensorer. Enkelte slike analysemetoder finnes allerede, den vanligste er måling av oksygensaturasjon i blodet. Det finnes også sensorer som kan måle hemoglobin- og glukosekonsentrasjonen i blodet ved hjelp av blant annet spektrofotometri (37, 38). Videre utvikling av slik teknologi vil medføre at man i fremtiden vil kunne gjøre mange analyser uten at det medfører blodtap og stikkmerter for pasienten. Dette vil være svært nyttig på nyfødt intensivavdelinger hvor barna i dag har stort iatrogen blodtap og eksponeres for mye smerter.

4.3 Styrker og svakheter

Studien er retrospektiv og datamaterialet ble hentet ut fra EPJ. En fordel med et retrospektivt studiedesign er at datamaterialet allerede eksisterer og er lett tilgjengelig. Ettersom at alt datamaterialet er dokumentert i EPJ unngår man at deltakerne må huske bakover i tid. Det at man ikke følger populasjonen over tid gjør at man unngår at deltakere faller fra. En annen styrke med at deltakerne ikke følges over lengre tid er at studien er relativt rask å gjennomføre. En av studiens svakheter er at det kan skje feil under innhenting av data ettersom at man må gjennomgå store mengder tekst i journalene for å finne det man leter etter, da pasientene ofte har vært innlagt i flere uker eller måneder.

En annen av studiens svakheter er at man ikke har kontroll over hvor godt prosedyrer og lignende har blitt dokumentert i pasientenes journaler. Man valgte i studien å anta at to blodprøver som var tatt innenfor en tidsramme på fem minutter kom fra samme stikk. Man gjorde også antakelser om blodvolum som ble tatt ved ulike blodprøver. Av nevnte grunner får man kun estimerer når man kartlegger forekomsten av smertefulle prosedyrer, antall stikk og blodtap. Man har heller ikke noen informasjon om hvorvidt prosedyrer var raskt overstått, eller om barnet ble utsatt for mange smertefulle forsøk før man lyktes med prosedyren. Man har på forhånd valgt ut noen prosedyrer man har definert som smertefulle. Det er i realiteten flere prosedyrer som kan medføre smerter og ubehag som ikke er inkludert i studien.

En av studiens styrker er problemstillingens relevans for klinisk praksis på nyfødt intensivavdelinger. Studier som denne kan bidra til kvalitetssikring av klinisk praksis på avdelingen hvor pasientene har vært innlagt. Økt fokus på problematikken rundt prosedyresmerter og blodtap på nyfødt intensivavdelinger kan på sikt kan bidra til forbedring av praksis for smertelindring og forbedring av rutiner for blodprøvetaking.

5 Konklusjon

Denne studien viser at premature barn utsettes for mange smertefulle prosedyrer den første levetiden. Vi fant lavere forekomst av smertefulle prosedyrer enn man har funnet i andre studier. En årsak til dette er at vi kun har inkludert et utvalg av prosedyrer, mens man i mange andre studier har definert langt flere prosedyrer som smertefulle.

Barna ble hyppig eksponert for stikksmerter og hadde stort iatrogen blodtap under innleggelsen. Deltakerne med lavest gestasjonsalder og fødselsvekt ble eksponert for flest stikk og hadde størst blodtap. Barna som ble intubert hadde større blodtap enn barna som ikke hadde behov for mekanisk ventilasjonsstøtte. Gutter hadde noe større blodtap enn jenter.

Mange smertefulle prosedyrer uten optimal smertelindring den første levetiden kan ha alvorlige utviklingsmessige konsekvenser for premature barn. Ytterligere forskning på feltet kan bidra til å optimalisere smertelindring under prosedyrer, samt forbedre rutiner for blodprøvetaking.

6 Grade

Referanse: Councilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019:1-6.		Studiedesign: Kohortstudie	
		Grade kvalitet	Lav til moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Studiens formål er å kartlegge iatrogen blodtap blant ekstremt premature spedbarn de første fire leveukene.	Populasjon: Studiepopulasjonen bestod av 20 ekstremt premature barn, født mellom gestasjonsuke 24 og 28, som var innlagt ved nyfødt intensiv avdeling ved Leiden University Medical Center (LUMC) i perioden februar til desember 2016. Hovedutfall: Kumulativt iatrogen blodtap første 28 levedager. Viktige konfunderende faktorer Man tok i studien utgangspunkt i deltakernes fødselsvekt og blodmengde ved fødsel når man beregnet totalt blodtap i prosent for de fire første leveukene. Vekten til barna (og dermed også det naturlige blodvolumet) øker vanligvis i løpet av de fire første leveukene. Det er derfor nærliggende å tro at man kan ha fått et prosentmessig større blodtap enn det som er reelt. Statistiske metoder Når variablene ikke var normalfordelt ble verdiene presentert som median og IQR. Det ble benyttet Man-Whitney U test ved analyser av ikke normalfordelte variabler. Statistisk signifikans ble satt til <0,05. Det ble benyttet SPSS for å utføre statistiske analyser.	Hovedfunn Man fant et kumulativt blodtap for de første fire leveukene på 19,6 ml (IQR 16,5-25), som tilsvarte 24,2 ml/kg (IQR 15,8-30,3 ml/kg). Dette ga et prosentmessig blodtap på 28,5 % av totalt blodvolum. Bifunn Blodtapet var størst de første dagene etter fødsel og avtok gradvis. Blodtapet var størst hos deltakerne med lavest gestasjonsalder, og avtok med økende gestasjonsalder. Blodtapet var høyere blant deltakerne de dagene de lå på respirator. Deltakerne ble i løpet av oppholdet utsatt for 47 (IQR 13-102) stikk i forbindelse med blodprøvetaking og innleggelse av venekateter.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Studien har kun en pasientgruppe. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. • Var studien prospektiv? Nei. • Tror du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Det er få deltakere i studien, man kan dermed ikke dra sikre konklusjoner. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Flere andre studier har funnet høyt blodtap i lignende populasjoner, noe som styrker resultatene i studien. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene i studien bidrar til å rette fokus mot problemene iatrogen blodtap kan medføre for premature barn. I etterkant av studien tok man i bruk transkutane CO2 målere for å minske blodtapet. Studiens styrker -Blant studiens styrker trekker forfatterne frem det faktum at man målte deltakernes faktiske blodtap, fremfor å estimere blodtapet ved blodprøvetaking. De beregnet også med blod som gikk tapt i plaster og bandasjer (men dette var kun estimer). Studiens svakheter -Liten studiepopulasjon med kun 20 deltakere. -Forfatterne trekker også frem det faktum at man kun gjorde estimer av blodtapet i bandasjer som en svakhet.
Konklusjon			
<i>Deltakernes kumulative blodtap de første fire ukene utgjorde nesten en tredjedel av blodvolumet i kroppen. Tiltak for å redusere iatrogen blodtap hos ekstremt premature er nødvendig for å bedre prognosene og å unngå komplikasjoner.</i>			
Land			
Nederland.			
År datainnsamling			
2016.			

Referanse: Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? Neonatology. 2014;105(3):218-26.			Studiedesign: Kohortstudie	
			Grade kvalitet	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Formålet med studien var å undersøke hvorvidt nye farmakologiske og ikke-farmakologiske retningslinjer førte til lavere forekomst av smertefulle prosedyrer hos nyfødte, samt endring i mengde og frekvens av smertelindring, sammenlignet med funn i en studie gjort av forskerne i 2001.	Populasjon: Populasjonen består av 175 barn innlagt ved level III nyfødtintensivavdeling ved the Erasmus MC-Sophia Children's Hospital Rotterdam, Nederland. Barna måtte ha blitt innlagt ved avdelingen i løpet av de første tre døgnene etter fødel, og må ha vært på avdelingen i minimum 72 timer.	Hovedfunn Barna ble i 2009 gjennomsnittlig utsatt for 11,4 (SD 5,7) smertefulle prosedyrer per dag, noe som var en betydelig nedgang fra 2001 da tallet var 14,3 (SD 4,0). Smertelindring ble i 2009 benyttet under 36,6% av prosedyrene, mot 60,3% i 2001. Bifunn 63% av forsøkene på å legge arteriekrans var mislykket i 2009, mot 37,5% av forsøkene i 2001. 9,1% av forsøkene på venepunksjon var mislykket i 2009, mot 21% av forsøkene i 2001. De smertefulle prosedyrene som oftest ble utført var aspirasjon av luftveier, hælstikk, innleggelse av PVK og innleggelse av nasogastrisk sonde.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Kun en pasientgruppe ble undersøkt i 2009. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. • Var studien prospektiv? Ja. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Ja. • Tror du på resultatene? Ja. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Flere tidligere studier har funnet lignende prevalens av smertefulle prosedyrer. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Studien bidrar til å belyse viktigheten av smertelindring under prosedyrer og kommer med forslag til tiltak for forbedring. Studiens styrker: <ul style="list-style-type: none"> -Studien ble gjennomført på en av avdelingene som ble undersøkt i 2001 også. -Det ble brukt samme skjema for datainnsamling i begge studiene. Studiens svakheter: <ul style="list-style-type: none"> -Forskerne skilte ikke mellom smertefulle og stressfulle prosedyrer slik som mange tidligere studier har gjort. -Man har heller ikke skilt mellom prosedyrer som bryter hudbarrieren og prosedyrer som ikke gjør det -Det var ikke alltid dokumentert at det var blitt gitt. sukrose under prosedyrer. -Denne studie så bare på praksisen på en enkelt avdeling, i motsetning til studien fra 2001 som så på flere avdelinger. 	
Konklusjon	Hovedutfall: Antall smertefulle prosedyrer og grad av smertelindring under prosedyrene de første 14 dagene av oppholdet.			
<i>Antall smertefulle prosedyrer per pasient per dag hadde gått ned siden 2001. Ikke-farmakologiske tiltak som NIDCAP og sukrose var blitt etablert som en del av strategien for smertelindring. Ettersom ytterligere nedgang i antall smertefulle prosedyrer er usannsynlig bør man heller ta i bruk flere ikke-farmakologiske tiltak, samt utforske nye farmakologiske midler.</i>	Statistiske metoder Data er presentert som gjennomsnittsverdier (SD) for normalfordelte variabler og som median (IQR) for ikke normalfordelte verdier. Antall smertefulle prosedyrer og bakgrunnsfaktorer ble sammenlignet mellom fire grupper inndelt etter gestasjonsalder (24-28 uker, 29-32 uker, 33-36 uker og 37-42 uker) ved ANOVA, med Bonferroni korreksjon. Funn fra studien i 2001 ble sammenlignet med funnene i 2009 ved hjelp av independent t-test og X ² -test. Analysene ble utført i statistikkprogrammet SPSS.			
Land				
Nederland				
År datainnsamling				
2009				

Referanse: Finn D, Butler D, Sheehan O, Livingstone V, Dempsey EM. Skin Punctures in Preterm Infants in the First 2 Weeks of Life. Am J Perinatol. 2018;35(13):1326-30.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade kvalitet Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet med studien var å kartlegge trender, samt frekvensen av brudd på hudbarrieren blant premature barn de første to leveukene.	Populasjon: 99 premature barn med gestasjonsalder under 35 uker, født i løpet av en seks månedersperiode, fra des 12 til mai 13, som var innlagt ved nyfødttintensivavdelingen ved Cork University Maternity Hospital. Hoved utfall: Antall brudd på hudbarrieren, dvs. antall stikk de første to leveukene. Statistiske metoder Fo sammenligning av kontinuerlige variabler mellom grupper benyttet man Mann-Whitney U test og Kruskal Wallis test. Dunns test med Bonferroni korreksjon ble benyttet for å sammenligne to og to grupper når man fant signifikante forskjeller ved bruk av Kruskal Wallis. Regresjon ble brukt til å undersøke forholdet mellom en uavhengig variabel og en binær, avhengig variabel, mens man undersøkte for en potensielt konfunderende variabel. Statistisk signifikans ble satt til <0,05. Alle statistiske analyser ble utført ved hjelp av statisikkprogrammet Stata.	Hovedfunn Deltakeren ble utsatt for 22 (IQR 16-29) brudd på hudbarrieren de første to leveukene. Barna med gestasjonsalder under 32 uker ble utsatt for signifikant flere brudd på hudbarrieren enn barn med gestasjonsalder over 32 uker de første to leveukene, med henholdsvis 26,5 og 17 stikk i huden, p-verdi <0,05. Bifunn Den høyeste frekvensen av stikk forekom den første leveuken for barn med gestasjonsalder over 28 uker, og den andre leveuken for barn med gestasjonsalder under 28 uker. Barna som utviklet sepsis ble utsatt for flere stikk enn de som ikke fikk sepsis, men forskjellen var ikke statistisk signifikant i alle analyser. Hælstikk, innleggelse av PVK og venøs blodprøvetaking utgjorde majoriteten av bruddene på hudbarrieren hos barna.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Det er kun en pasientgruppe i studien. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ja. • Var studien prospektiv? Ja. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja. • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke oppgitt. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Tror du på resultatene? Ja. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Litteraturen viser at det er forskjeller mellom avdelinger, sykehus og land når det gjelder antall stikk. Trendene er likevel tilsvarende som i denne studien, noe som støtter funnene. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Funnene i studien bidrar til å rette fokus mot viktigheten av problemstillingen, noe som på sikt kan medføre forbedring av dagens praksis. Studiens styrker: <ul style="list-style-type: none"> - Prospektiv studiedesign som førte til grundig og nøyaktig datainnsamling. Skjema for datainnsamling var inne på rommene til pasientene. Skjemaene ble sjekket daglig for å tilse at dokumentasjonen var blitt gjort på riktig måte. Studiens svakheter: <ul style="list-style-type: none"> - En svakhet er ifølge forfatterne at det ikke ble gjennomført sample size justification ettersom at populasjonen består av såpass få deltakere.
Konklusjon	<i>Frekvensen av brudd på hudbarrieren påvirkes av gestasjonsalder, samt post-natal alder. Brudd på hudbarrieren var ikke alene en risikofaktor for utvikling av sepsis.</i>		
Land	Irland		
År datainnsamling	2012-2013		

Referanse: Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units. JAMA. 2008;300(1):60-70.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade kvalitet Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Studiens formål var å kartlegge og videreformidle epidemiologiske data vedrørende prosedyresmerter første 14 dager hos barn innlagt ved nyfødtintensivavdelinger i en region i Frankrike.	<p>Populasjon: Populasjonen består av 430 nyfødte barn innlagt ved 14 nyfødtavdelinger i Paris-regionen i Frankrike.</p> <p>Hoved utfall: Antall smertefulle eller stressende prosedyrer, samt grad av smertelindring.</p> <p>Statistiske metoder Statistiske analyser ble utført ved hjelp av SPSS versjon 14. Regresjonsanalyser ble benyttet for å undersøke de ulike faktorene assosiert med administrasjon av analgetika. Resultatene av regresjonsanalysene presenteres som odds ratio (OR) med tosidig 95% konfidensintervall. Statistisk signifikans ble satt til <0,05.</p>	<p>Hovedfunn Barna ble totalt utsatt for 60 969 prosedyrer som lyktes på første forsøk. 69,6% av disse prosedyrene medførte smerter for barna, mens 30,4% av prosedyrene medførte kun stress for barna. Grunnet mislykkede forsøk under prosedyrer ble det i tillegg utført 11 546 forsøk på prosedyrer som medførte stress og ubehag for barna. Hver barn ble utsatt for 75 (IQR 3-364) smertefulle prosedyrer under oppholdet og 10 (IQR 0-51) smertefulle prosedyrer per dag. 79,2% av prosedyrene ble utført uten noen form for smertelindring.</p> <p>Bifunn De vanligste smertefulle prosedyrene var aspirasjon av luftveier, hælstikk, fjerning av tape og plaster, nedleggelse av nasogastrisk sonde, samt vene- og arteriepunksjon. Barna med lavest gestasjonsalder ble utsatt for flest smertefulle prosedyrer.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Studien består kun av en pasientgruppe. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ja. • Var studien prospektiv? Ja. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke oppgitt. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Tror du på resultatene? Ja. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Mange andre studier har funnet tilsvarende forekomst av smertefulle prosedyrer og grad av smertelindring under slike prosedyrer, noe som styrker funnene. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene bidrar til å belyse problemstillingen og bevisstgjøre helsepersonell. Slike studier er med på å bedre praksis for smertelindring. <p>Studiens styrker: -Datainnsamlingen skjedde over mange uker og på flere sykehus og avdelinger.</p> <p>Studiens svakheter: -Det at helsepersonell var bevisste på at de skulle dokumentere prosedyrer som medfører smerter og ubehag for barnet kan ha påvirket praksisen på avdelingene, og muligens ført til færre slike prosedyrer. -I noen tilfeller ble det gitt smertelindring for flere prosedyrer samtidig. Det er da vanskelig å vite hvilke av prosedyrene som alene ville medført smertelindring. -Det kan ha forekommet feil under rapportering av antall forsøk per prosedyre etc.</p>
Konklusjon			
<i>Det ble utført mange prosedyrer som medførte stress, smerter og ubehag for barna. De fleste prosedyrene ble utført uten at man smertelindret barna.</i>			
Land			
Frankrike			
År datainnsamling			
2005-2006			

Referanse: Bonutti DP, Daré MF, Castral TC, Leite AM, Vici-Maia JA, Scochi CGS. Dimensioning of painful procedures and interventions for acute pain relief in premature infants. Rev Lat Am Enfermagem. 2017;25:e2917.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade kvalitet Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Studiens formål var å kartlegge premature nyfødtes eksponering for prosedyresmerter de to første ukene på nyfødt intensivavdeling, sett i sammenheng med andre kontekstuelle faktorer, samt å beskrive hvilke farmakologiske og ikke-farmakologiske intervensjoner helsepersonell bruker under slike prosedyrer.	<p>Populasjon: Populasjonen bestod av 89 premature barn innlagt ved the Neonatal Intensive Care Unit (UTIN) og Neonatal Intermediary Care Unit ved et sykehus i São Paulo.</p> <p>Hoved utfall: Antall smertefulle prosedyrer, samt grad av smerterlindring under prosedyrene.</p> <p>Statistiske metoder Statistiske analyser ble utført ved hjelp av SPSS. I de kvantitative analysene benyttet man deskriptiv statistikk. Forskerne brukte Kolmogorov-Smirnov test, ANOVA one way test og student t-test for å sammenligne grupper.</p>	<p>Hovedfunn Deltakerne ble i snitt utsatt for 5,36 smertefulle prosedyrer hver dag de første to ukene, med en snitt på 6,56 prosedyrer den første uken og 4,18 den andre uken. Barna fikk smertelindring under kun 44,9% av de smertefulle prosedyrene.</p> <p>Bifunn Den vanligste smertefulle prosedyren barna ble utsatt for var aspirasjon av luftveier, som utgjorde 17% av de smertefulle prosedyrene. Barna som ble intubert var hyppigere utsatt for smertefulle prosedyrer. Det vanligste tiltaket for å redusere smerter var sukrose som utgjorde 78% av smertelindrende tiltak.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Det er kun en pasientgruppe i studien. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ja. • Var studien prospektiv? Ja. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja. • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke oppgitt. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Tror du på resultatene? Ja. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Tidligere studier har også funnet høy eksponering for prosedyresmerter, samt liten grad av smertelindring, noe som styrker funnene i studien. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Studien bidrar til å belyse problemstillingen og kan bidra til at helsepersonell på nyfødtintensivavdelinger bevisstgjøres og informeres om konsekvensene ikke-optimal praksis kan ha for barna. Dette kan igjen føre til endring av praksis. <p>Studiens styrker: -Datainnsamling over lang tid kan minske faren for endring av praksis under innsamlingsperioden.</p> <p>Studiens svakheter: -Fare for underrapportering av smertefulle prosedyrer og smertelindrende tiltak. -Liten studiepopulasjon.</p>
Konklusjon	<i>Akutte smerter ble underbehandlet på nyfødtintensivavdelingene, og man helsepersonell bør i større grad følge protokoll for smertelindring. Man bør også se på andre tiltak for å minimere smertene man utsetter barna for.</i>		
Land	Brasil		
År datainnsamling	2013-2014		

Referanseliste

1. Markestad T. *Klinisk Pediatri*. 3. ed: Fagbokforlaget ; 2016.
2. D'Apolito KC. State of the science: procedural pain management in the neonate. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2006;20(1):56-61.
3. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain*. 2016;20(4):489-98.
4. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019:1-6.
5. Field T. Preterm newborn pain research review. *Infant Behav Dev*. 2017;49:141-50.
6. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Semin Perinatol*. 2017;41(2):111-6.
7. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(4):101005.
8. Helsedirektoratet. *Faglige retningslinjer for oppfølging av for tidlig fødte barn*. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. Contract No.: IS-1419.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
11. Medisinsk fødselsregister - statistikkbank Oslo Folkehelseinstituttet 2021.
12. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatric Research*. 2012;71(3):305-10.
13. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med*. 2013;16(3):124-34.
14. Eriksson M, Campbell-Yeo M. Assessment of pain in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(4):101003.
15. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. *Menneskets fysiologi*. 2. ed: Gyldendal akademisk 2016.
16. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0025-e.
17. van den Hoogen NJ, de Kort AR, Allegaert KM, Joosten EA, Simons SHP, Tibboel D, et al. Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(4):101012.
18. Walker SM. Neonatal pain. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(1):39-48.
19. Manworren RC, Stinson J. *Pediatric Pain Measurement, Assessment, and Evaluation*. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(3):189-200.
20. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, et al. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003;19(6):353-63.
21. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. *A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate*. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016;4:1-10.

22. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain*. 2014;30(3):238-43.
23. Anand KJ, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F448-53.
24. Andersen RD, Greve-Isdahl M, Jylli L. The opinions of clinical staff regarding neonatal procedural pain in two Norwegian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2007;96(7):1000-3.
25. Blood conservation in the neonatal period New Jersey: Abbott Point of Care Inc.; [Available from: <https://www.pointofcare.abbott/int/en/offerings/health-care-facilities/hospital/critical-care/blood-conservation-in-neonatal-period>.
26. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, Kennedy SM, Ubaka-Blackmoore N, Geaghan SM, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Critical Care*. 2019;23(1):278.
27. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70.
28. Bonutti DP, Daré MF, Castral TC, Leite AM, Vici-Maia JA, Scochi CGS. Dimensioning of painful procedures and interventions for acute pain relief in premature infants. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;25:e2917.
29. Al-Mouqdad MM, Khalil TM, Asfour SS. Retrospective study of short-term complications associated with early morphine use in intubated premature infants. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10874.
30. Finn D, Butler D, Sheehan O, Livingstone V, Dempsey EM. Skin Punctures in Preterm Infants in the First 2 Weeks of Life. *Am J Perinatol*. 2018;35(13):1326-30.
31. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*. 2014;105(3):218-26.
32. Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):895-924.
33. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell JL, 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):2595-605.
34. Becquet O, Guyot D, Kuo P, Pawlotsky F, Besnard M, Papouin M, et al. Respective effects of phlebotomy losses and erythropoietin treatment on the need for blood transfusion in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:176-.
35. Pasientnær analysering (PNA) Bergen: Helse Bergen - Haukeland universitetssykehus 2016 [updated 2021. Available from: <https://helse-bergen.no/avdelinger/laboratorieklinikken/medisinsk-biokjemi-og-farmakologi/pasientner-analysering-pna>.
36. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25(1):21-5.
37. Joseph B, Haider A, Rhee P. Non-invasive hemoglobin monitoring. *International Journal of Surgery*. 2016;33:254-7.
38. Albalat AL, Begona Sanz Alaman M, Dejoz Diez MC, Martinez-Millana A, Salcedo VT. Non-Invasive Blood Glucose Sensor: A Feasibility Study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019;2019:1179-82.

