

YENİDOĞAN BEBEKLERİN STRESİNİ DEĞERLENDİRMEDE BİR YÖNTEM; TÜKÜRÜK KORTİZOL DÜZEYİ

AN ASSESSMENT METHOD FOR THE STRESS OF NEWBORN INFANTS: SALIVARY CORTISOL LEVEL

Ayşe Kahraman, Zümrüt Başbakkal

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, İzmir

Yazışma Adresi:

Ayşe Kahraman
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD.,
Bornova İZMİR 35100
E posta: ayse.ersun@gmail.com

Kabul Tarihi: 07 Nisan 2017

doi: [10.5505/bsbd.2017.04909](https://doi.org/10.5505/bsbd.2017.04909)

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi

ISSN: 2146-9601

e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr

www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

Stres, fiziksel, kimyasal veya duygusal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bedensel ve ruhsal gerginlik durumu ve hastalığa yakınlığı arttıran bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ortamı ve yenidoğana uygulanan girişimler güçlü birer stres ve travma kaynağıdır. Stres yenidoğan beyin gelişiminde olumsuz sonuçlara yol açabilen bir durumdur. Stresin azaltılması önemli hemşirelik girişimlerinden biridir. Stresin azaltılması için öncelikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Yenidoğanın stresi davranışsal ölççeklerle değerlendirilebilir, ayrıca stresin değerlendirilmesinde biyokimyasal ölçümler de kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan biyokimyasal ölçüm non-invaziv olarak elde edilen tükürük kortizol düzeyinin incelenmesidir. Derlemede yenidoğanlarda stresin değerlendirilmesinde tükürük kortizol düzeyi ölçümü, tükürük kalınma zamanları, tükürük alma materyalleri ve yenidoğanlarda tükürük kortizol düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar güncel literatür ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, stres, tükürük, kortizol

SUMMARY

Stress is defined as a factor which arises due to chemical or emotional factors and increases physical and mental state of tension and disease susceptibility. Neonatal intensive care environment and approaches applied to newborn are a powerful source of stress and trauma. Stress is a condition that can lead to negative consequences in the newborn brain development. Reducing stress is one of the most important nursing interventions. It should be evaluated primarily to reduce stress. Neonatal stress may be evaluated by behavioral scales, biochemical parameters are also used for evaluation of stress. The most commonly used biochemical test is examination of cortisol level of non-invasively obtained salivary. In the review, studies evaluating salivary cortisol measurement to evaluate stress in newborns, times for saliva taking, saliva-taking materials and salivary cortisol levels of newborns are presented in the light of current literature.

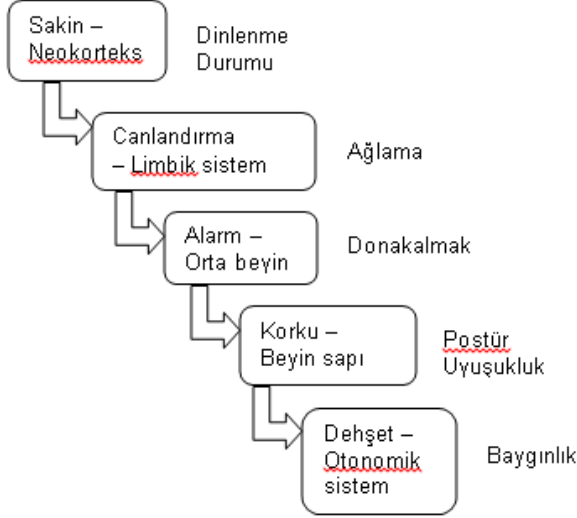
Keywords: Newborn, stress, salivary, cortisol

GİRİŞ

Stres, fiziksel, kimyasal veya duygusal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bedensel ve ruhsal gerginlik durumu olarak tanımlanmaktadır ve hastalıkların altında yatan bir faktördür¹. Stres, nöronal hücre çoğalmasının ve nöronal yolların gelişiminin devam ettiği yenidoğan döneminde, yenidoğan beyin gelişiminde olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir². Stresin fizyolojik sonuçları, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistem uyarımı ile merkezi sinir sistemi tarafından

düzenlenmektedir (Şekil 1)³. Bir stres kaynağına tepki olarak, başta kortizol olmak üzere glikokortikoidlerin sekresyonunda artış meydana gelmektedir⁴. Stres hayati organların enerji taleplerini karşılamak için kardiyovasküler tonüsü ve kan akışını arttırmakta, stres sürekli olduğunda ve kronik bir durum haline geldiğinde, hormonal yanıt toksik hale gelerek nöronları ve diğer hassas organ sistemlerini (renal, gastroentestinal, kardiyopulmoner, endokrin ve immun sistemleri) etkilemektedir³.

Şekil 1. Tehdide karşı akut yanıt (Kaynak: Coughlin ME. Transformative Nursing in the NICU, Trauma-Informed Age Appropriate Care, Chapter 9, Prevention and Management of Pain and Stress, Springer Publishing Company, 2014, p.105).



Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gürültülü yapısı ve yapılan invaziv girişimler bebeklerin stres yaşamasına neden olmaktadır ⁵. Ayrıca yenidoğanların anneden ayrılması primer stresör olarak tanımlanmıştır ³. Yenidoğanın deneyimlediği stresli girişimler, kişisel duyarlılığını, sonraki deneyimlerini ve bebeğin davranışlarını etkilemektedir ⁶.

Yenidoğanlarda stres belirtilerinin izlenmesi, stresin değerlendirilmesi ve stresin azaltılması yenidoğan hemşirelerinin en önemli rol ve sorumlulukları arasındadır. Yenidoğan hemşireleri yenidoğanın davranışlarını değerlendirerek stresi belirleyebilmektedir. Stres davranışlarının ağrı belirtilerine benzer olduğu gözlenmektedir.

Göz göze iletişimden rahatsız olma, sağa sola dönme, hıçkırma, yüz buruşturma, çenede aşağı doğru sarkma, gözleri kapama, ağız açma, dili dışarı çıkarma, aksırma, öksürme gibi belirtiler hafif şiddette stresi gösterirken, yüzde kızarma, vücutta renk değişimleri, iç çekme, regürjitasyon, el parmaklarında dışarı doğru açılma, kol bacaklarda ekstansiyon, ani çekilme hareketleri, güçsüzleşme orta derecede stresi göstermektedir. Solgunluk, siyanoz, taşipne, bradipne, apne, oksijen düzeylerinde azalma, taşikardi, bradikardi, disritmi gibi belirtiler ise ağır şiddette stresi göstermektedir ^{7,8}.

Yenidoğan yoğun bakımda izlenen bebeklerin streslerini değerlendirmede başta davranış ölçekleri olmak üzere çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Çalışmalarda sıklıkla Brazelton Yenidoğan Davranış Değerlendirme Ölçeği (Neonatal

Behavior Assessment Scale-NBAS) ve Neonatal Stres Ölçeği (Neonatal Stress Scale) kullanılmaktadır ⁵. Ayrıca Als (2005) tarafından prematüre bebekler için geliştirilmiş Prematüre Bebeklerinin Davranışlarının Değerlendirilme Ölçeği (The Assessment of Preterm Infants' Behavior-APIB) bulunmaktadır ⁹.

Stresin Değerlendirilmesinde Tükürük Kortizol Düzeyi Ölçümü

Yenidoğanlarda stres davranışlarının değerlendirilmesinde stres ve davranış ölçeklerinin yanı sıra biyokimyasal ölçümler de kullanılmaktadır. Yenidoğan bebeklerde, stresin yol açtığı fizyolojik değişikliklerden meydana gelen ve stres hormonlarından en yaygın olarak kullanılan biyokimyasal ölçüm kortizoldür ¹⁰. Fizyolojik veya psikolojik stres durumunda ön hipofizinin uyarımı ile ACTH salgılamakta, ACTH stres yanıtı olarak glikokortikoidlerin (kortizol) üretimini uyarılmaktadır ². Kortizol, psikolojik stresin biyolojik belirteci olarak tanımlanmaktadır ¹¹. Yaşamın ilk haftasında tükürükte kortizol seviyelerinin belirlenebilir düzeyde olduğu ¹² ve yenidoğan bebeklerin ağrı ve stres durumlarını değerlendirmede güvenilir bir yöntem olduğu saptanmıştır ¹³. Yapılan klinik çalışmalarda plazma kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu, tükürük kortizol düzeyinin plazma kortizol düzeyini gösterdiği vurgulanmaktadır. Tükürük alımı plazma alımına göre bebekler için daha az stresli olduğundan daha fazla tercih edilmektedir ^{14,15}.

Tükürük Örneği Ne Zaman Alınmalı?

Literatürde tükürük örneği alınma zamanlarına ilişkin standart bir zaman dilimi bulunmamaktadır. Kortizol seviyeleri yaşamın 3-5. günleri arasında pik seviyelerine ulaşmaktadır. Tükürük kortizol seviyelerinin girişim sonrası 20-40. dakikada en yüksek ¹⁰, 120-150. dakikada ise en düşük değerine ulaştığı belirtilmektedir ¹³. South ve ark.'nın (2005) çalışmasında yenidoğan sünnetinden önce ve sünnetten 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra tükürük kortizol örnekleri alınmıştır ¹⁶. Miles ve ark.'nın (2006) çalışmasında 32. haftadan daha küçük prematüre bebeklerde immunizasyon işleminden hemen önce ve işlemden 20 dk. sonra tükürük örneği alınmıştır ¹⁷. Mörelus ve ark. (2006) 23-38. gestasyon haftasında olan 39 yenidoğan bebekte standart bez değiştirme öncesi ve 30 dk. sonrasında tükürük kortizol seviyeleri incelenmiştir ¹⁸. Hanson ve ark.'nın (2010) 4 aylık bebeklerde aşılama sonrası stres ve ağrı yanıtlarının değerlendirildiği çalışmada, girişim sonrası 20. dakikada tükürük kortizol düzeylerinin en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir ¹⁹. Candia ve ark.'nın (2014) çalışmalarında, tükürük örnekleri yan ve supine pozisyonundan 40 dk. prone pozisyonundan 30 dk. sonra alınmıştır ¹⁰. Keenan ve ark.'nın (2007) çalışmasında, yaşamının 2. gününde topuk kanı alınan

sağlıklı miad bebeklerin stres yanıtlarının incelendiği çalışmada, işlem sonrası 20. dk kortizol yanıtının pik düzeyde, 45. dk ise normal değerlerinde olduğu belirlenmiştir²⁰.

Tükürük örneği alınarak bebeklerin streslerinin değerlendirildiği çalışmalarda örnek almak için genellikle sabah saatlerinin seçildiği belirlenmiştir. Candia ve ark.'nın (2014) çalışmalarında, tükürük örnekleri sabah saat 06.00-07.30 saatleri arasında alınmıştır¹⁰. Neu ve ark.'nın (2014) çalışmalarında, tükürük alma zamanı sabah 05.00-09.00 arası olarak belirlenmiştir²¹. Cabral ve ark.'nın (2013) çalışmasında saat 08.00-09.00 ve 21.00-22.00 saatleri arasında alınmıştır¹⁵. Davis ve ark.'nın (2004) çalışmalarında, örnek alma zamanı sabah 06.00-09.00 arası olarak belirlenmiştir²². Herrington, Olomu, Geller (2004)'in çalışmalarında, tükürük örnekleri gece 01.00-06.00 saatleri arası alınmıştır¹³.

Tükürük Örneği Nasıl Alınmalı?

Çalışmalarda, tükürük örneklerinin alınmasında çeşitli malzemeler kullanılmıştır. Malzemelerin çeşitliliği tükürük örneklerinin alma yetersizliğinin bir sonucudur¹³. Örnek alımında kullanılan malzemeler Sorbette tükürük toplama aracı²³, filtre kağıdı^{21,24}, enjektör^{10,25}, pamuk diş rulosu^{17,20} ve pamuk uçlu aplikatör¹³, Salimetrics SalivaBio İnfant's Swab (SIS)'tir²⁶.

1.Sorbette Tükürük Toplama Aracı: Küçük miktarlarda tükürük örneği almak için idealdir. Bir ürün ile 50-200 µL tükürük elde edilebilmekte ve daha fazla örnek için aynı anda birden fazla ürün ağız içerisinde yer alabilmektedir. Ürün 15-30 saniye (genelde 60-90 saniye) dil altında tutularak tükürük örneği elde edilebilmektedir. 1500 g 20 dakika santrifüj işleminden sonra -18-20 °C'de dondurulmaktadır^{27,28}.

2.Filtre Kağıdı (Whatman Grade No.42 paper, 2.4cmx9cm): Ürün bebeğin ağız içinde ve dil altında 30 saniye-2 dakika arasında tutularak örnek elde edilebilmektedir. Dondurulmadan saklanabilmektedir²⁸.

3.Salimetrics SalivaBio İnfant's Swab (SIS): SIS, 6 aydan küçük bebeklerin ve yenidoğanların tükürüklerini toplamada kullanılan bir materyaldir. 60-90 saniye dil altında ve ağız köşelerinde tutularak tükürük elde edilmekte ve depolama tüpüne yerleştirilmektedir. Tükürük örneklerinin 3000-3500 rpm'de 15 dakika santrifüj işleminden geçirildikten sonra analiz edilmesi önerilmektedir. Dondurucuya hemen ulaşamıyorsa 2-8 °C'de kısa bir süre bekletilebilmektedir. Örnekler 3 aydan daha uzun süre saklanacak ise santrifüj işleminden sonra -80 °C'de dondurulmalıdır²⁶.

4.Pamuk rulo/pamuk ip: Tükürük üretimi fazla olan bebeklerde kullanılabilir. Analiz için yeterli örnek alınamayabilir²⁸.

5.Enjektör: Tükürük üretimi fazla olan bebeklerde kullanılabilir. Tükürük enjektör ile ağız içinden aspire edilebilir. Analiz edilebilmesi için yeterli örnek alınamaması ve bebeğin oral mukoz membranlarında yaralanma riski gibi dezavantajları vardır²⁸.

Tükürük örnekleri hangi ürün ile alınırsa alınsın kortizol Eliza kitleri ile analiz edilmektedir¹³.

Yenidoğanlarda Tükürük Kortizol Düzeyinin Değerlendirildiği Çalışmalar

Tükürük kortizol düzeyinin yenidoğanlarda stresi gösteren geçerli ve güvenilir bir parametre olduğu yapılan çalışmalar ile vurgulanmıştır¹⁵. Literatürde yer alan çalışmalara ilişkin örneklem, uygulanan işlem ve kullanılan girişimler, tükürük alma zamanları ve çalışmalardan elde edilen sonuçlara ilişkin bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada yenidoğanların stresini azaltmak amacıyla kullanılan girişimlerin etkileri tükürük kortizol düzeyi ile değerlendirilmiştir. Doğumdan sonra ten tene temas uygulanan sağlıklı term bebeklerde tükürük kortizol, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu incelenmiş, 60 dakikadan fazla ten tene temas uygulanan gruptaki bebeklerden 60. ve 120. dakikalarda alınan tükürük kortizol seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir²³. 32-35. gestasyon haftasında doğan ve yaşamlarının ilk 8 haftasında bulunan prematüre bebeklerde, günlük 1 saat kanguru bakımı veya annenin kucağında battaniyeye sarılı olarak tutmanın bebeğin ve annenin tükürük kortizol düzeyine etkisi incelenmiştir. Her iki grupta da hem annenin hem de bebeğin tükürük kortizol düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir²¹. 26-34. gestasyon haftasında doğan ikiz prematüre bebekler aynı kuvözde yatırılmış ve topuk kanı alma işlemi sonrası tükürük kortizol düzeyleri incelenmiştir. Aynı kuvözde birlikte yatırılan bebeklerin tükürük kortizol düzeylerinin ayrı yatırılan bebeklerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirlenmiştir²⁵. Mörelis ve ark.'nın (2006) sağlıklı yenidoğanlar ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen yenidoğanların alt bezi değişimi öncesi ve 30 dk. sonrası tükürük kortizol değerlerini inceledikleri çalışmalarında, bez değiştirme işleminin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebekler için stres kaynağı olduğu belirlenmiştir¹⁸.

Yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde, ağrının strese neden olarak tükürük kortizol düzeyini yükseltmesi göz önünde bulundurularak, tükürük kortizol değerleri genellikle ağrı çalışmalarında incelenmiştir. Üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 32-37 hafta

Tablo 1. Tükürük kortizol düzeyini değerlendiren çalışmalar

Yapılan çalışmalar	Örneklem ve Karşılaştırılan Gruplar	Uygulanan İşlem	Tükürük alınma zamanı	Sonuçlar
Herrington, Olomu, Geller (2004)	30-36. gestasyonel hafta (n:8)	Topuk kanı alma	10 dk önce, 30-60-120 ve 150 dakika sonra	Ağrının davranışsal belirtileri ile tükürük kortizol düzeyi ilişkili bulunmamıştır
South et al. (2005)	Term Yenidoğan n: 44 Besleyici olmayan emme grubu (n:22) Kontrol grubu (n:22)	Neonatal sünet	İşlem öncesi ve İşlem sonrası 30., 60., 90. ve 120. dakika	Besleyici olmayan emme grubunda 90. dakika tükürük kortizol düzeyi daha düşük (p<0.01)
Mörelus et al. (2006)	23-38. gestasyonel haftadaki prematüre bebekler (n: 39) Sağlıklı term bebek (n:30)	Standart bez değiştirme	İşlem öncesi ve işlem sonrası 30 dk.	Prematüre bebeklerde tükürük kortizol düzeyi daha yüksek (p < 0.01)
Takahashi et al. (2011)	Sağlıklı term bebekler n:189 Doğumdan hemen sonra 5 dakikadan az cilt cilde temas (n:32) 5 dakikadan fazla cilt cilde temas (n:36) 60 dakikadan az cilt cilde temas (n:60) 60 dakikadan fazla cilt cilde temas (n:61)	-	Doğumdan sonra 1.-60. ve 120. dakika	60 dakikadan fazla cilt cilde temas uygulanan bebeklerde kortizol düzeyi daha düşük (p < 0.05)
Badiee et al. (2013)	32-37. gestasyonel hafta n:50 Anne sütü kokusu (n:25) Formül mama kokusu (n:25)	Topuk kanı alma	İşlem öncesi 3. dakika ve işlem sonrası 9 dk.	Formula mama koklatılan grupta tükürük kortizol düzeyi daha yüksek (p < 0.001)
Neu et al. (2014)	32-35. gestasyonel hafta n:79 Kanguru bakımı (n:29) Annenin kucağında battaniyeye sarılı olarak tutma (n:26) Kontrol grubu (24)	-	İşlem öncesi 30 ve 60 dakika sonra	Kanguru bakımı uygulanan ve annenin kucağında battaniyeye sarılı olarak tutulan bebeklerin tükürük kortizol düzeyi daha düşük (p<.05)
Badiee et al. (2014)	26-34. gestasyonel hafta n:100 (50 çift prematüre ikiz) Aynı küvezde birlikte yatırılma (n:50) Ayrı küvezlerde yatırılma (n:50)	Topuk kanı alma	İşlem öncesi 1. dakika ve işlem sonrası 20 dk.	Ayrı küvezde yatırılan bebeklerin tükürük kortizol düzeyleri daha yüksek (p = 0.02)
Candia et al. (2014)	26-36. gestasyonel haftalar n:16 Yan pozisyon (n:11) Yüzüstü pozisyon (n:4) Sirtüstü pozisyon (n:1)	-	Yan ve sırtüstü pozisyonundan 40 dk. sonra, yüzüstü pozisyonundan 30 dk. sonra	Prone pozisyonunda tükürük kortizol düzeyi daha düşük

arasındaki prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada, topuk kanı alma sırasında anne sütü kokusu ile formül süt kokusu arasındaki fark karşılaştırılmıştır. Anne sütü koklatılan grupta işlem sonrası tükürük kortizol seviyesi daha düşük olarak saptanmıştır²⁵. South ve ark.'nın (2005) yenidoğan sünneti sırasında besleyici olmayan emme uygulanan bebeklerde işlem sonrası 90. dakikada ölçülen tükürük kortizol düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir¹⁶.

Sağlıklı yenidoğanlarda doğumdan sonraki 48 saat içinde uygulanan topuk kanı alma işlemine bebeklerin verdiği yanıtın sosyoekonomik durum ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada tükürük kortizol düzeyinin işlem öncesi 0.42, işlem sonrası 20. dakikada 0.56, işlem sonrası 45. dakikada 0.49 olarak belirlenmiş ve yoksul ailelerde fetal stresin arttığı ve bunun neonatal döneme yansıtıldığı ileri sürülmüştür²⁰. Candia ve ark.'nın (2014) herhangi bir invaziv işlem yapılmaksızın yenidoğan bebeğe verilen pozisyonların tükürük kortizol düzeyine etkisini inceledikleri çalışmalarında, tükürük kortizol düzeyinin prone pozisyonunda, yan veya sırtüstü pozisyon ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirlenmiştir¹⁰.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta yenidoğanlar ve prematüre bebeklerin bakımını sürdüren hemşirelerin bebeklerin stresini azaltmada rolü büyüktür. Hemşirenin hastayla uzun süre birlikte olması, hastanın önceki stres deneyimlerini, belirtilerini ve stresle baş etme yöntemlerini öğrenmesini kolaylaştırmakta, stresin değerlendirilmesine ve stresin azaltılması için uygun girişim planlanmasına olanak sağlamaktadır. Stresin tükürük kortizol düzeyine değerlendirilmesi ve stres düzeyine göre girişim uygulanması iyileşme sürecine katkıda bulunabilmektedir.

SONUÇ

Yenidoğan hemşirelerinin ve hekimlerin bebeklerin stresini değerlendirmede ölçüklerin yanı sıra tükürük kortizol düzeyinden yararlanması, stres durumunda planlanan girişimi uygulamasını ve sonuçlarını izlemesi önerilmektedir.

Anyonik antimikrobiyel proteinler insan, sığır ve koyun akciğerlerinde, bronkoalveolar lavaj sıvılarında, solunum yolu epitel hücrelerinde bulunurlar. 1992 yılında koyun akciğerinde bulunan yüzey proteinlerinin *Mannhemia haemolitica*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* etkenlerini öldürdüğü bildirilmiştir³.

KAYNAKLAR

1. American Academy Of Pediatrics (AAP) Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, Pediatrics 2000;105:454-461.
2. Graham YP, Heim C, Goodman SH, Miller AH, Nemeroff CB. The effects of neonatal stres on brain development: Implications for psychopathology, Dev Psychopathol. 1999; 11(3): 545-65.
3. Coughlin ME. Transformative Nursing in the NICU, Trauma-Informed Age Appropriate Care, Chapter 9, Prevention and Management of Pain and Stress, Springer Publishing Company, 2014, p.105.
4. Türkçapar H. HPA (hipotalamik-pituiter [hipofiz]-adrenal) Eksen, Duygudurum dizisi 2001; 6:257-263.
5. Eisen LN, Field TM, Bandstra ES. et al. Perinatal Cocaine Effects on Neonatal Stress Behavior and Performance on the Brazelton Scale, Pediatrics, 1991;81(3):477-480.
6. Taddio A, Shah V, Hancock R, et al. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing Painful Medical Procedures. CMAJ. 2008; 179(1): 37-43.
7. Tari A, Çiğdem Z. Prematüre Bebeklerde Biberonla Beslenmeye Geçiş Sırasında Uygulanan Geleneksel ve Gelişimsel Bakım Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2003.
8. İmseytoğlu D, Yıldız S. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Prematürelere Dinletilen Türk Müziğinin Prematürelere Stres Belirtileri, Büyüme, Oksijen Saturasyonu Düzeyi Üzerine Etkisi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Doktora Tezi, İstanbul, 2011.
9. Als H, Butler S, Kosta S, McNulty G. The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): furthering the understanding and measurement of neurodevelopmental competence in preterm and full-term infants. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2005;11(1):94-102.
10. Cândia MF, Osaku EF, Leite MA. et al. Influence of prone positioning on premature newborn infant stress assessed by means of salivary cortisol measurement: pilot study. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Apr-Jun;26(2):169-75.
11. Hellhammer DH, Wust S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research, Psychoneuroendocrinology, 2009; 34:163-171.
12. Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants MDJ Pediatr 2002; 140:116-8.
13. Herrington CJ, Olomu IN., Geller SM. Salivary Cortisol As Indicators of Pain in Preterm Infants: A Pilot Study, Clin Nurs Res. 2004 Feb;13(1):53-68.
14. Maas C, Ringwald C, Weber K., et al. Relationship of Salivary and Plasma Cortisol Levels in Preterm Infants: Results of a Prospective Observational Study and Systematic Review of the Literature, Neonatology 2014; 105(4): 312-318.
15. Cabral DM, Antonini SR, Custódio RJ, Martinelli CE Jr, da Silva CA. Measurement of salivary cortisol as a marker of stress in newborns in a neonatal intensive care unit. Horm Res Paediatr. 2013;79(6):373-8.
16. South MM, Strauss RA, South AP, Boggess JF, Thorp JM. The use of non-nutritive sucking to decrease the physiologic pain response during neonatal circumcision: A randomized controlled trial, Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193(2):537-42.
17. Miles R, Cowan F, Glover V, Stevenson J, Modi N. A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants, Early Hum Dev. 2006; 82(7): 447-55.
18. Mörelus E, Hellström-Westas L, Carlén C, Norman E, Nelson N. Is a nappy change stressful to neonates? Early Hum Dev. 2006; 82(10): 669-76.

19. Hanson D, Hall W, Mills LL., et al. Comparison of distress and pain in infants randomized to groups receiving standard versus multiple immunizations, *Infant Behavior & Development*, 2010; 33: 289–296.
20. Keenan K, Gunthorpe D, Grace D. Parsing the relations between SES and stress reactivity: Examining individual differences in neonatal stress response, *Infant Behavior & Development*, 2007; 30: 134–145.
21. Neu M, Hazel NA, Robinson C, Schmiede SJ, Laudenslager M. Effect of holding on co-regulation in preterm infants: A randomized controlled trial, *Early Hum Dev.* 2014; 90(3): 141-7.
22. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR., et al. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Sep;29(8):1028-36.
23. Takahashi Y, Tamakoshi K, Matsushima M, Kawabe T. Comparison of salivary cortisol, heart rate, and oxygen saturation between early skin-to-skin contact with different initiation and duration times in healthy, full-term infants, *Early Hum Dev.* 2011; 87(3): 151-7.
24. Badiee Z, Asghari M, Mohammadizadeh M. The calming effect of maternal breast milk odor on premature infants. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(5):322-5.
25. Badiee Z, Nassiri Z, Armanian A. Co-bedding of twin premature infants: calming effects on pain responses. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55(4): 262-8.
26. Salimetrics LLC (2015). Collection Methods: SalivaBio Infant's Swab (SIS). https://www.salimetrics.com/assets/documents/infants_swab_saliva_collection_instructions.pdf. Erişim Tarihi: 31.05.2016.
27. de Weerth, C, Jansen J, Vos MH, Maitimu I, Lentjes EG. A new device for collecting saliva for cortisol determination. *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 32(8-10), 1144-48.
28. Tryphonopoulos PD, Letourneau N, Azar R. Approaches to salivary cortisol collection and analysis in infants. *Biol Res Nurs.* 2014 Oct;16(4):398-408