



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SOLUNUM DESTEĞİ ALAN PREMATÜRE
BEBEKLERDE UYGULANAN MEKANİK VENTİLASYON
MODLARININ TÜKÜRÜK KORTİZOL DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

**Dr. Selin KAPLAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SATAR**

ADANA-2022



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SOLUNUM DESTEĞİ ALAN PREMATÜRE
BEBEKLERDE UYGULANAN MEKANİK VENTİLASYON
MODLARININ TÜKÜRÜK KORTİZOL DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

**Dr. Selin KAPLAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SATAR**

**Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi BAP NO: TTU-2020-13052 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında engin bilgisi, deneyimi, yakın ilgi ve desteğiyle çalışmama yön veren; büyük bir özveriyle yolumu aydınlatan; ama en önemlisi herşeyden vazgeçtiğim bir dönemde büyük bir şefkatle, sabırla elimden tutup ayağa kaldıran; yaşama dair, insan ve ‘insan hekim’ olmaya dair kendisini her zaman örnek aldığım ve dilerim almaya devam edebileceğim; tez danışmanım saygıdeğer büyüğüm, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet SATAR’a en içten teşekkürlerimi sunuyorum ve onun tez asistanı olma gururu ile önünde büyük bir saygıyla, sevgiyle ve şükranla eğiliyorum.

Yenidoğan bilim dalımızın güçlü, zeki, güzel ve başarılı hocaları Sayın Prof. Dr. Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ’a ve Sayın Prof. Dr. Ferda ÖZLÜ’ye çok değerli destekleri için gönülden çok teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nejat NARLI olmak üzere tüm Çukurova Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin biyokimyasal analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Abdullah TULİ’ye ve Araş. Gör. Ümmühan Fulden BOZKAYA’ya; istatistiklerini yapan Sayın Doç. Dr. Yaşar SERTDEMİR ve Araş. Gör. Hülya BİNOKAY’a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta Uzm. Dr. Zeliha AKMAN ÜSGÜLOĞLU, Uzm. Dr. Gözde ATASEVER YILDIRIM ve Uzm. Dr. Burcu TOKLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, yandal uzmanlarımıza, hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize şükranlarımı sunarım.

Başarılarımda en büyük teşekküre layık olan; en büyük övücü hak eden değerli aileme, varlıkları için şükrediyorum.

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi BAP NO: TTU-2020-13052 tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akciğer Gelişimi.....	3
2.2. Solunum Fizyolojisi	4
2.2.1. Solunum İş i	5
2.2.2. Sürfaktan ve Alveolar Yüzey Gerilimi	5
2.2.3. Akciğer Volümleri (Hacimleri)	5
2.2.4. Akciğer Kapasiteleri	6
2.3. Yenidoğan Döneminde Sık Görülen Solunumsal Hastalıklar	7
2.3.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT).....	7
2.3.2. Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS)	8
2.3.3. Neonatal Pnömoni.....	8
2.3.4. Respiratuar Distres Sendromu	8
2.3.4.1. RDS İç in Risk Faktörleri	10
2.3.4.2. Respiratuar Distres Sendromunda Klinik Tablo	10
2.3.4.3. Respiratuar Distres Sendromunda Radyoloji.....	11
2.3.4.4. Respiratuar Distres Sendromu Tedavisi	12

2.3.4.4.1. Prenatal Dönemde Tedavi.....	12
2.3.4.4.2. Perinatal Dönemde Tedavi.....	13
2.3.4.4.3. Postnatal Dönemde Tedavi	13
2.4. Yenidoğanda Mekanik Ventilasyon Tedavisi.....	15
2.4.1. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları	16
2.4.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması.....	17
2.4.3. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Modları.....	17
2.4.4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Modları	18
2.4.5. Yüksek Frekanslı Titreşimli Ventilasyon (HFOV).....	19
2.5. Yenidoğan Bebeklerde Ağrı ve Stress	21
2.5.1. Yenidoğanda Ağrı.....	21
2.5.1.1. Prematüre Bebeklerde Ağrı Belirtileri	22
2.5.1.2. Yenidoğanlarda Ağrı Değerlendirme Araçları	23
2.5.1.3. Yenidoğanda Ağrı Yönetimi.....	24
2.5.1.3.1. Farmakolojik Uygulamalar	24
2.5.1.3.2. Farmakolojik Olmayan Uygulamalar	24
2.5.2. Yenidoğanlarda Stres	25
2.5.2.1. Streste Artan Hormonlar	27
2.5.2.2. Streste Azalan Hormonlar.....	27
2.5.3. Tükürük Kortizol Düzeyi Ölçümünün Stresin Değerlendirilmesindeki Yeri.....	29
2.5.3.1. Tükürük Örneği Alınma Zamanı	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Çalışmaya Alınan Olguların ve Grupların Seçimi	30
3.2. Çalışma Yöntemi	30
3.3. Laboratuvar Analizi	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32

4. BULGULAR.....	33
5. TARTIşMA	43
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR	52



TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.	RDS riskini etkileyen faktörler	10
Tablo 2.	BOMSEL sınıflandırması	11
Tablo 3.	RDS'nin komplikasyonları	12
Tablo 4.	Ülkemizdeki surfaktan preparatları ve özellikleri	14
Tablo 5.	Mekanik ventilasyonun amaçları	15
Tablo 6.	Mekanik ventilasyonda temel solunum şekilleri	16
Tablo 7.	nCPAP'ın bazı endikasyonları ve kontrendikasyonları	17
Tablo 8.	Hacim kontrollü ve basınç kontrollü modların karşılaştırılması	19
Tablo 9.	Prematürelerde ağrı belirtileri	22
Tablo 10.	NIPS ölçeği	23
Tablo 11.	CRIES ölçeği	24
Tablo 12.	Bebeklerin demografik bulguları	34
Tablo 13.	Bebeklerin vital bulgularının ve NIPS skorunun gruplar arasındaki karşılaştırılması	35
Tablo 14.	Bebeklerin RDS ve Sepsis bulguları ile çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar	36
Tablo 15.	Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklere uygulanan tedaviler	37
Tablo 16.	Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin tükürük kortizol değerleri	37
Tablo 17.	Bebeklerin tükürük kortizol düzeylerinin sabah akşam arasındaki farklılıkları	39
Tablo 18.	İnvazif ve Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin antenatal steroid kullanımı ve sabah ve akşam tükürük kortizol düzeyleri arasında farklar	40
Tablo 19.	NIPS skoru ile kortizol değerleri arasındaki ilişki	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Akciğer maturasyon evreleri	4
Şekil 2. Akciğer kapasiteleri (13)	7
Şekil 3. Respiratuar distress sendromunun fizyopatolojisi	10
Şekil 4. Respiratuar stres sendromu olan bir bebeğin akciğer grafisi. Grafide azalmış akciğer volümü ve retikonodüler infiltrasyonlar mevcut	11
Şekil 5. Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon cihazının şeması	20
Şekil 6. Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon cihazında basınç iletimi	21
Şekil 7. Stres hormonlarının salgı mekanizmaları	26
Şekil 8. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA)	28
Şekil 9. Apgar 1. ve 5. dk skorları ile gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	33
Şekil 10. İnvaziv ve Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin dağılımı	35
Şekil 11. Gruplar arasındaki sabah ve akşam tükürük kortizol değerleri farkı (ng/ml)	37
Şekil 12. İnvaziv ve Non-invaziv mekanik ventilasyon gruplarının sabah, akşam tükürük kortizol ve Akortizol değerleri farklılıklarının incelenmesi	40
Şekil 13. NIPS skoru ile sabah kortizol değerleri arasındaki ilişki	40
Şekil 14. NIPS skoru ile akşam kortizol değerleri arasındaki ilişki	40

KISALTMALAR LİSTESİ

AaO₂	: Arteriyal-Alveolar Oksijen Gradienti
ACV	: Asist Kontrol Ventilasyon
AECC	: American-European Consensus Conference
ALI	: Acute Lung Injury (Akut Akciğer Hasarı)
APGAR	: Activity and Muscle Tone, Pulse, Grimace Response, Apperearance, Respiration
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BİPAP	: Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı
CPAP	: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ERV	: Ekspiratuvar Rezerv Volüm
ETT	: Endotrakeal Tüp
FEV1	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm 1. sn
FiO₂	: Fraksiyone Oksijen
FRK	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HFOV	: Yüksek Frekanslı Titreşimli Ventilasyon
İMV	: İntermitant Zorunlu Ventilasyon
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İRV	: İnspiratuvar Rezerv Volüm
MV	: Mekanik Ventilasyon
nCPAP	: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen
PBMV	: Pozitif Basıncılı Mekanik Ventilasyon
PEEP	: Positif Ekspiryum Sonucu Basıncı
PIP	: Tepe İnspiryum Basıncı
PS	: Basınç Destek
PSV	: Basınç Destekli Ventilasyon

RV	: Rezidüel Volüm
SIMV	: Senkronize İntermitant Zorunlu Ventilasyon
SL	: Sublingual
SpO₂	: Oksijen Saturasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
TAK	: Total Akciğer Kapasitesi
TV	: Tidal Volüm
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon (V/P)
VC	: Vital Kapasite
VİP	: Ventilatörle İlişkili Pnömoni
ZVK	: Zorlu Vital Kapasite

ÖZET

Solunum Desteği Alan Prematüre Bebeklerde Uygulanan Mekanik Ventilasyon Modlarının Tükürük Kortizol Düzeylerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Prematüre doğmuş yenidoğanların solunum sistemi yeterince gelişmemiş olduğundan bu bebeklerde solunum yetmezliği sık görülmekte ve mekanik ventilasyon tedavisi gerekebilmektedir. Bu uygulama süresince bebeklerde oluşan ağrı ve stres bu bebeklerin nörolojik gelişiminde olumsuz sonuçlara yol açabilen bir durumlardan biridir. Stres varlığını gösteren önemli invaziv olmayan testlerden biri de tükürük kortizol düzeyidir. Bu çalışmada olguların tükürük kortizol düzeyi ölçülerek uygulanan mekanik ventilasyon modları ile stres düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

Yöntem: Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde yürütüldü. Prematürite nedeni ile takip edilen, çeşitli nedenlerle solunum desteği alan 65 prematüre bebek çalışma grubunu ve oda havasında solunum desteği ihtiyacı olmayan 43 prematüre bebek ise kontrol grubunu oluşturdu. Örnek alımından hemen önce nabız, vücut sıcaklığı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, sistolik-diastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Bebeklerin ağrı değerlendirilmesinde NIPS ölçeği kullanıldı. Stres düzeyini belirlemek için tükürük kortizol düzeyi çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerden postnatal 4.günde, sabah 07.00-09.00 ve akşam 22.00-23.00 saatleri arasında aynı sağlık personeli tarafından tükürük örneği alındı.

Bulgular: Çalışma grubundaki bebeklerin 32'si kız, 33'ü erkek, kontrol grubundaki bebeklerin 23'ü kız, 20'si erkek idi. Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel farklılık yoktu. Çalışma grubundaki bebeklerin ortalama NIPS Skoru, ortalama kalp tepe atımı ve ortalama solunum sayısı kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Çalışma grubundaki bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol seviyeleri kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Çalışma grubundaki bebeklerden invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin ortalama sabah kortizol değerleri $12,46\pm5,3$ ng/ml, akşam kortizol değerleri $12,0\pm5,2$ ng/ml, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah kortizol değerleri $4,57\pm2,7$ ng/ml, akşam kortizol değerleri $4,41\pm2,7$ ng/ml ölçüldü. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin kortizol düzeyleri, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam kortizol değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan grupta; PSV ve SIPPV mekanik ventilasyon modları ile takip edilen bebeklerin sabah ve akşam kortizol değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (sırasıyla $p=0,402$; $p=0,391$). Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan nSIMV modunda takip edilen bebeklerin, nCPAP modu ile takip edilen bebeklerin sabah ve akşam kortizol değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,031$; $p=0,038$).

Sonuç: Bu çalışmada ventilasyon uygulanan bebeklerin kontrol grubuna göre oldukça yüksek tükürük kortizol seviyelerine sahip olması ağrı ve stresin bu bebeklerde daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin ağrı ve stres yönetimi için hekim ve hemşirelere önemli görevler düştüğünü düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Yenidoğın, Kortizol, İnvaziv, Noninvaziv



ABSTRACT

The Effect of Mechanical Ventilation Modes on Salivary Cortisol Levels in Premature Babies Receiving Respiratory Support

Introduction and Aim: Since the respiratory system of prematurely born newborns is not sufficiently developed, respiratory failure is common in these infants and mechanical ventilation treatment may be required. Pain and stress in babies during this practice is one of the conditions that can lead to negative consequences in the neurological development of these babies. One of the important non-invasive tests showing the presence of stress is salivary cortisol level. In this study, we aimed to examine the relationship between mechanical ventilation modes and stress levels by measuring the salivary cortisol level of the cases.

Method: The study was carried out in Çukurova University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Units. The study group consisted of 65 premature infants who were followed up for prematurity and received respiratory support for various reasons, and 43 premature infants who did not need respiratory support in room air constituted the control group. Just before sampling, pulse, body temperature, respiratory rate, oxygen saturation, systolic-diastolic blood pressure values were recorded. NIPS scale was used to evaluate the pain of infants. To determine the stress level, salivary cortisol level was studied. Saliva samples were taken from the babies included in the study on the postnatal 4th day between 07.00-09.00 in the morning and 22:00-23.00 in the evening by the same health personnel.

Results: 32 of the babies in the study group were girls and 33 of them were boys, and 23 of the babies in the control group were girls and 20 were boys. There was no statistical difference between the mean birth week and birth weight of the babies included in the study. It was determined that the mean NIPS Score, mean heart rate and mean respiratory rate of the babies in the study group were significantly higher than the babies in the control group ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). The morning and evening salivary cortisol levels of the babies in the study group were found to be significantly higher than the babies in the control group ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). Among the babies in the study group, the mean morning cortisol values of the babies who underwent invasive mechanical ventilation were 12.46 ± 5.3 ng/ml, the evening cortisol values were 12.0 ± 5.2 ng/ml, and the morning cortisol values of the babies who were applied non-invasive mechanical ventilation were 4.57 ± 2.7 ng/ml, evening cortisol values were 4.41 ± 2.7 ng/ml. Cortisol levels of infants who underwent invasive mechanical ventilation were found to be higher than morning and evening cortisol values of infants who received non-invasive mechanical ventilation ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). In the invasive mechanical ventilation group; There was no significant difference between morning and evening cortisol values of babies followed up with PSV and SIPPV mechanical ventilation modes. ($p=0.402$, respectively; $p=0.391$). It was determined that the morning and evening cortisol values of the babies followed up in the nSIMV mode with non-invasive mechanical ventilation were higher than the babies followed up with the nCPAP mode ($p=0.031$; $p=0.038$, respectively).

Conclusion: The fact that the ventilated infants in this study had significantly higher salivary cortisol levels than the control group indicates that pain and stress are higher in these infants. For this reason, we think that physicians and nurses have important duties for the pain and stress management of infants undergoing mechanical ventilation.

Keywords: Neonatal, Cortisol, Invasive, Noninvasive



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 37 gestasyonel haftadan önce doğan bebekleri prematüre olarak tanımlamaktadır. Prematüre doğmuş yenidoğanların solunum sistemi yeterince gelişmemiş olup, solunum kasları zayıf, alveoller ve alveolar kapillerin ise gelişimi ise sınırlıdır. Solunum fonksiyonu yetersiz ve solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda solunumu desteklemek amacıyla genellikle mekanik ventilatör kullanılmaktadır.¹ Solunum desteği yenidoğanın gereksinimine göre belirlenmekte olup invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilmektedir. Solunum yetmezliği tedavisinde; nedenin ortadan kaldırması ve bozulmuş solunum fonksiyonlarının yerine getirilmesi hedeflenmektedir.

Stres varlığı bebeklerin nörolojik gelişiminde olumsuz sonuçlara yol açabilen bir durumlardan biridir. Stres, duygusal ve fiziksel nedenlere sekonder gelişebilen, fiziksel ve ruhsal gerginlik durumu ve hastalıklara neden olabilen bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ortamı ve bebeğe uygulanan invaziv, non-invaziv girişimler güçlü birer stres ve travma kaynağıdır.² Girişimlere bağlı ağrı, stresin temel nedenini oluşturmakla beraber, alışılmadık ortam, anneden uzak kalmak gibi diğer birçok faktör de yenidoğan stresinin diğer nedenleridir.

Yenidoğan bebekte ağrı ve stresin değerlendirilmesi çok zordur. Yenidoğanlarda ağrının değerlendirilmesinde ve derecelendirilmesindeki en büyük sorun, bebeklerin ağrıya karşılık sözel bir ifadesinin olmamasıdır.³ Yenidoğanların ağrı ve stresi tarif edememesinden dolayı derecelendirme amaçlı 40 civarı ölçek yayımlanmıştır. Bunlardan en çok kullanılanı “Yenidoğan Bebek Ağrı Ölçeği (NIPS)” ve CRIES ölçeğidir.⁴

Ağrı, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterse de ağrının varlığını belirlemek ve uygulanan tedavinin etkinliğini saptamak için ağrı düzenli olarak değerlendirilmelidir. Özellikle mekanik ventilasyon sırasında ağrı olması ventilasyona uyumu zorlaştırmaktadır. Mekanik ventilasyon uygulanan prematüre bebeklerdeki ağrı yönetimi, prematürelerin enerjilerini korumaya ve oksijen ihtiyaçlarını azaltarak yenidoğanların klinik seyrini olumlu etkileyebileceği belirtilmektedir.⁵

Yenidoğan bebeklerin stres düzeyi ise davranışsal ölçekler ile değerlendirilebilmekle beraber biyokimyasal ölçümler de kullanılabilmektedir.⁶ En

yaygın olarak kullanılan biyokimyasal test, tükürük kortizol düzeyinin incelenmesidir. Streste yükselen hormonlardan biri olan kortizolün, tükürükteki analizinin, non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir test olması bu testin avantajıdır.^{7,8}

Bahsedilen nedenlerden dolayı ağrı ve stresin önlenmesi için yoğun bakımlarda hekim ve hemşirelere önemli görevler düşmektedir. Uygun mekanik ventilasyon mod seçimi, mümkün olduğunca non-invaziv girişimlerin uygulanması ve emosyonel destek bunlardan birkaçıdır.

Çalışmamızda solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan prematüre bebeklerde, non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon modu uygulanan bebekler ile oda havasında soluyan mekanik ventilasyon uygulanmayan kontrol grubunun tükürük kortizol düzeylerini ölçerek, mekanik ventilasyon modlarının yenidoğandaki stres ve ağrı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Term ve preterm bebeklerin doğum sonrası erken dönemde karşılaştığı solunumsal problemleri yönetmek klinisyenler için hala zorlu bir uğraştır. Bu nedenle yenidoğanlar için önemli mortalite ve morbidite nedeni olan pulmoner komplikasyonların daha iyi yönetilebilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

2.1 Akciğer Gelişimi

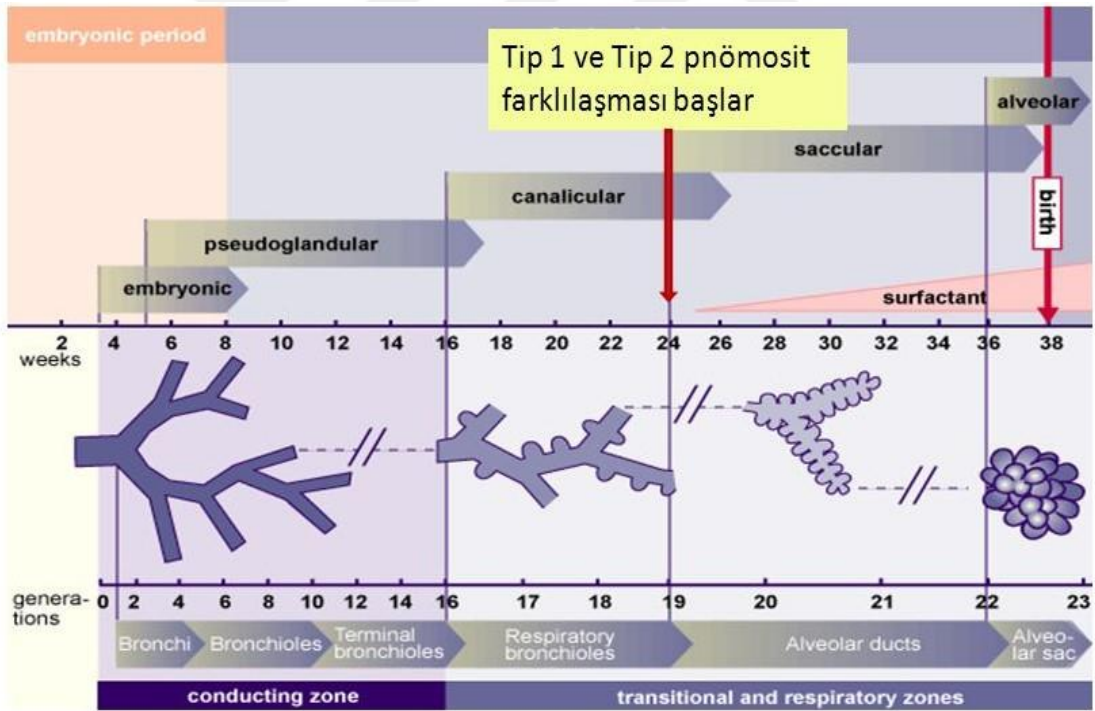
Solunum sistemi, havanın iletimi ve havadaki gazların kan ile değiş-tokuşunu sağlayan unsurlarından oluşur. Çevreden oksijen alınması ve karbondioksitin uzaklaştırılması, hücresel aerobik metabolizma ve asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur. Bu işlemleri etkili bir şekilde gerçekleştirmek için normal yapısal ve hücresel gelişimin olması esastır. Solunum sisteminin gelişimi beş evrede gerçekleşir. Bunlar embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveoler evrelerdir. Bu gelişim evreleri arasındaki sınırlar, akciğerin farklı bölgeleri ve farklı bireyler arasında değişkenlik gösterir.¹⁰

- **Embriyonik Faz (3-7 Hafta):** Akciğerin gelişimi, gestasyonun 3. haftasında, ön barsağın ventral duvarından primitif respiratuar divertikülün çıkıntı yapması ile başlamaktadır. Gestasyonun 33. Gününde, ana bronş formasyonunun gerçekleşmesi sonucunda akciğer dallanması başlar. Ana bronş, kendisini çevreleyen mezenkim içine doğru genişler. İlerleyen dallanmalar ile segmental bronşların gelişimi sonucu akciğerler bir sonraki gelişim fazına geçer.

- **Psödoglandüler Faz (7-16 Hafta):** Ana segmental bronştan itibaren olan 15-20 kuşak dallanma, terminal bronşiyoller olarak sonlanır. Bu fazın sonunda, hava yolları; birkaç kan damarı içeren gevşek mezenkim ile sarılı olup, glikojenden zengin, morfolojik olarak farklılaşmamış, kolumnar ve küboidal biçimli epitelyal hücreler ile kaplıdır. Genel olarak; epitelyal farklılaşma sentrifugal olup, distal tübüllerin çoğu farklılaşmamış hücreler ile kaplıyken, daha proksimal hava yollarında progresif epitelyal farklılaşma gözlenebilir.

• **Kanaliküler Faz (16-25 Hafta):** Bu fazda, akciğerlerin gaz değişim bölgeleri olan respiratuar bronşiyoller ve alveoler duktusların gelişmesi ile yaşamla bağdaşmayan akciğer dokusunun, yaşamla bağdaşan akciğere dönüşümü gerçekleşir. Hava yollarını çevreleyen mezenkim daha vasküler bir yapı alır ve hava yollarının etrafında yoğunlaşmaya başlar. Vasküler yapıların yakın olması sonucu, kapiller ve epitelyal bazal membranların füzyonu gerçekleşir. 20. gestasyon haftasından sonra, sitoplazmik lamellar cisimlerin formasyonu ile küboidal epitelyal hücreler, alveolar tip II hücrelere farklılaşmaya başlar. Bu hücrelerdeki glikojen, surfaktan üretiminde kullanılır ve surfaktan, lamellar cisimlerde depolanır.

• **Sakküler ve Alveoler Faz (24.-38. Hafta):** Bu fazın başlangıcından itibaren, gaz değişimine olasılık veren, gelecekteki alveollerin büyük ve primitif formlarının varlığı, fetusun potansiyel olarak yaşamla bağdaşmasını sağlar (Şekil 1). Bu fazda, alveol formasyonu (alveolarizasyon) gerçekleşir.⁹



Şekil 1. Akciğer maturasyon evreleri

2.2. Solunum Fizyolojisi

Normal bir solunum neredeyse tamamen diyaframın hareketiyle gerçekleşir. İnspirasyonda diyafram kasılır ve akciğerlerin alt yüzünü aşağı çeker. Böylece

ekstrapulmoner alanda basınç azalacağı için inspiryum gerçekleşir. Ekspiryum süreci ise normalde pasif bir süreçtir. Ekspirasyonda diyafram gevşer ve hava dışarı atılır.

2.2.1. Solunum İşi

Soluk alma sırasında akciğer ve göğsün elastik yapıdaki özelliği, hava yolu direnci gibi güçlere karşı gelinmesine solunum işi denir. Erişkinlerde toplam enerjinin %2-4'ü, bebeklerde ise %1-2'si solunum işine harcanır. Hava yolu direncini arttıran her şey solunum işini de arttırır. Yenidoğanlarda hava yolları dar olduğundan sekresyon artışı ve ödeme yol açan hastalıklar solunum işini yetişkinlere göre çok daha fazla zorlar.¹⁰

2.2.2. Sürfaktan ve Alveolar Yüzey Gerilimi

Alveolleri kaplayan sıvıların moleküller aralarındaki çekim gücü alveoler yüzey gerilimi denilen ve alveollerin açık kalması ve kollabe olmasını arasındaki dengeyi sağlayan yapıyı oluşturur. Laplace kanunu, büyük alveollerin daha zor kollabe olacağını, küçük alveollerin ise daha kolay kollabe olduğunu belirten bir kanundur. Bu nedenle yenidoğanlarda solunum sıkıntısı gelişmesi, büyük çocuk ve erişkinlere göre daha kolaydır. Yüzey geriliminin azaltan sürfaktanın yokluğunun yenidoğanlarda RDS gibi hastalıklara yok açması bu nedenlidir.¹¹

Kompliyans; birim basınç artışına sekonder volüm artışı olarak ifade edilmektedir. Yani aslında akciğerin esneyebilme kabiliyetidir. Bebeklerde erişkinlerden farklı olan kompliyans, doğumdan itibaren değişim gösterir. Değişim elastin ve sürfaktan miktarı ile alakalıdır.¹²

2.2.3. Akciğer Volümleri (Hacimleri)

Anatomik Ölü Boşluk: Orta ve büyük havayollarında kalan difüze olmayan havanın volümüdür.

Fizyolojik Ölü Boşluk: Gaz değişimine katılmayan hava volümü olarak tanımlanabilir. Normalde anatomik ölü boşluğa eşit olmakla beraber, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği olan durumlarda anatomik ölü boşluktan daha fazla olabilir.

Tidal Volüm (TV): Normal bir inspiyum ve ekspiyum sırasında akciğere giren ve çıkan hava miktarına verilen isimdir.

İnspiratuar Rezerv Volüm (IRV): Zorlu yapılan bir inspiyumda tidal volümün üstüne alınan hava miktarıdır.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV): Zorlu ekspiyumda tidal volümden sonra dışarı verilebilecek hava miktarıdır.

Rezidüel Volüm (RV): Zorlu ekspiyum sonrası akciğerlerdeki atılamayan havaya verilen isimdir. Alveollerin kollabe olmasını engelleyen fizyolojik özelliklerden biridir ve spirometrik olarak ölçülememektedir.

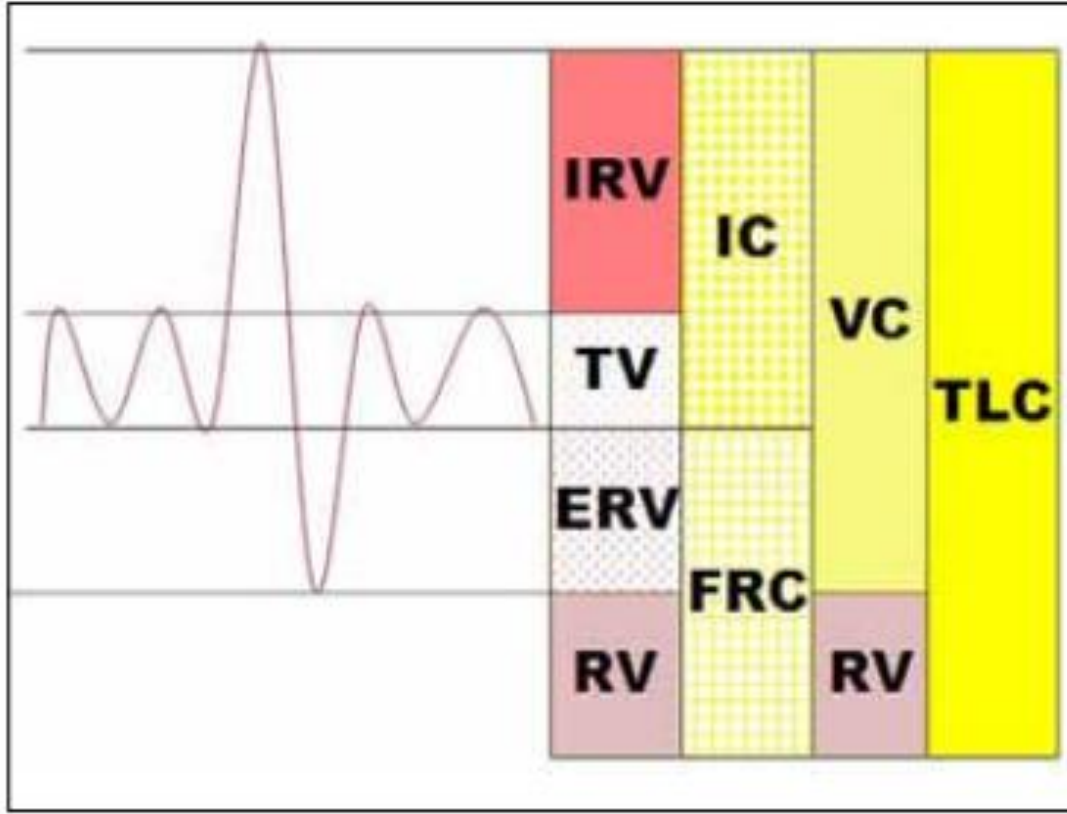
2.2.4. Akciğer Kapasiteleri

İnspiratuar Kapasite: TV ve IRV'nin toplamıdır.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite: ERV ve RV'nin toplamına verilen isimdir. Yani normal bir ekspiyumla tidal volüm verildikten sonra akciğerde kalan hava miktarıdır.

Vital Kapasite: TV, ERV ve IRV'nin toplamına verilen isimdir. Yani zorlu bir ekspiyumdan sonra alınabilecek maksimum hava miktarıdır.

Total Akciğer Kapasitesi: Bütün volümlerin toplamıdır. Maksimum bir nefes verme ardından zorlu bir inspiyum sonrası akciğerdeki toplam hava miktarıdır.



Şekil 2. Akciğer kapasiteleri (13)

2.3. Yenidoğan Döneminde Sık Görülen Solunumsal Hastalıklar

2.3.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT)

Term ve terme yakın yenidoğanlarda doğum sonrası ilk saatlerde başlayan takipne, inleme ve interkostal çekilmelerle seyreden bir hastalıktır. Çoğunlukla oksijen ihtiyacı %40'tan fazla değildir. YGT'nin nedeni net olarak bilinmese de, fetal akciğer sıvısının yeterli oranda ve hızda atılamamasından kaynaklandığı belirtilmektedir.¹⁴ Solunum sayısı dakikada 100'ü geçebilir. Akciğer filminde, interlober fissürlerde ve/veya plevrada efüzyon ve bronkovasküler dallanma artışı benzeri radyolojik bulgular görülebilir. Ancak akciğer filmi tamamen de normal olabilir. YGT'de semptomlar genellikle 72 saatte düzelir. Ancak azda olsa bazı hastalarda semptomlar daha uzun sürebilir ve sonrasında hava kaçağı sendromları, pulmoner hipertansiyon ve hipoksi gibi ciddi morbiditeler gelişebilir.

Yenidoğan geçici takipnesinin tedavisi öncelikle yeterli oksijenizasyonun sağlanmasıdır. Gerektiğinde nazal CPAP veya Nazal IPPV (NIPPV) ile pozitif hava yolu basıncı oluşturularak solunum desteği verilmesi önerilmektedir.^{15,16}

2.3.2. Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS)

Preterm dönemde veya doğum sırasında görülebilen mekonyum ile boyalı amniyotik sıvının aspirasyonuna verilen isimdir. Mekonyum gebeliğin 34. Haftasından önce amniyotik sıvıda nadiren bulunmasından dolayı, mekonyum aspirasyonu çoğunlukla term ve postterm doğan bebekleri etkiler.¹⁷ Enfeksiyon, asidoz ve maternal madde kullanımı (özellikle tütün ve kokain), maternal hipertansiyon, preeklampsi, oligohidramnios, plasental yetmezlik distrese neden olan durumlar mekonyumun amniyotik sıvıya geçişine neden olabilir. Mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile doğan bebeklerin ortalama %10'unda mekonyum aspirasyon sendromu gelişebildiği belirtilmektedir.¹⁸

MAS'ın tedavisi, temel olarak hava yollarından mekonyumun temizlenmesine, sürfaktan uygulanmasına ve destek tedavisi verilmesine dayanmaktadır.¹⁹ Tedavi ile MAS'lı bebeklerin çoğunda solunum fonksiyonlarında tam iyileşme görülür.

2.3.3. Neonatal Pnömoni

Yenidoğan pnömonisi, bebekler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^{20,21} Neonatal pnömoniye sebep olan patojenler sıklıkla enfekte olmuş amniyon sıvısından veya annenin genital sisteminden bulaşmaktadır. Klinik belirtileri, respiratuvar distres sendromunun (RDS) klinik belirtilerine benzerdir. Yine RDS'ye benzer şekilde radyolojinin ve laboratuvar testlerinin tanısallığı kısıtlıdır.²⁶

Tedavi, antimikrobiyal tedavi ve solunum desteği verilmesidir. Yani tedavinin amacı enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve bebeğin hayatta kalmasını ve nihayetinde iyileşmesini sağlamak için yeterli miktarda gaz değişimini başarmaktır.²⁷

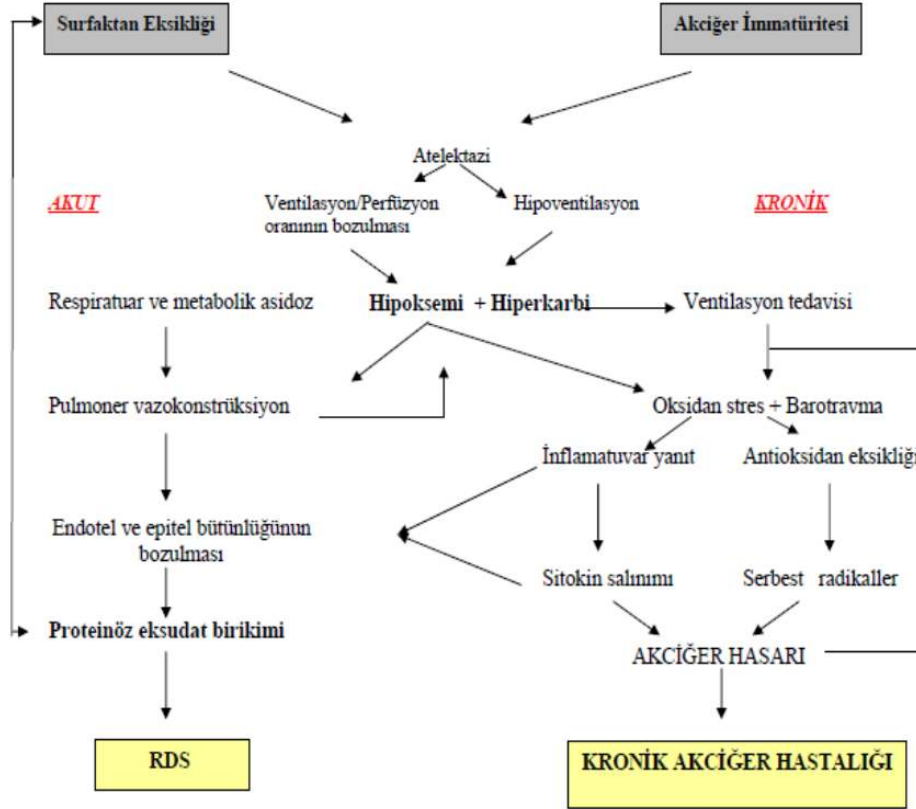
2.3.4. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres; çeşitli kardiyolojik, solunumsal, hematolojik, metabolik ve nörolojik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilen bir klinik bulgudur. Sürfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüresine bağlı olarak ortaya çıkan respiratuvar distrese "respiratuvar distres sendromu" denir.

Eskiden hiyalen membran hastalığı olarak da bilinen respiratuar distres sendromu (RDS), erken doğmuş bebeklerde sık görülen bir sorundur.²² “Hiyalen membran hastalığı” patolojik bir tanımdır ve surfaktan eksikliğine sekonder alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar sebepli intraalveolar yaygın hiyalen membranlarla karakterizedir. Hiyalen membranların oluşması için bir süre geçmesi gerektiğinden, RDS olmasına rağmen doğumdan kısa bir süre sonra ölen bebeklerin postmortem incelemelerinde hiyalen membranlar saptanamayabilir. Sonuç olarak; her RDS’de hiyalen membranlar olmayabilir, ancak her hiyalen membran hastalığında klinik olarak RDS vardır.²³

Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde % 60-80 iken, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde % 5-30 oranında gelişir.²⁴

RDS’in temel nedeni, olgunlaşmamış akciğer yapısı ve surfaktan eksikliğidir. Surfaktan eksikliği genel olarak surfaktan birleşenlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamasına veya surfaktanı üreten tip 2 pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır.²⁵ RDS’de akciğerlerdeki yetersiz ve olgunlaşmamış surfaktan nedeniyle ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir. Alveoller, ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar.²⁶



Şekil 3. Respiratuar distress sendromunun fizyopatolojisi²⁷

2.3.4.1. RDS İçin Risk Faktörleri

RDS için bugüne kadar belirlenmiş ana risk faktörü prematüritedir. RDS riskini artıran diğer faktörler arasında perinatal asfiksi, maternal diyabet, doğum sancısının olmaması, anneye doğum öncesi steroid uygulamasının olmaması, erkek cinsiyet ve beyaz ırk sayılabilir.

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler^{28,29}

Riski arttıran faktörler

Prematürite
Erkek cinsiyet
Ailesel yatkınlık
Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması
Perinatal asfiksi
Koriyoamniyonit
Hidrops fetalis

Riski azaltan faktörler

Kronik intrauterin stres
Uzamış membran rüptürü
Maternal hipertansiyon
Narkotik/kokain kullanımı
IUGG veya SGA
Kortikosteroidler
Tiroid hormonu

2.3.4.2. Respiratuar Distres Sendromunda Klinik Tablo

Yenidoğanda RDS e bağlı solunum güçlüğüünün klinik bulguları:

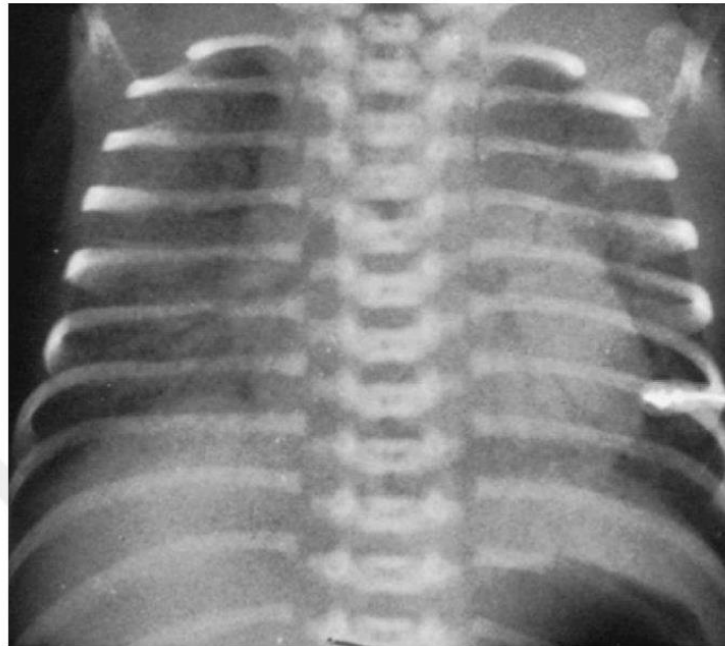
- Santral siyanoz

- Takipne (> 60/dk)
- Taşikardi (> 160/dk)
- Retraksiyonlar
- İnleme
- Burun kanadı solunumudur.^{30,31}

2.3.4.3. Respiratuar Distres Sendromunda Radyoloji

RDS'nin patogonomik radyolojik bulguları yoktur. Bulgular bebeğin gebelik yaşına, hastalığın şiddetine, uygulanan ventilasyon şekline, surfaktan tedavisi verilip verilmemesine ve tedaviye yanıtına göre değişir.

RDS'nin klasik radyolojik bulguları; retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramlarıdır. RDS'de radyolojik bulgular çoğunlukla iki taraflıdır.³² Radyolojik bulgulara göre yapılan BOMSEL sınıflandırması en yaygın kullanılan sınıflandırmadır (Tablo 2).³³



Şekil 4. Respiratuar stres sendromu olan bir bebeğin akciğer grafisi. Grafide azalmış akciğer volümü ve retikonodüler infiltrasyonlar mevcut³⁴

Tablo 2. BOMSEL sınıflandırması

- **Grade 1:** Yalnızca kardiyo-timik sınırdaki görünen hava bronkogramları ve akciğer parankiminde çok ince granüler görünüm izlenir. Kalp sınırları belirgin olarak seçilebilir.
- **Grade 2:** Yaygın retikülogranüler görünüm ile birlikte havalanma kaybına bağlı olarak akciğerlerin tamamında hafif dansite artışı izlenir. Hava bronkogramları kardiyo-timik kenarlardan periferik doğru

uzanmıştır.

- **Grade 3:** Çok sayıda retikülogranüler opasitenin bir araya gelmesiyle tüm akciğerde yoğun bir dansite artışı görülür, hava bronkogramları çok fazladır.
- **Grade 4:** Hava bronkogramlarının olmaması ve beyaz akciğer görünümü ile karakterizedir, kalp sınırları izlenemez, buzlu cam görünümü olarak ifade edilir.

Tablo 3. RDS'nin komplikasyonları³⁵

Erken dönem komplikasyonlar

Sepsis
Böbrek yetmezliği
Kalp yetmezliği
Hava kaçağı sendromları
Periventriküler lökomalazi
Pulmoner kanama
Patent duktus arteriyozus
Elektrolit bozuklukları
İntraventriküler kanama

Geç dönem komplikasyonlar

Reaktif hava yolu hastalığı
Nörogelişimsel bozukluk
Büyüme geriliği
Beslenme güçlükleri
Prematüre retinopatisi
Kronik akciğer hastalığı

2.3.4.4. Respiratuar Distres Sendromu Tedavisi

RDS'ye yönelik tedavi; prenatal, perinatal ve postnatal dönemde değişiklik göstermektedir.³⁶

2.3.4.4.1. Prenatal Dönemde Tedavi

Prenatal dönemde asıl amaç, RDS gelişim riskini azaltmak için gebelik süresinin uzatılması ve akciğer matürasyonunun hızlandırılmasıdır. Yani bu dönemde asıl amaç profilaksidir. RDS'yi tedavi etmenin en iyi yolu başlamadan önlemektir. Bu amaçla bazı risk analizleri yapılarak doğum öncesi dönemde pulmoner matürasyonu hızlandırmak etkili yöntemdir.

RDS'de asıl patoloji surfaktan sentezi ile alakalı olduğu için bu dönemde de amaç surfaktan sentezini arttıracak hormon tedavisi verilmesidir. İlk kez 1972'de yapılmış bir çalışmada anneye glukokortikoid tedavisi verilmesinin, RDS insidansını azalttığı gösterilmiştir.³⁷ Daha sonra da bu çalışmayı destekleyecek çok sayıda makale yayınlanmıştır. Son 20 yılda yapılan çalışmalar, surfaktan tedavisi ile antenatal steroid tedavisinin beraber sinerjik etkisinin olduğu belirlenmiştir.^{38,39}

Antenatal steroid kullanımı ile RDS riskinin azalmasına ek olarak neonatal mortalite, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) gelişme risklerinde ve mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma olur.

2.3.4.4.2. Perinatal Dönemde Tedavi

Amaç perinatal stres ve asfiksiyi önleyerek uygun bir canlandırma sağlamaktır. Bu nedenle doğum odasında, uygun oksijen desteği verilmesi, hipotermi, asidoz ve hipotansiyonun önlenmesi primer hedeflerdir.³⁶

2.3.4.4.3. Postnatal Dönemde Tedavi

Bu dönemdeki tedaviler; surfaktan tedavisi, genel destek tedavisi ve solunum desteği olarak özetlenebilir.

a. Genel Destek Tedavisi

Hastalara uygun beslenme sağlanmalı, hipotansiyon, hipotermi ve asidoz önlenmelidir. Nabız ve kan basıncının sürekli takip edilmesi önemlidir. Hastalara aralıklı kan gazı, glikoz, hematokrit ve elektrolit düzeyi tetkikleri yapılmalıdır. Çoğu çalışma bu dönemde profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotik verilmesini önermektedir. Enteral beslenmenin en kısa sürede az volümler verilerek ve daha sonra artırılarak başlanması önerilmektedir. Bu dönemdeki en önemli tedavilerden biri surfaktan tedavisidir.²⁷

b. Surfactan Tedavisi

Surfactan tedavisinin respiratuar distres sendromu olan prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir. Surfactan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, ekzojen surfaktan verilmesinin hastalığın şiddetini, mortalite, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditeleri ve hava-kaçığı riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁰

Ülkemizde 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır (Tablo 4). RDS'li bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan doğal surfaktanların tercih edilmesi önerilmektedir. Organik surfaktan preparatlarında sentetik preparatlarda olmayan surfaktan-protein-B ve surfaktan protein-C vardır.⁴¹

Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna veya 100 mg/kg beraktanta göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin doza mı yoksa farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı bağlı olduğu henüz netleşmemiştir.

Tablo 4. Ülkemizdeki surfaktan preparatları ve özellikleri⁴²

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	1.25-2.5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar. İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hava kaçağı riskini azaltır. RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde tedavinin mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir.⁴³ 1998-2000 yılları arasında Kuzey Amerika’da 47.000 infantla yapılan çalışmada; hastaların %27’sine doğum odasında, %44’üne ilk 30 dakikada, %79’unda ilk 6 saatte surfaktan tedavisi uygulanmış, 30 haftanın altındaki prematüre bebeklerde profilaktik surfaktan kullanımının faydalı olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada da erken surfaktan uygulamasının geç surfaktan uygulamasına göre daha faydalı olduğu gözlenmiştir.⁴⁴

Surfaktan tedavisinin yenidoğan entübasyonu ve mekanik ventilasyon konusunda deneyimli bir ekip tarafından uygulanması gerekmektedir. Prematürelerin birçoğu surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden, daha sonrasında CPAP veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile solunum desteği

verilebileceğinden surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılabilir.⁴² Surfaktan ihtiyacı olan bebeklere ilacın endotrakeal entübasyon ile verilmesi gerekliliği non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması düşünülen bebeklerde çelişki oluşturmuştur. Bu nedenle, yaklaşık üç dekad önce, INSURE yönteminin kullanımı gündeme gelmiştir.⁴⁵

c. Kafein Tedavisi

Santral sinir sistemi (SSS) stimulanı olan kafein ve aminofilin uzun zamandır prematürite apnesinin tedavisinde ve weaningi hızlandırmak için kullanılmaktadır. Kafeinin, respiratuar distres sendromu olan preterm bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için kullanılması önerilmektedir. Ayrıca invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan, nazal CPAP ile takip edilen 1250 gramdan az bebeklerin hepsinde başlanması önerilmektedir.⁴⁶

2.4. Yenidoğanda Mekanik Ventilasyon Tedavisi

Oksijenizasyon ve ventilasyonda yetersizlik olduğu durumlarında, bu duruma neden olan patolojiler ortadan kalkıncaya kadar, akciğerlerin kollabe olmasını engellemek, ventile olmasını sağlamak, oksijenizasyonu sağlamak için solunum işinin bir cihaz yardımı ile sürdürülmesine mekanik ventilasyon denilmektedir. Mekanik ventilasyonun asıl amacı asid baz dengesi ile oksijen ve karbondioksit değişimindeki homeostazın düzenlenmesi ve korunmasıdır.

Mekanik ventilasyon uygulamaları yenidoğanın ihtiyacına göre invaziv ve noninvaziv verilebilmektedir. İnvaziv Mekanik Ventilasyonda (IMV) endotrakeal entübasyon veya trakeostomi tüpü uygulanarak akciğerler ventile edilmektedir.⁴⁷ Noninvaziv Mekanik Ventilasyonda (NIMV) ise hastaya endotrakeal tüp takılmadan nazal kanül ile yüzü kaplayan bir maske veya nazoferangeal tüp yardımıyla daha önceden belirlenmiş oranda basınçlı ventilasyon desteği verilmektedir. Hasta mekanik ventilasyon ihtiyacı yönünden değerlendirilirken olası komplikasyonları azaltmak için öncelikli olarak NIMV uygulanması tercih edilmektedir.⁴⁸

Tablo 5. Mekanik ventilasyonun amaçları⁴⁹

Klinik Amaçlar

Atelektaziden korumak veya düzeltmek

Göğüs duvarını stabilize etmek
Solunum sıkıntısını rahatlatmak
Solunum kaslarının yorgunluğunu gidermek
Sedasyona ve/veya nöromusküler blokaja izin vermek
Hipoksemiye düzeltmek
Sistemik veya kalbin oksijen tüketimini azaltmak
Akut solunumsal asidozu tedavi etmek

Fizyolojik Amaçlar

Alveoler ventilasyon düzeyinde pulmoner gaz değişimini ve arteriyel oksijenizasyonu desteklemek
Solunum kaslarının işini yaparak metabolik ihtiyacı azaltmak
Ventilatöre bağlı akciğer hasarını azaltmak

Mekanik ventilasyon sırasında dört temel solunum şekli vardır. Bu terimler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Mekanik ventilasyonda temel solunum şekilleri⁵⁰

Solunum Şekli	İnspiryum Başlangıcı	İnspiryum Sonlandırılması	Hız
Zorunlu	Makine	Makine	Makine
Yardımlı	Hasta	Makine	Makine
Destekli	Hasta	Makine	Hasta
Spontan	Hasta	Hasta	Hasta

2.4.1. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları

Endotrakeal entübasyon tüpü veya trakeostomi kanülü kullanılmadan nazal, nazo-oral veya tüm yüzü kaplayan yüz maskeleri kullanılarak basınçlı ventilasyonun uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Burun kanatlarının solunuma katılması, interkostal çekilmeler ve dakikada 50’nin üzerinde solunum sayısı varlığında, abdominal solunum gibi solunum yetmezliği bulgularının olduğu bebeklerde, kan gazında respiratuar hiperkapnik asidozun olduğu durumlarda non-invaziv mekanik ventilasyon kullanılabilir. Ancak hastanın kan gazında bozulma olması, solunum paterni ve hemodinaminin bozulmaya başlaması gibi durumlarda gecikilmeden invaziv mekanik ventilasyona geçilmelidir.⁵¹

Non invaziv ventilasyonun klinik etkinliğini gösteren bazı parametreler:

- Çekilmelerde azalma
- Yardımcı solunum kas kullanımında azalma
- Kan gazlarında düzelme
- Solunum sayısında azalma
- Atektazik alanlarda gerileme
- Oksijenizasyonda düzelmedir.

2.4.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması

Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması bazı durumlarda yeterli olamamaktadır. Bebeklerde NIMV uygulamalarına rağmen belirgin çekilmelerin olması, apne sıklığının artması, kan gazlarında bozulma olması, hemodinaminin bozulmaya başlaması gibi durumlarda gecikilmeden invaziv mekanik ventilasyona geçilmelidir.⁵² İnvaziv mekanik ventilasyonda yenidoğan, entübasyon tüpüyle oral veya nazal yoldan entübe edilmektedir. Entübasyonun oral yolla yapılması prematüre bebeklerde nazal pasajın dar olması nedeniyle daha avantajlıdır. Acil durumlarda uygulanmasının daha kolay olması da diğer bir avantajıdır. Nazotrakeal entübasyon, oral anatomisinin oral entübasyona uygun olmadığı durumlarda uygulanılabilmektedir.⁵³

2.4.3. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Modları

a. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP)

Bu modda amaç spontan solunumu olan bir hastanın solunum yollarına hem inspiriyum hem de ekspiriyum sırasında pozitif basınç uygulanması ile solunum işini kolaylaştırmaktır. Solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca apnesi olan veya havayolu açıklığı tam olarak sağlanamayan bebeklerde de yararlı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu modun kullanımı sırasında; basınç, akım ve bebeğe verilmesi gereken oksijen miktarı dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. CPAP tedavisinde hava yoluna 5-8 cmH₂O arasında basınç verilmesi önerilmektedir. Ortak görüş 5 cmH₂O değerindeki bir basınçla başlanması, daha sonra bebeğin oksijen ihtiyacı ve solunum işinin klinik yönden değerlendirilerek basınç değerine karar verilmesidir.⁵⁴ Yenidoğana direkt CPAP uygulanacaksa FiO₂ %40-50 ile başlanabilir, daha sonra FiO₂ düzeyi yenidoğanın saturasyonu minimum %92 civarında sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.⁵⁵ Yüksek FiO₂ düzeyinin toksisitesi açısından yayınlanmış çok sayıda çalışma yayımlanmıştır.^{56,57} Bu nedenle FiO₂ düzeyinin çok yüksek olmamasına dikkat etmek gerekmektedir.

Tablo 7. nCPAP'ın bazı endikasyonları ve kontrendikasyonları^{58,59}

<u>Endikasyonlar</u>	<u>Kontraendikasyonlar</u>
Respiratuar distres sendrom	Spontan solunumu olmayan bebekler
Bronkopulmoner displazi	Kardiyopulmoner arrest
Prematüre apnesi (AOP)	Ciddi üst hava yolu ödemi veya yanığı
Aspirasyon sendromları	Yüksek aspirasyon riski yaratan trakea-özofageal

	fistül gibi durumlar
Doğum salonunda FRC oluşturulması amaçlı	Aktif üst GIS kanamaları
Ekstübasyon sonrası weaning kolaylaştırmak için	Göğüs tüpü yerleştirilmemiş pnömotoraks
Pulmoner ödem/kanama durumunda solunum desteği için	Giderek kötüleşen vazopressör desteği gerektiren hemodinamik instabilite

b. Nazal-IPPV ve Nazal-SIMV

Pozitif hava yolu basıncı oluşturarak solunum desteği sağlayan diğer modlar olan NIPPV ve nazal SIMV, nazal CPAP uygulanabilen tüm durumlarda kullanılabilir. Özellikle ekstübasyon sonrası kullanımının CPAP'dan daha faydalı olduğu belirtilmektedir.⁶⁰ NIPPV tüm ventilatörlerle uygulanabilen bir tedavi iken nazal-SIMV için bazen ventilatörlere özel sensör veya tetikleyicilerin eklenmesi gerekebilir.⁶¹ Nazal-SIMV hasta ile senkronize şekilde çalışan bir moddur.

2.4.4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Modları⁶²

a. IMV (Intermittent Mandatory Ventilation): Tetiklemez bir mekanik ventilasyon yöntemidir, bebeğin kendi solunumu solunum aygıtı tarafından algılanmaz. Gaz değişimi, yenidoğanın ventilatörle rastlantısal eşzamanlı ya da eşzamanlı olmayan solumasına ve çakışmasına bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir, bu da akciğerlerde gaz hapsi ve hava kaçakları olasılığını artırabilir. Kan basıncı ve beyin kan akımında dalgalanmalar olduğu için intraventriküler kanama olasılığının arttığı bildirilmiştir.

b. ACV (Assist Control Ventilation): Asist kontrollü modda hasta solunumu başlatabilir. Her inspiryum başında önceden ayarlanmış volüm veya basınç verilir. Bebek solunumu tetikleyemezse ventilatör solunumu başlatır ve ayarlanan solunum sayısı kadar solunumu hastaya verir. Trigger hassasiyeti uygun ayarlanmaz ise solunum işi çok artabilir veya takipne gelişerek solunum kötüleşebilir.

c. SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation): Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyonun temel özellikleri IMV ile aynıdır. Bebeğin spontan solunumuna izin verir. Spontan soluyan bebeğe, kullanıcı tarafından belli aralıklarla önceden ayarlanan volüm veya basınç verilir. Belirlenen zaman aralığında bebek hiç soluk almazsa, ventilatör tetiklenmediği halde back-up olarak kendiliğinden bir soluk verir. Hasta solunum eforu yaparsa ventilatör tarafından algılanır ve senkronize şekilde uygun basınç veya volüm hedefine ulaşmak için ekstra soluk uygulanır.

d. PSV (Pressure Support Ventilation): Bütün solunumların bebek tarafından tetiklendiği ventilasyon yöntemidir. Bebeğin inspiryum eforuna ayarlanmış sabit basınç uygulanır. Ölü boşluk/idal volüm oranı normalde 0.3'tür ve yaşam boyu sabittir. Fakat bebeklerde idal volümlerin çok az olması, ölü boşluktaki küçük değişikliklerde bile erişkinlerden farklı olarak ciddi sorunlara neden olabilir. Trakeal tüp ve devrelerin oluşturduğu ölü boşluk, direnç ve buna bağlı olan gelişen solunum işini azaltmak için basınç kullanılır. Çocuk yoğun bakımlarında genelde en çok seçilen SIMV-PS modudur. SIMV tek başına veya basınç destekle (PS) beraber kullanılmaktadır.⁶³

Tablo 8. Hacim kontrollü ve basınç kontrollü modların karşılaştırılması⁶⁴

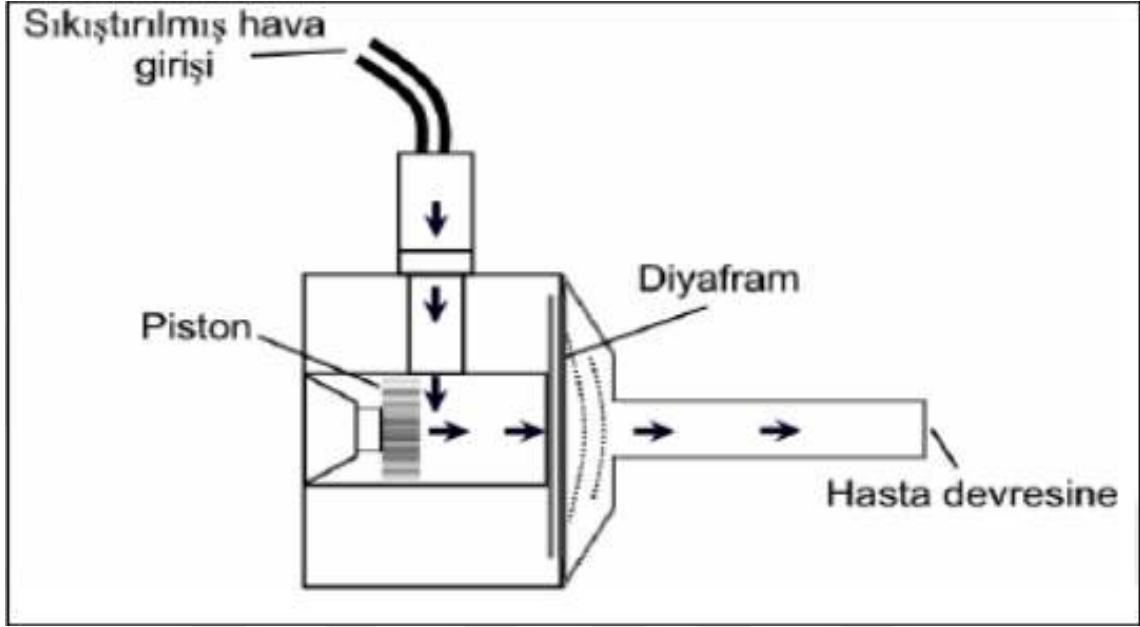
	Hacim kontrollü	Basınç kontrollü
Avantajları	✓ Kompliyans düzeldikçe PIP değerinde kendiliğinden azalma olur. ✓ Tidal volüm (TV) arttıkça, dakika hacminde artış olur. ✓ Akciğer kompliyansından bağımsız olarak sabit idal volüm sağlar.	✓ Soluk alma sırasında uygulanan PIP nedeniyle gaz dağılımı iyileşir ✓ Başlangıçtaki yüksek gaz akımı nedeni ile solunum işi azalır. ✓ Hava yoluna uygulanan basınç sınırlandırılarak hasar olasılığı azaltılır.
Dezavantajları	○ Sabit inspirasyon akımına bağlı olarak bebek ve ventilatör arasındaki eş güdümlü bozulma olur. ○ Devreden fazla hava kaçığı olursa başarı sağlanamaz. ○ Hava yolu basıncındaki artışa bağlı, hasar olasılığı da artmıştır	○ Kompliyans düzelince aşırı havalanma, kompliyans kötüleşince yetersiz havalanma olur. ○ PIP ve PEEP değişiklikleri ile TV değişimi paralellik göstermeyebilir. ○ Değişken TV nedeniyle akciğerde hasar meydana gelebilir.

2.4.5. Yüksek Frekanslı Titreşimli Ventilasyon (HFOV)

Yüksek hızda titreşimli ventilasyon, küçük idal hacimler ve yüksek solunum hızları kullanılarak uygulanan yapay bir solutma yöntemidir. HFOV uygulaması ile alveollerde daha düşük basınç oluşturulması, böylece aşırı basınç ve hacim uygulamalarına bağlı akciğer hasarı gelişme olasılığının azaltılması hedeflenmiştir. İlk olarak 1980'lerin başlarında kullanılmaya başlanan HFOV, çocuklar için kullanımı 1993 yılında FDA tarafından onaylandıktan sonra tüm dünyada kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde bazı merkezlerce RDS tedavisinde ilk tercih edilen mekanik ventilasyondur.

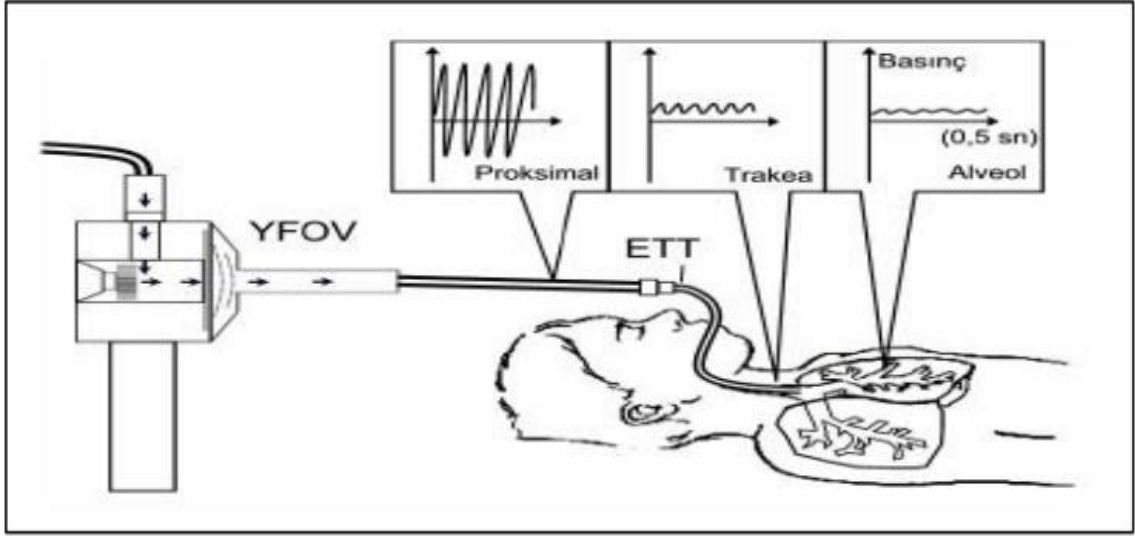
Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon cihazlarında, bias akımı denilen devamlı taze gaz kaynağından gelen gaz, osilasyonu sağlayacak olan piston sistemine iletilmekte ve kompliyansı düşük bir devre ile endotrakeal tüp üzerinden hasta ventile

edilmektedir.⁶⁵ Yüksek frekans oluşturan cihazlar marka ve modele göre değişkenlik göstermekle beraber dakikada 60 soluktan 3000 soluğa kadar verebilen cihazlar mevcuttur.



Şekil 5. Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon cihazının şeması

HFOV pistonunun veya diyaframın ileri-geri hareketi ile sadece inspiryum değil, ekspiryum da aktif bir işlemdir. Aktif ekspirasyon, HFOV'e özgü bir durumdur. Devamlı hava akımı sayesinde CO₂ atılır ve alveol düzeyinde istenen havayolu basıncı oluşturulur.^{66,67} Akciğerlerdeki yeterli CO₂ ve O₂ değişimini dakika/ventilasyon belirlemektedir. Dakika ventilasyonu ise solunum sayısı ve tidal volümle doğru orantılıdır. HFOV'da tidal volüm anatomik ölü boşluktan bile az olabilmektedir. Bu durum dakika ventilasyonu azaltıyor gibi görünse de, HFOV'da gaz değişimini sağlayan asıl olay artmış türbülant akım ve buna bağlı dağılımının ve difüzyonun artış göstermesidir.⁶⁸



Şekil 6. Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon cihazında basınç iletimi

HFOV'un konvansiyonel ventilasyona göre bazı avantajları ve dezavantajları vardır. Özellikle RDS' de kullanımı açısından literatürde fikir birliği yoktur. HFOV'dan konvansiyonel ventilasyona geçilebileceği gibi, doğrudan ekstübasyon da düşünülebilir. Özellikle doğrudan ekstübasyon isteniyorsa permisif hiperkapni oluşturularak bebeğin spontan solunumunun uyarılmasını sağlamak gerektiği önerilmektedir.

Sonuç olarak hastaların mekanik ventilasyon modu seçiminde çok fazla faktör dikkate alınmalıdır. Olgu bazlı düşünerek bir ventilasyon tipi seçilmesi, fayda görülmediği takdirde ventilasyon yönteminin değiştirilmesi en doğrusudur.

2.5. Yenidoğan Bebeklerde Ağrı ve Stress

2.5.1. Yenidoğanda Ağrı

Ağrı, insanların ve hayvanların optimal iyilik durumu olan genel sağlığını doğrudan etkileyip değiştiren ve bozan, tedavi edilmediğinde ise bütün yaşamını tehdit/riske eden uyarıma verilen isimdir. Bütün canlılarda var olma nedeni bedenin kendini koruması olsa da, sürekli olan ve tedavi edilmeyen ağrılar davranışsal strese ve fizyolojik değişikliklere neden olabilirler.⁶⁹

Yenidoğanların intrauterin 24. haftadan sonra ağrıyı hissetmeye başladığı belirtilmektedir. Prematüre bebeklerde nöron miyelinizasyonu gelişimi az olduğundan ağrı iletimi daha yavaş olduğu öne sürülmektedir. Yenidoğanlarda uygulanan çok sayıda ağrılı girişimsel uygulamalara ek olarak prematürelere hızlı beyin gelişimi ve fizyolojik

duyarlılığın olduğu dönemde tekrarlayan ağrılı işlemler de uygulanmaktadır. Ağrı, bebekleri kısa ve uzun vadede kötü etkileyebileceğinden ağrı ve stres takibi, yönetimi çok önemlidir.⁷⁰ Bebeklerde ağrı derecesi belirlenerek azaltılmaz ise ileriki yaşamlarında nörolojik ve davranışsal sorunlar gelişebilmektedir.⁷¹

2.5.1.1. Prematüre Bebeklerde Ağrı Belirtileri

Yenidoğanların ağrıya sözel bir yanıtlarının olmamasından dolayı var olan ağrının değerlendirilmesi ve yönetilmesi zor olmaktadır. Bazı durumlarda prematürelerde ağlama refleksinin de zayıf olmasından dolayı ağrı ve hastalık yönetimi term dönem bebeklerden daha zordur. Bu nedenle yenidoğanlarda ve özellikle prematürelerde ağrının uygun ağrı skalaları ile değerlendirilmesi ve anlaşılması gerekmektedir.

Ağrısı olan prematüre bebeklerin nabız, solunum hızı ve kan basıncında artış olması, kan gazlarında bozulmalar, deri rengi ve pupil boyutlarında değişiklikler en sık görülen fizyolojik değişikliklerdir.⁷² (Tablo 9). Ağrı nedenli en büyük komplikasyonlardan birinin intraventriküler kanama olabileceği, çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.⁷³

Tablo 9. Prematürelerde ağrı belirtileri

Fizyolojik değişiklikler		Davranışsal değişiklikler	
Artanlar:	Kalp hızı Kan basıncı Oksijen tüketimi İntrakranial basınç Solunum hızı ve karbondioksit Kas gerginliği	Vokalizasyonlar:	Ağlama İnleme
Azalanlar	Solunum derinliği ve oksijenizasyon	Yüz ifadeleri:	Kaş ve alın kırıştırma Gözleri sıkma Yüz buruşturma
Metabolik Değişiklikler		Vücut hareketleri:	
Artanlar	Büyüme hormonu Antidiüretik hormon Plazma renin aktivitesi Kortizol düzeyleri Aldosteron ve glukagon salınımı Katekolamin		Kol ve bacakta çekilmeler Kuvvetli darbeler Çırpınma Genel vücut hareketi
Azalanlar	İnsülin salınımı	Tonüste değişimler:	Tonüste artma / gerilme / yumruk sıkma Tonüste azalma / gevşeme Dokunmaya zıt tepkiler

2.5.1.2. Yenidoğanlarda Ağrı Değerlendirme Araçları

Yenidoğan bebeklerde ağrı derecelendirmesi için çok sayıda ölçek yayınlanmıştır. Bu konudaki çoğu ölçek, temel olarak ağlama, yüz buruşturma gibi davranışsal değişikliklerle, solunum sayısında artış, taşikardi gibi fizyolojik değişikliklerin bir arada değerlendirilme yöntemiyle hazırlanmıştır.⁷⁴⁻⁷⁶

50 civarı ölçek tanımlanmış olsa da yenidoğan yoğun bakımların (YDYB) birçoğunda yalnızca birkaçı kullanılmaktadır.⁷² YDYB’larda en çok kullanılan ölçekler; Yenidoğan Bebek Ağrı Profili (NIPS), Prematüre Bebek Ağrı Profili ve CRIES olduğu belirtilmektedir.

a. Yenidoğan Bebek Ağrı Ölçeği (Neonatal Infant Pain Scale- NIPS)⁷⁷

Lawrence ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilmiş, 1999 yılında ise Akdovan tarafından Türkçe ‘ye uyarlanmıştır. Adından da anlaşıldığı gibi yenidoğanlar için ağrı derecelendirmesi amaçlı geliştirilmiş bir skaladır.⁷⁷

Tablo 10. NIPS ölçeği

Kategoriler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Yüz ifadesi	Sakin yüz, doğal ifade	Gergin yüz kasları, kırışık alın ve çene	
Ağlama	Sessiz, ağlamıyor	Hafif inilti, aralıklı ağlama	Çığlık, feryat, yüksek sesli sürekli ağlama
Solunum şekli	Her zamanki alışılmış solunum	Değişken, düzensiz, her zamankinden hızlı solunum, iç çekme	
Kollar	Kas rijiditesi yok, sıklıkla gelişigüzel hareketler	Gergin, düz kollar, sert ve/veya hızlı ekstansiyon, fleksiyon	
Bacaklar	Kas rijiditesi yok, sıklıkla gelişigüzel hareketler	Gergin, düz kollar, sert ve/veya hızlı ekstansiyon, fleksiyon	
Uyanıklık hali	Sessiz, huzurlu, uyuyor ya da sakin	Canlı, huzursuz ve sakinleştirilemeyen	

b. CRIES Ölçeği

Yenidoğanlarda ağrı değerlendirilmesinde sık kullanılan diğer ölçek de CRIES ölçeğidir. 1995 yılında Krechel ve Bildne tarafından geliştirilen ölçek genelde gestasyonel yaşı 32 haftadan daha büyük bebeklerde fizyolojik ağrı yanıtlarını ölçmek için kullanılmaktadır.⁷⁷ 32 hafta altı prematürelerde kullanımı ise tartışmalıdır.

Tablo 11. CRIES ölçeği

Kategoriler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Görünüş	İyi	Yüz buruşturma mevcut	Yüz buruşturma ve inleme mevcut
Uykusuzluk	Yok	Sık uyanır	Sürekli uyanık
Ağlama	Yok	Yüksek tiz sesle	Durdurulamıyor
Oksijen gereksinimi (FİO ₂ ihtiyacı)	Yok	%30'dan az	%30'dan fazla
Yaşam bulgularında artış olması	%10 olması	artış %11-20 artış olması	%21'den fazla artış olması

2.5.1.3. Yenidoğanda Ağrı Yönetimi

Prematüre bebeklerde ağrıyı yönetimi için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri mevcuttur. Çok sayıda çalışma bu iki tedavinin bir arada verilmesi gerektiğini önermektedir.⁵

2.5.1.3.1. Farmakolojik Uygulamalar

Ağrı tedavisi için farmakolojik uygulamalar genellikle analjeziyi sağlamak için uygulanır ve uygulamada opioid, nonopioid; lokal, topikal anestezi ilaçlar kullanılmaktadır.⁷⁸ Prematüre bebeklerde anestezi uygulamasının yaşa göre yapılması önerilmektedir. Mekanik ventilasyon tedavisi alan prematürelere, sedasyon ve analjezi amacıyla farmakolojik ilaçlar kullanılması önerilmektedir.⁷⁹

2.5.1.3.2. Farmakolojik Olmayan Uygulamalar

Farmakolojik tedavilerin yanı sıra non-farmakolojik tedaviler de prematürelere ağrı yönetimi için çok önemlidir. Amaç prematürelere ağrıyı önlemek, psikolojik destek sağlamak ve bebeklerin ağrıyla başa çıkma mekanizmalarını geliştirmektir. Bu tedavilerin uygulanmasında en önemli görev yoğun bakım hemşirelerine düşmektedir.⁸⁰

Yenidoğanlarda ağrı için non-farmakolojik uygulamalar başlıca şunlardır:⁸¹⁻⁸³

- Anne sütü verilmesi
- Kanguru bakımı
- Cenin pozisyonu verilmesi
- Kundaklama
- Sıcak ve soğuk uygulama
- Sükroz verilmesi

- Emzik verilmesi
- Masaj yapılması
- Sakinleştirici müzikler
- Amniyotik sıvı verilmesi
- Işık ve gürültünün engellenmesidir.

a. Ağrı Yönetiminde Cerrahi Yöntemler

Ağrı yönetiminde diğer yöntemlere cevap alınamadığı durumlarda son çare olarak uygulanmaktadır. Uzun süreli ağrı, yenidoğanda fizyolojik ve davranışsal olarak kısa ve uzun vadede çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu nedenle ağrı yönetiminde, bazen cerrahi tedavi de uygulanmaktadır (84).

2.5.2. Yenidoğanlarda Stres

Yenidoğan yoğun bakım ortamı ve bebeğe uygulanan girişimlerden dolayı ağrı, yenidoğan için güçlü bir stres ve travma kaynağıdır. Nöron çoğalmasının ve henüz nöronal yolların gelişiminin devam ettiği yenidoğan döneminde, stresin beyin gelişiminde olumsuz sonuçlara yol açabildiği belirtilmektedir.⁸⁵

Yukarıda da bahsedildiği üzere yoğun bakımlarda yatan yenidoğanlarda ağrıyı değerlendirmek için kırkın üzerinde ölçek vardır. Ancak prematüre bir bebekte, stres değerlendirmesi yapabilen ölçeklerin sayısı sınırlıdır.

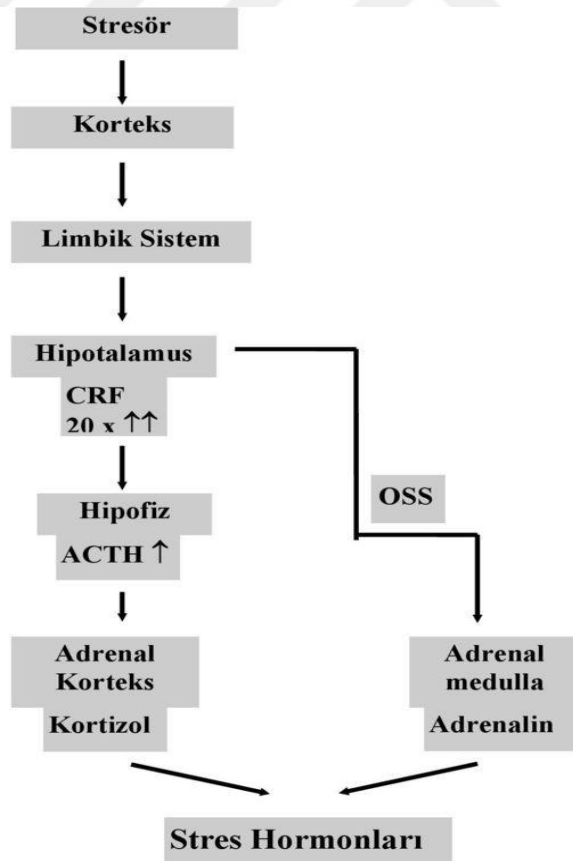
Prematürelerde yoğun bakım ortamı ile anne karnındaki ortam arasındaki doğal farktan kaynaklanan olumsuzlukları gidermek için “gelişimsel bakım kavramı” oluşturulmuştur. Gelişimsel bakım, 1982 yılında Als tarafından geliştirilen “Bebek Gelişiminin Sinaktif Teorisine” dayanmaktadır. Sinaktif teorinin amacı, prematüre bebeklerin davranışını anlamak için bir yol belirlemektir.⁸⁶ Sinaktif teori; birbiriyle ve içinde bulunduğu çevresel uyaranlarla etkileşim halinde olan yenidoğanın, otonomik/fizyolojik, motor, durum düzenleme, dikkat etkileşim ve kendi kendini düzenleme sistemlerini içeren 5 alt sistemden oluşur.⁸⁷

Prematürelerde ağrıya bağlı olan fizyolojik ve davranışsal değişikliklerin (Tablo 9) hemen hemen hepsi strese bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu nedenle bu semptom ve bulguların görüldüğü bebeklerin, ağrının yanı sıra stres açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Stres yanıtı, santral sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından başlatılmaktadır. Stres sırasında vücutta kortizol, endorfin, katekolamin, büyüme hormonu, prolaktin, testosteron gibi birçok hormon yanıtı oluşmaktadır.⁸⁸ Stres ile ilgili biyomarker belirlenmesi için yapılan çoğu çalışmada hormon analizleri olarak; kortizol salınımı ile ilgili olan hipotalamohipofizer aks (HPA) ve katekolamin salgılanması ile ilgili olan sempatik adrenomeduller sistem üzerine yoğunlaşmıştır.⁸⁹

Prematürelerde stresin belirlenmesinde, “Yenidoğan Davranış Değerlendirme Ölçeği” ya da diğer adıyla “Brazelton Yenidoğan Değerlendirme Ölçeği” gibi ölçekler kullanılabilir. Bunun yanı sıra tükürük kortizol düzeyinin ölçümünün stresin belirlenmesi için en iyi non-invaziv yöntemlerden biri olduğu belirtilmektedir.⁹⁰

Stresin takibinde kullanılacak diğer yöntemler; kalp atım hızı ölçümü, tansiyon ölçümü, solunum sayısı ölçümüdür. Strese ile aktive olan sempatik sinir sistemi nabız, tansiyon ve solunum sayısını artırmaktadır.



Şekil 7. Stres hormonlarının salgı mekanizmaları⁹¹

2.5.2.1. Streste Artan Hormonlar

1. Stres durumunda önce hipotalamusta kortikotropinreleasing hormon (CRF) artar. CRF artınca hipofizden ACTH, 3-endorfin ve 8-lipotropin artar. Artan ACTH etkisiyle böbrek üstü bezinden kortizol salınımı artar. Bu hormonlar stres durumunda 2-5 kat artar. Sonuç olarak kanda kortizol ve ACTH düzeyleri çok yükselmektedir. Normalde ACTH salgılanması sirkadiyen bir ritimdedir. Uyanmadan önce (sabah 05:00 ve 07:00 arası) en yüksek ve uykudan hemen önce veya uykunun ilk saatlerinde (gece 23:00- sabah 03:00 arası) en düşük değerlere ulaşır. Bu ritm suprakiazmatik çekirdekten salgılanan CRH tarafından düzenlenir. ACTH'ın bu ritmi körlük, sürekli ışığa yahut karanlığa maruz kalma ve bilinç kaybı durumlarında bozulur.

2. Adrenalin ve noradrenalin düzeylerinde artış olur. HPA'nın aktive olması adrenal bezden bu hormonların salınımını artırır. Noradrenalin ayrıca beyinde de artar. Noradrenalin dikkati ve odaklanmayı artırır ve ayrıca derideki kanın kaslara gitmesini sağlar. Bu hormonların artışı ile nabız sayısı, kaslara kan akımı ve kanda sodyum artar; bağırsak hareketi azalır; ciltteki küçük damarlar kasılır; akciğerlerde bronşlar genişler; davranışlarda hiperaktiflik görülür ve tüm bu değişiklikler tehlikeden kaçmayı sağlar.

3. AVP hormonu artar. CRH ve AVP birlikte hipotalamustan artarak salınır. AVP hipofizden ACTH salınımını artırır.

4. Büyüme hormonu (growth hormon) salgısı akut, ani streste 2-10 kat artar. Metabolik aktiviteyi artırır.

5. Prolaktin hormonu da stres durumunda artabilir. Vazopressin, histidin ve izolösün prolaktin salınımını artırır. Streste prolaktinin neden arttığı ve ne işe yaradığı tam bilinmemektedir.

6. Kanda yağ asitleri bağlayan protein (FABP4) artar ve insülin direncini tetikler.

2.5.2.2. Streste Azalan Hormonlar

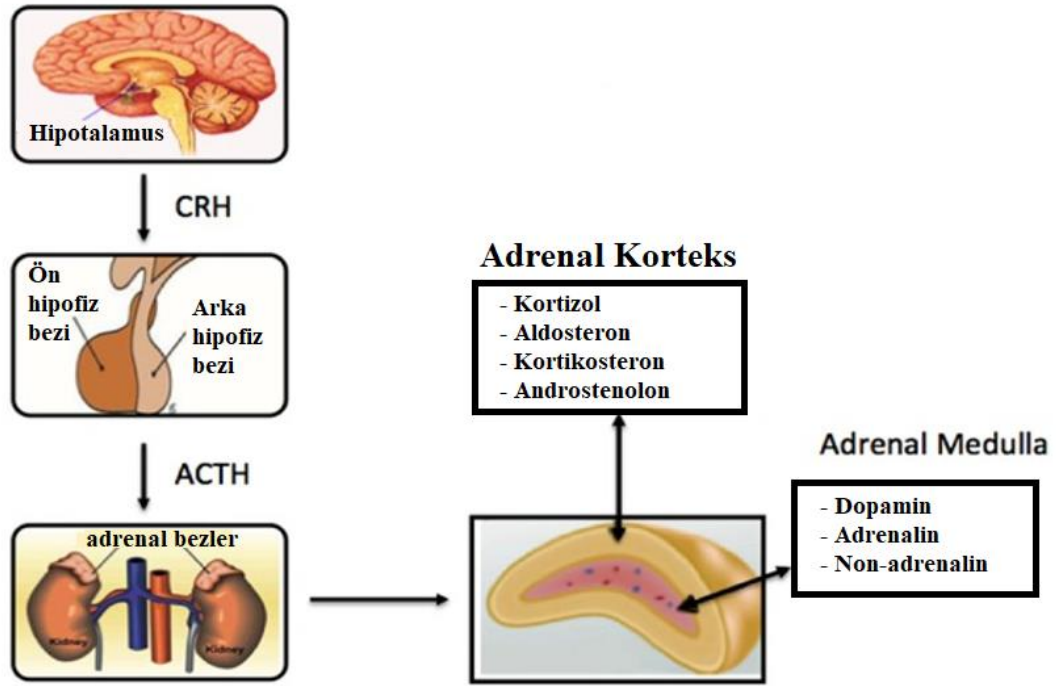
1) Adrenal bezden akut streste: DHEAS salgısı artar ancak kronik streste DHEAS salgısı azalır.

2) İnsülin hormonu akut streste azalır. Bu nedenle hiperglisemi görülebilir. Kronik streste ise insülin artar.

3) Seks hormonları streste azalmaktadır. Hipotalamustan salgılanan GnRH hormonu streste artan CRH baskısı nedeniyle azaldığından FSH ve LH hormonlarının

hipofizden salgısı azalır. Bu nedenle streste adetlerde düzensizlik ve amenore gelişir. Uzun süren stres üreme faaliyetini tamamen bozabilmektedir.

4) Tiroid hormonları (T3 ve T4) ise streste azalmaktadır. Streste kanda artan kortizol, hipofizden TSH salınımını azaltarak T3 ve T4 oluşumunda azalma yapar. Ancak özellikle T3'de azalma kronik stres durumunda ortaya çıkar. Bunun nedeni T4 hormonundan T3 oluşumun azalması bunun yerine rT3 oluşmasının artmasıdır.



Şekil 8. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA)

Kortizol Metabolizması

Kortizol; karbonhidrat, aminoasit metabolizması ile kan basıncının düzenlenmesinde, stres ve inflamatuvar cevabın oluşmasında rol oynar.

Kortizol insanlarda kanda dolaşan temel glukokortikoiddir ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın kontrolü altında salgılanır. Kortizolün salınımı yaklaşık olarak 15 mg/gün, yarı ömrü yaklaşık 60-120 dakikadır.⁹²

Plazmada üç değişik formda bulunur. Bunlar; serbest kortizol, proteine bağlı kortizol ve kortizol metabolitleridir. Serbest kortizol, proteine bağlı olmayan aktif

hormondur ve böylece direkt olarak dokulara etki edebilir. Serbest kortizol oranı %5’ ten azdır.

Tükürük kortizolü, plazma serbest kortizol düzeyini yansıtır ve tükürük miktarından bağımsızdır.^{19,29}

2.5.3. Tükürük Kortizol Düzeyi Ölçümünün Stresin Değerlendirilmesindeki Yeri

Prematürelerde, stres yanıtının değerlendirilmesinde stres ve davranış ölçeklerinin dışında biyokimyasal ölçümler de kullanılmaktadır. Prematüre bebeklerde kortizol düzeyi ölçümü, en yaygın kullanılan stres hormonu ölçümüdür.⁹³ Ayrıca bazı çalışmalar kortizolü, psikolojik stresin biyolojik belirteci olarak da tanımlamaktadırlar.⁶ Doğumdan sonraki ilk haftalardan itibaren tükürükte kortizol seviyelerinin ölçülebilir düzeyde olması ve tükürük kortizol ölçümünün invaziv olmayan metotlar ile yapılabilmesi nedeni ile prematürelerin ağrı ve stres durumlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmektedir.^{90,94}

2.5.3.1. Tükürük Örneği Alınma Zamanı

Tükürük örneği alınma zamanlarına ilişkin standart bir zaman dilimi bulunmamaktadır. Kortizol seviyeleri yaşamın 3-5. günleri arasında pik seviyelerine ulaşmaktadır. Sabah kortizol düzeyleri daha yüksek olduğu ve testin kolay uygulanabilir non-invaziv bir test olmasından dolayı, mümkünse testin günde iki kere alınması gerektiğini belirten çalışmalar da mevcuttur.⁹⁵

Tükürük örneklerinin alınmasında çeşitli ürünler kullanılmaktadır.⁹⁶⁻⁹⁹ Her klinik farklı malzemeler kullanmakla beraber örnek almak için kullanılan bazı ürünler;

- Sorbette Tükürük Toplama Aracı
- Filtre Kağıdı (Whatman Grade No.42 paper, 2.4cmx9cm)
- Salimetrics SalivaBio Infant’s Swab (SIS)
- Pamuk rulo/pamuk ip ve rutin enjektördür

Her ürünlerdeki malzemenin birbirine göre avantajı ve dezavantajı vardır. Örnekler hangi ürünle alınırsa alınsın analizler Eliza kitleriyle yapılmalıdır.¹⁰⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınan Olguların ve Grupların Seçimi

Prospektif olarak planlanan çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde Ocak 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında yürütüldü. Prematürite nedeni ile takip edilen, çeşitli nedenlerle solunum desteği alan 65 prematüre bebek çalışma grubunu ve oda havasında bulunan solunum desteği ihtiyacı olmayan 43 prematüre bebek ise kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma grubuna hepsi postnatal 4. gününde olan; invaziv solunum desteği alan 31 prematüre bebek ve non-invaziv solunum desteği alan 34 prematüre bebek; kontrol grubuna ise oda havasında takip edilen yine postnatal 4. gününde bulunan 43 prematüre bebek dahil edildi. Major konjenital malformasyonu, konjenital enfeksiyonu, konjenital kalp hastalığı bulunan, herhangi bir nedenle opere edilmiş, örnek alımından bir saat önce beslenmiş ya da ağırlı işlemlere (aspirasyon, venöz/topuk kanı alımı, kateterizasyon, entübasyon vb.) maruz kalmış olan; hidrokortizon, dexametazone, neomisin, flukonazol, ketokonazol, mikonazol tedavisi alan bebekler çalışmaya alınmadı. Ventilasyondaki bebekler örnek alındığında ise sedasyon veya analjezik bir ilaç verilmedi.

Çalışmaya başlanmadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 2020/101). Çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (BAP No: TTU-2020-13052).

Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin aileleri ayrıntılı bilgilendirilip yazılı onamları alındı ve tüm çalışma süresince insan üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

3.2. Çalışma Yöntemi

Tüm bebeklerin fizik muayeneleri yapıldı. Örnek alımından hemen önce nabız, vücut sıcaklığı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, sistolik-diastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Ayrıca aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

- Bebeklerin cinsiyeti

- Doğum tarihi
- Gebelik yaşı, doğum şekli, doğum kilosu
- Antenatal steroid tedavisi
- 1. Ve 5. dakika Apgar skoru
- RDS gelişimi ve surfaktan uygulanıp uygulanmadığı
- Ventilatör tedavisi ihtiyacı
- İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon modları
- Sepsis varlığı
- NIPS skoru
- Kafein tedavisi

Bebeklerin ağırlı değerlendirilmesinde, tükürük örneği alımından hemen önce bakılan NIPS kullanıldı (22).

Stres düzeyini belirlemek için tükürük kortizol düzeyi bakılması planlandı. Çalışma boyunca biası engellemek amacı ile çalışmaya alınan bebeklerden aynı sağlık personeli tarafından postnatal 4.günde, sabah 07.00-09.00 ve akşam 22.00-23.00 saatleri arasında tükürük örneği alındı. Tükürük örnekleri, steril tek kullanımlık 3 ml hacimli pastör pipetleri ile toplandı (LP Italiana, Via Carlo Reale , PA 20157 Milano). Bu örnekler ardından Salimetrics marka tükürük saklama tüplerine alındı (Salimetrics, LLC USA). Alınan örnekler önce -20 °C’de donduruldu ve laboratuvar analizine kadar -80 °C’de dik pozisyonda saklandı.

3.3. Laboratuvar Analizi

Tükürük kortizol düzeyi ölçümleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Ölçümlerin yapıldığı sabah tüm tükürük örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra usulüne uygun olarak çalışıldı. Enzim immunoassay metoduyla ölçüldü. DiaMetra (Diametra S.r.l, Via Pozzuolo 14, Spello İtalya) marka tükürük kortizolü ELISA kiti kullanıldı. “DiaMetra Cortisol Saliva Elisa kiti” yarışmalı immunoenzimatik kolorimetrik bir yöntemdir. Tükürük örneğindeki kortizol, mikropate kuyucuklarının tabanına sabitlenmiş olan kortizol antikoruna için kit içeriğindeki konjugat formundaki kortizolle yarışmaktadır.

Örnekler ilk olarak 4°C’de çözündürülerek soğutmalı santrifüjde 3000 rpm’de 15 dakika santrifüjlendi, ardından -20 °C’de 1 saat bekletildi ve 4°C’de çözündürülerek tekrar 3000 rpm’de 15 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası hemen çalışılacak örnekler 4°C’ye alındı, diğer örnekler ise -20°C’ye kaldırıldı. Tükürükten kortizol temini için santrifüjlenen örneklerin süpernatant kısımları kullanıldı. Ardından ortamda bulunan fazla konjugat yıkamalarla uzaklaştırıldı. Daha sonra konjugatta bulunan hidrojen peroksidaz enzimine özgü substrat ortama ilave edilerek kolorimetrik ölçüm için renklenme sağlandı. Bu enzimatik tepkimenin sonlandırılması için durdurma çözeltisi eklendiğinde mavi olan rengin sarıya dönmesi sonucu bu sarı rengin şiddeti 450 nm’de köre karşı mikropate okuyucu aracılığıyla okundu.

“DiaMetra Cortisol Saliva Elisa kiti” ile örnek içeriğindeki kortizol derişimlerinin hesaplanması için değışen derişimlerde kalibratörler kullanıldı ve tükürük kortizol değerleri “4 parameter logistic standard curve” aracılığıyla “ng/ml” olarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız Student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Spearman’s rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

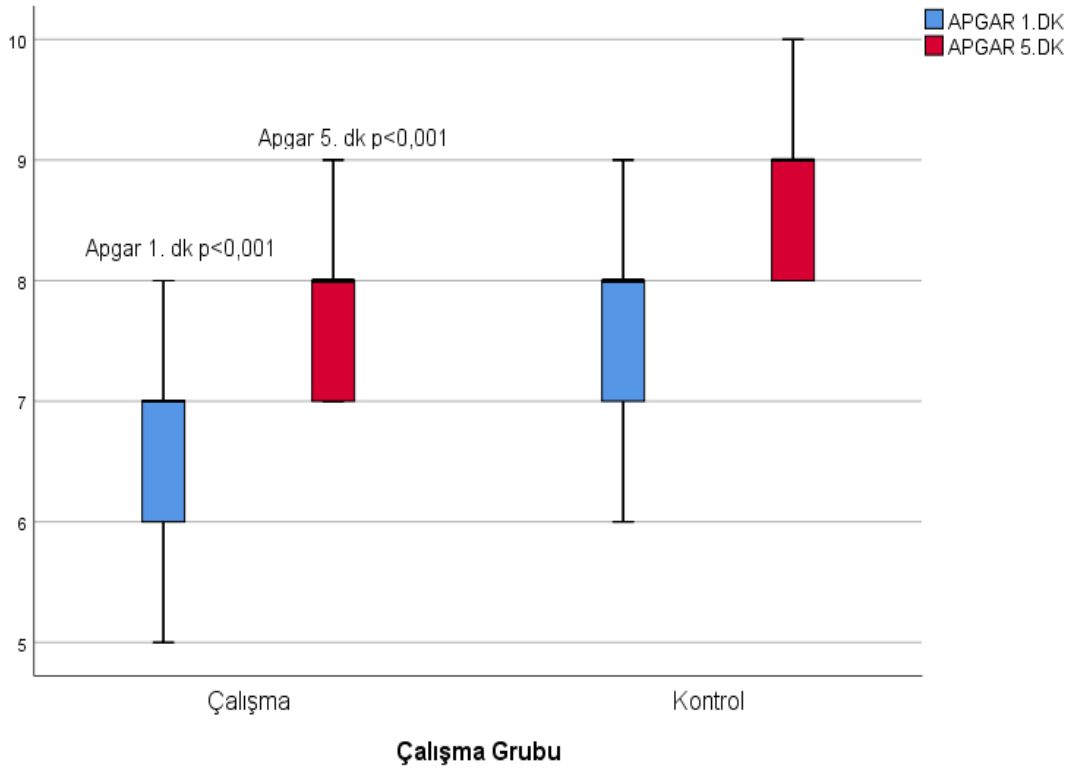
Çalışmaya 65'i çalışma, 43'ü kontrol grubu olmak üzere toplam 108 prematüre bebek dahil edildi. Çalışma grubunu, entübe edilmiş ya da nazal prop ile solunum desteği alan mekanik ventilatörde takip edilen prematüre bebekler oluştururken; kontrol grubunu ise yine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen ancak oda havasında soluyan prematüre bebekler oluşturdu.

Çalışma grubundaki bebeklerin 32'si kız, 33'ü erkek, kontrol grubundaki bebeklerin 23'ü kız, 20'si erkek idi. Doğum şekli çalışma grubunda 49 bebek sezaryen sektiyo, 16 bebek normal vajinal yol ile, kontrol grubunda ise 36 bebek sezaryen sektiyo, 7 bebek normal vajinal yol doğmuştu. Bebeklerin cinsiyet ve doğum şekli yönünden de çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,665$; $p=0,300$).

Bebeklerin ortalama doğum haftası çalışma grubunda $31,6 \pm 1,6$ (29-34) hafta; kontrol grubunda ise $32,2 \pm 1,2$ (30-34) hafta idi. Doğum ağırlığı çalışma grubundaki bebeklerde ortalama 1939 ± 543 (900-3000) gram, kontrol grubunda ise 1985 ± 285 (1400-2600) gram olduğu gözlemlendi. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlıkları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,105$; $p=0,616$). Kontrol grubundaki bebeklerin 16'sı (%37,2), çalışma grubundaki bebeklerin ise 19'u (% 29,2) antenatal steroid tedavisi aldığı saptandı ($p=0,386$).

Çalışma grubunda yer alan bebeklerin ortalama 1. Dak Apgar Skoru $6,8 \pm 0,8$ (5-8) ve 5. dk Apgar Skoru $7,9 \pm 0,7$ (7-9), kontrol grubunda yer alan bebeklerin 1. Dak Apgar Skoru $7,5 \pm 0,6$ (6-9) ve 5. Dak Apgar Skoru $8,9 \pm 0,7$ (8-10) idi. Çalışma grubunda olan bebeklerin Apgar skorlarının kontrol grubunun Apgar skorlarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Şekil 9).

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin tamamının postnatal yaşları 4 gün idi.



Şekil 9. Apgar 1. ve 5. dk skorları ile gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

Tablo 12. Bebeklerin demografik bulguları

	Çalışma Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=43)	p
Cinsiyet			
Kız (%)	32 (49,2)	23 (53,5)	0,665 ^a
Erkek (%)	33 (50,8)	20 (46,5)	
Doğum Şekli			
Sezaryen sekiyo (%)	49 (75,4)	36 (83,7)	0,300 ^a
Normal vajinal yol (%)	16 (24,6)	7 (16,3)	
Antenatal steroid	19 (29,2)	16 (37,2)	0,386 ^a
Doğum haftası (hafta)*	31,6±1,6 (29-34)	32,2±1,2 (30-34)	0,105 ^b
Doğum ağırlığı (gr)*	1939±543 (900-3000)	1985±285 (1400-2600)	0,616 ^c
Apgar 1. Dk*	6,8±0,8 (5-8)	7,5±0,6 (6-9)	<0,001 ^b
Apgar 5. Dk*	7,9±0,7 (7-9)	8,9±0,7 (8-10)	<0,001 ^b

a: Ki-kare test, b: Mann Whitney U test, c: Bağımsız student t-test, * Değerler Ortalama±SD, Min-Maks verilmiştir

Çalışma grubunda yer alan bebeklerin ortalama NIPS Skoru 0,51±0,7 (0-3), ortalama kalp tepe atımı 137,1±9,4 (108-160) /dak ve ortalama solunum sayısı 57,3±4,9 (45-70) /dak; kontrol grubunda yer alan bebeklerin ortalama NIPS Skoru 0,12±0,3 (0-1), ortalama kalp tepe atımı 131,1±6,1 (118-141) /dak, ortalama solunum sayısı

51,5±5,4 (41-61)/dak idi. Bu değerlerin çalışma grubundaki bebeklerde kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001).

Çalışma grubundaki bebekleri bebeklerin ortalama O₂ saturasyonu % 98,8±1,3 (95-100) ve ortalama sistolik kan basıncı değerleri 69,2±9,5 (48-97) mmHg, kontrol grubunda yer alan bebeklerde ortalama O₂ saturasyonu % 99,5±0,7 (98-100) ortalama sistolik kan basıncı değerleri 74,9±6,2 (60-86) mmHg idi. Bu değerlerin çalışma grubundaki bebeklerde kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,003; p<0,001). Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin diastolik kan basıncı ve vücut sıcaklığı değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (sırasıyla p=0,677; p=0,266) (Tablo 13).

Tablo 13. Bebeklerin vital bulgularının ve NIPS skorunun gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=43)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
NIPS Skoru	0,51±0,7 (0-3)	0,12±0,3 (0-1)	<0,001^b
Kalp tepe atımı (dak)	137,1±9,4 (108-160)	131,1±6,1 (118-141)	<0,001^c
O ₂ SAT (%)	98,8±1,3 (95-100)	99,5±0,7 (98-100)	0,003^b
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	69,2±9,5 (48-97)	74,9±6,2 (60-86)	<0,001^b
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	42,9±7,8 (26-60)	42,9±3,1 (38-50)	0,677 ^b
Solunum sayısı (dak)	57,3±4,9 (45-70)	51,5±5,4 (41-61)	<0,001^c
Vücut sıcaklığı (°C)	36,6±0,2 (36,1-37,2)	36,7±0,2 (36,1-37,2)	0,266 ^b

b: Mann Whitney U test, c: Bağımsız student t-test

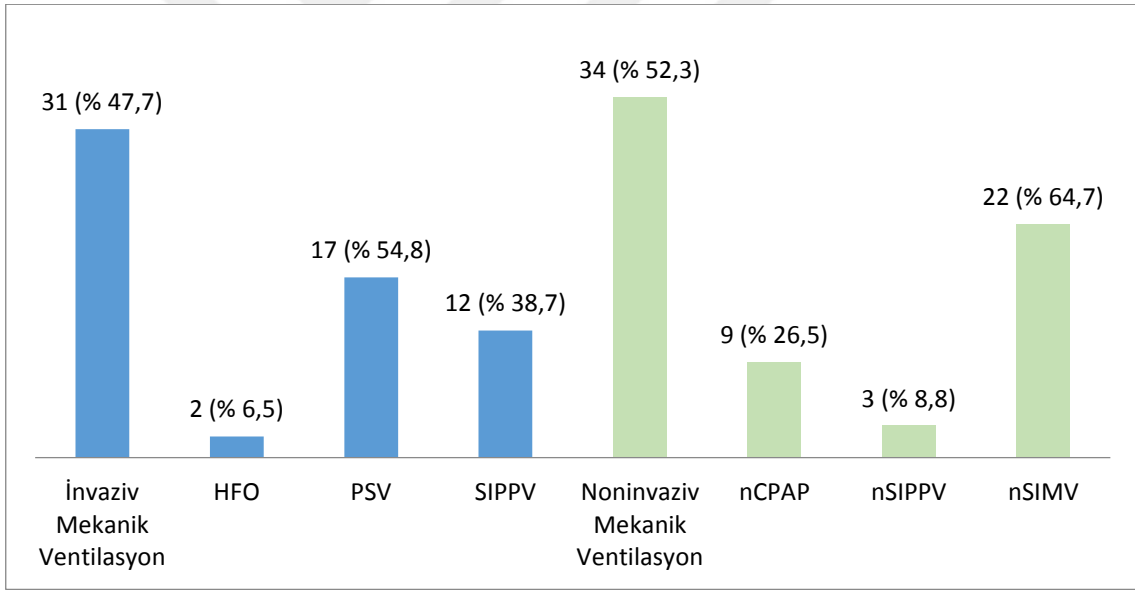
Çalışma grubunda 17 hastada RDS varlığı tespit edilirken, kontrol grubunda hiçbir hastada RDS varlığına rastlanılmadı. Çalışma grubunda yer alanlarda RDS varlığının, kontrol grubunda yer alan bebeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,001). Çalışma grubundaki bebeklerden 19'unda, kontrol grubundaki bebeklerden ise 6'sında sepsis varlığı tespit edildi. Çalışma grubunda yer alan bebeklerdeki sepsis varlığının, kontrol grubuna göre daha yüksek gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,065).

Tablo 14. Bebeklerin RDS ve Sepsis bulguları ile çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar

	Çalışma Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=43)	p^a
	n(%)	n(%)	
RDS	17 (26,2)	-	<0,001
Sepsis	19 (29,2)	6 (14,0)	0,065

a: Ki-kare test,

Çalışma grubunda yer alan bebeklerden 31 (%47,7)'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı gözlenirken, 34 (%52,3) bebeğe ise non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı saptandı. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin; 2'sine (% 6,5) HFOV, 17'sine (%54,8) PSV, 12'sine (%38,7) ise SIPPV mekanik ventilasyon modlarının uygulandığı tespit edildi. Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerden 9'una (% 26,5) nCPAP, 3'üne (% 8,8) nSIPPV, 22'sine (% 64,7) ise nSIMV uygulandığı gözlemlendi (Şekil 10).



Şekil 10. İnvaziv ve Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin dağılımı

Çalışma grubundaki bebeklerin 38'i antibiyotik tedavisi, 22'si surfaktan, 28'i kafein tedavisi alırken, kontrol grubundaki bebeklerin 9'u antibiyotik tedavisi, 4'ü surfaktan, 7'si kafein tedavisi almıştı. Antibiyotik, surfaktan ve kafein tedavilerinin çalışma grubunda yer alan bebeklerde, kontrol grubunda yer alan bebeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,003$; $p=0,004$). Çalışma grubunda yer alan bebeklerden 9'una fototerapi tedavisi verildiği gözlenirken, kontrol grubundaki bebeklerden 6'sına fototerapi verildiği saptandı. ($p=0,987$) (Tablo 15).

Çalışma grubunda yer alan bebeklerin ortalama tükürük kortizol değeri sabah $8,3\pm5,7$ ng/ml (1,53-25,02), akşam $8,05\pm5,6$ ng/ml (1,43-25,21) idi. Kontrol grubunda yer alan bebeklerin ortalama tükürük kortizol değeri sabah $1,5\pm0,7$ ng/ml (0,16-3,56), akşam $1,48\pm0,7$ ng/ml (0,2-3,73) olduğu tespit edildi. Sabah ve akşam ortalama tükürük kortizol değerlerinin çalışma grubunda yer alan bebeklerde, kontrol grubunda yer alan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 16) (Şekil 11).

Tablo 15. Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklere uygulanan tedaviler

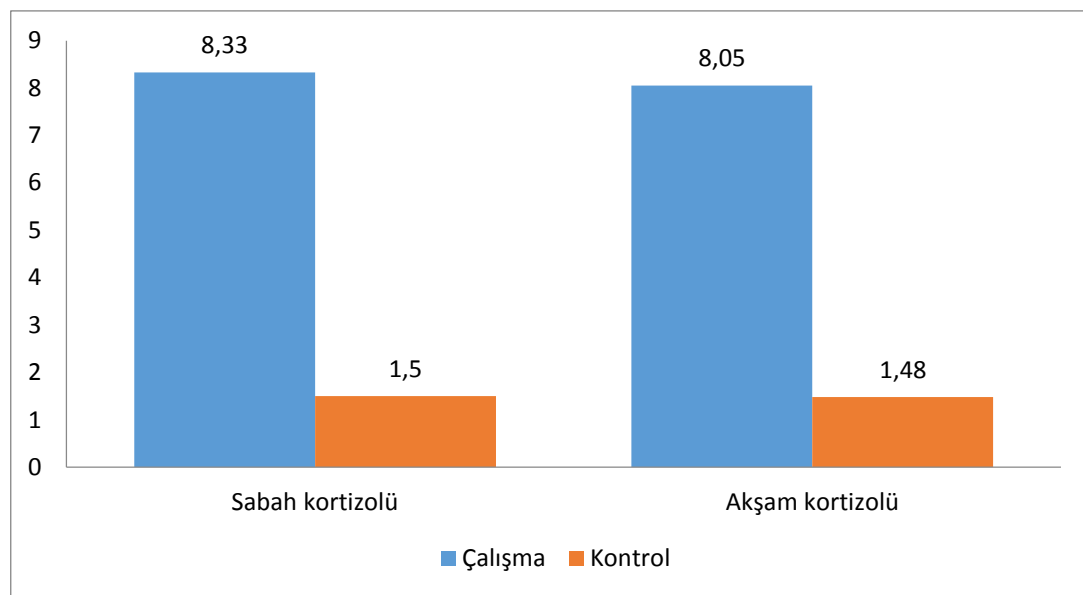
	Çalışma Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=43)	p ^a
	n(%)	n(%)	
Antibiyotik tedavisi	38 (58,5)	9 (20,9)	<0,001
Fototerapi	9 (13,8)	6 (14,0)	0,987
Surfaktan tedavisi	22 (33,8)	4 (9,3)	0,003
Kafein tedavisi	28 (43,1)	7 (16,3)	0,004

a: Ki-kare test

Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin tükürük kortizol değerleri

	Çalışma Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=43)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Sabah kortizolü (ng/ml)	$8,33\pm5,7$ (1,53-25,0)	$1,50\pm0,7$ (0,17-3,56)	<0,001^a
Akşam kortizolü (ng/ml)	$8,05\pm5,6$ (1,43-25,2)	$1,48\pm0,7$ (0,2-3,7)	<0,001^a

a: Bağımsız student t-test



Şekil 91. Gruplar arasındaki sabah ve akşam tükürük kortizol değerleri farkı (ng/ml)

Çalışma grubundaki bebeklerden invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin ortalama sabah tükürük kortizol düzeyi $12,46 \pm 5,3$ ng/ml (6,28-25,02), akşam kortizol düzeyi $12,0 \pm 5,2$ ng/ml (5,88-25,21) idi. Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah kortizol düzeyi $4,57 \pm 2,7$ ng/ml (1,53-10,75) akşam kortizol düzeyi $4,41 \pm 2,7$ ng/ml (1,43-10,65) idi. İnvaziv mekanik ventilasyon grubundaki bebeklerin, non-invaziv mekanik ventilasyon grubundaki bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerine göre anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$). İnvaziv ve non-invaziv gruptaki bebeklerin sabah tükürük kortizol düzeylerinin, akşam tükürük kortizol düzeylerine göre anlamlı daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,029$; $p = 0,011$) (Tablo 17).

İnvaziv mekanik ventilasyonda PSV uygulanan bebeklerin ortalama sabah tükürük kortizol düzeyleri $12,9 \pm 5,2$ ng/ml (6,81-25,02), akşam tükürük kortizol düzeyi $12,6 \pm 4,9$ ng/ml (6,97-25,21) idi. İnvaziv SIPPV mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah tükürük kortizol düzeyleri $11,3 \pm 5,6$ ng/ml (6,28-24,31) akşam tükürük kortizol düzeyleri $10,9 \pm 5,7$ ng/ml (5,88-23,91) idi. PSV ve SIPPV mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p = 0,402$; $p = 0,391$). PSV ve SIPPV mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol değerlerindeki değişimde de istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,170$; $p = 0,182$) (Tablo 17).

Non-invaziv mekanik ventilasyonda nCPAP uygulanan bebeklerin ortalama sabah tükürük kortizol düzeyleri $2,73 \pm 1,1$ ng/ml (1,53-4,8), akşam tükürük kortizol düzeyleri $2,66 \pm 1,3$ ng/ml (1,43-5,03) idi. Non-invaziv grupta nSIMV mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah tükürük kortizol düzeyleri $4,67 \pm 2,4$ ng/ml (1,85-9,91) akşam tükürük kortizol düzeyleri $4,47 \pm 2,3$ ng/ml (1,88-10,16) idi. Non-invaziv MV nSIMV grupta yer alan bebeklerin, non-invaziv MV nCPAP grupta yer alan bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerine göre daha yüksek tükürük kortizol düzeylerine sahip olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,031$; $p = 0,038$). Non-invaziv MV grubunda nSIMV grupta yer alan bebeklerin sabah tükürük kortizol düzeylerinin, akşam tükürük kortizol düzeylerine göre daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,017$). nCPAP grupta yer alan bebeklerin ise sabah ve akşam tükürük kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p = 0,575$) (Tablo 17).

Tablo 17. Bebeklerin tükürük kortizol düzeylerinin sabah akşam arasındaki farklılıkları

Gruplar	Sabah	Akşam	p+
	Ort±ss (Min-Maks) ng/ml	Ort±ss (Min-Maks) ng/ml	
Çalışma Grubu (n: 65)	8,33±5,7 (1,53-25,0)	8,05±5,6 (1,43-25,2)	0,003
Kontrol Grubu (n: 43)	1,50±0,7 (0,17-3,56)	1,48±0,7 (0,2-3,7)	0,341
	p++	<0,001**	<0,001**
Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grup (n:65)			
İnvaziv MV (n: 31)	12,46±5,3 (6,28-25,02)	12,0±5,2 (5,88-25,21)	0,029
Non-invaziv MV (n: 34)	4,57±2,7 (1,53-10,75)	4,41±2,7 (1,43-10,65)	0,011
	p**	<0,001**	<0,001**
İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grup (n: 31)			
PSV (n: 17)	12,9±5,2 (6,81-25,02)	12,6±4,9 (6,97-25,21)	0,170
SIPPV (n: 12)	11,3±5,6 (6,28-24,31)	10,9±5,7 (5,88-23,91)	0,182
	p**	0,402	0,391
Non-invaziv MV Uygulanan Grup (n: 34)			
nCPAP (n: 9)	2,73±1,1 (1,53-4,80)	2,66±1,3 (1,43-5,03)	0,575
nSIMV (n: 22)	4,67±2,4 (1,85-9,91)	4,47±2,3 (1,88-10,16)	0,017
	p**	0,031*	0,038*

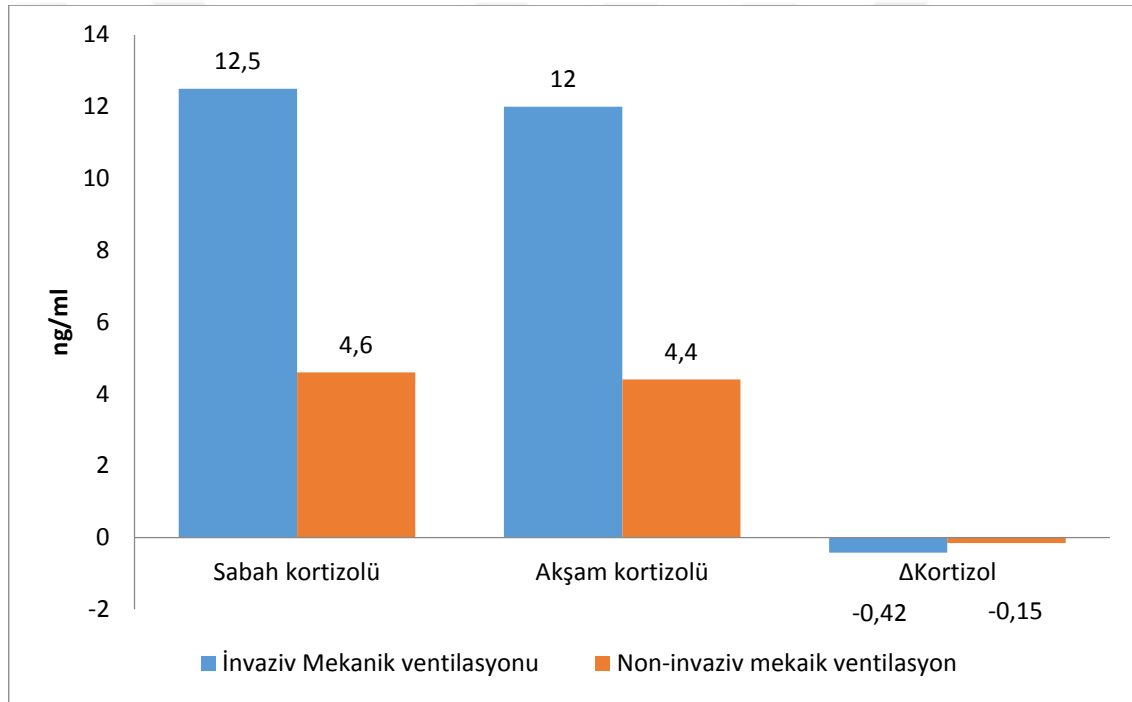
+: Paired sample t-test, ++: Mann Whitney U test, * p<0,05, ** p<0,001

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerinin (ortalamaları sırasıyla 12,5±5,3 ng/ml; 12,0±5,2 ng/ml), non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerine (ortalamaları sırasıyla 4,6±2,7 ng/ml; 4,4±2,7 ng/ml) göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0,001; p<0,001). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin Δ kortizol değişiminin ortalaması -0,42±1,0 olup; non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin Δ kortizol değişiminin ortalamalarına 0,15±0,34 göre daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,073) (Tablo 18) (Şekil 12).

Tablo 18. İnvazif ve Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin antenatal steroid kullanımı ve sabah ve akşam tükürük kortizol düzeyleri arasında farklar

	İnvaziv (n=31) n(%)	Noninvaziv (n=34) n(%)	p ^a
Antenatal steroid	12 (38,7)	7 (20,6)	0,109
	İnvaziv Mekanik Ventilasyon (n=31) Ort±ss	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (n=34) Ort±ss	p ^a
Sabah kortizolü	12,5±5,3	4,6±2,7	<0,001
Akşam kortizolü	12,0±5,2	4,4±2,7	<0,001
Δ kortizolü	-0,42±1,0	-0,15±0,34	0,073

a: Bağımsız student t-test, Δ: Akşam - Sabah tükürük kortizol düzeyleri arasındaki farklılık



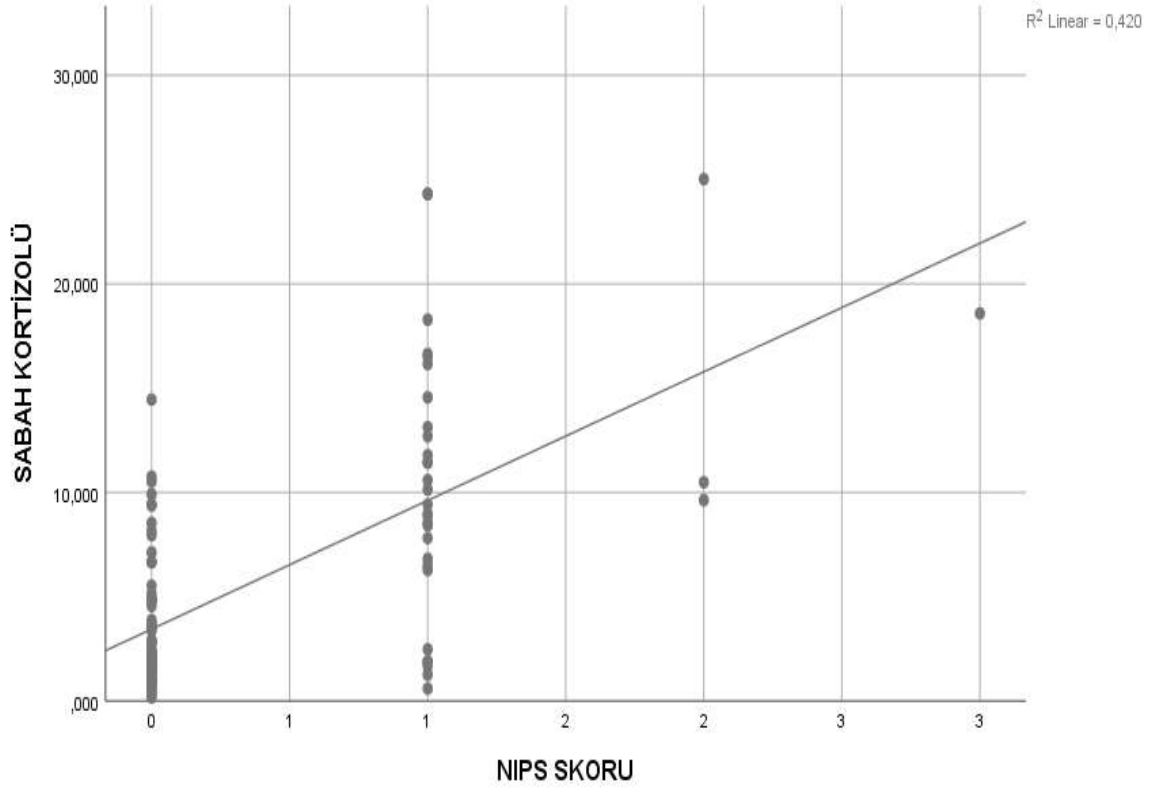
Şekil 102. İnvaziv ve Non-invaziv mekanik ventilasyon gruplarının sabah, akşam tükürük kortizol ve Δkortizol değerleri farklılıklarının incelenmesi

Bebeklerin NIPS skoru ile sabah ($r=0,555$) ve akşam ($r=0,552$) kortizol değerleri ile aralarında pozitif yönlü orta düzey bir korelasyon bulgusuna rastlanıldı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 19; Şekil 12 ve 13).

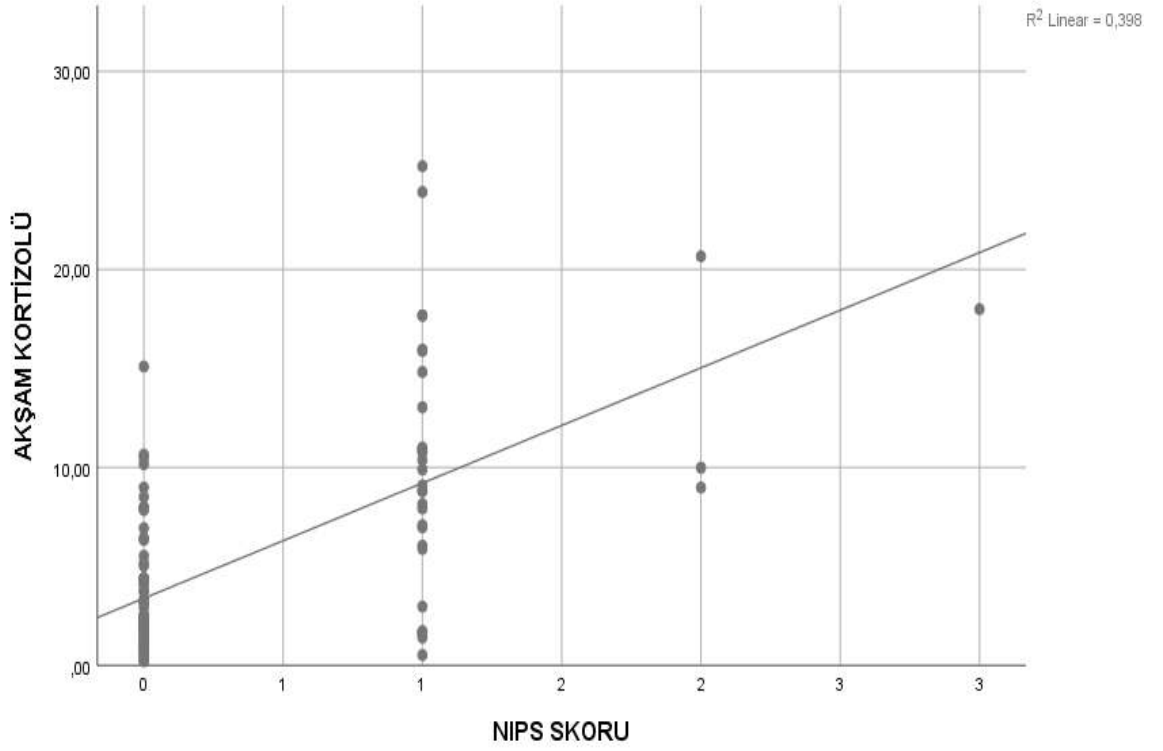
Tablo 19. NIPS skoru ile kortizol değerleri arasındaki ilişki

	NIPS	
	r	p
Sabah kortizolü	0,555**	<0,001
Akşam kortizolü	0,552**	<0,001

****** $p < 0,001$, r : Spearman's rho korelasyon test



Şekil 13. NIPS skoru ile sabah kortizol değerleri arasındaki ilişki



Şekil 14. NIPS skoru ile akşam korzitol değerleri arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

37 gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmaktadır. Prematüre bebeklerde, term dönemdeki bebeklere göre çok daha fazla pulmoner ve/veya ekstrapulmoner sorunlar görülmektedir. Prematüre doğmuş yenidoğanların solunum sistemi yeterince gelişmemiş olup, solunum kasları zayıf, alveoller ve alveolar kapillerin gelişiminin sınırlı olduğu bilinmektedir. Solunum fonksiyonu yetersiz ve solunum sıkıntısı olan yenidoğanların solunumu desteklemek amacıyla genellikle mekanik ventilatör kullanılmaktadır.¹

Yenidoğan yoğun bakımlar, gürültü, invaziv ve non-invazif girişimler, anneden ayrı kalma gibi nedenlerden dolayı bebekler için stres kaynağıdır. Stres ve ağrı düzeyini ölçmek için çeşitli ölçekler tanımlanmıştır.¹⁰¹ Ayrıca bu amaçla bazı biyokimyasal analizler de yapılabilmektedir. Son dönemlerde non-invaziv ve ağrısız bir işlem olması nedeniyle tükürük kortizol düzeyi ölçülmesi daha çok önerilmektedir.⁹⁰ Çalışmamızın primer amacı, mekanik ventilasyon uygulanan prematürelerin stres düzeylerini, tükürük kortizol düzeylerinin analizi yaparak karşılaştırmak ve ağrı ölçekleriyle korelasyonunu inceleyerek bu parametrelerin anlamlılığını değerlendirmektir.

Çalışmaya 65'i çalışma grubunda, 43'ü kontrol grubunda olmak üzere toplam 108 prematüre bebek dahil edildi. Çalışma grubundaki bebeklerin 32'si kız, 33'ü erkek; kontrol grubundaki bebeklerin 23'ü kız, 20'si erkek idi. Bebeklerin cinsiyet ve doğum şekli yönünden de çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,665$; $p=0,300$). RDS gelişiminin erkek bebeklerde daha fazla olduğu ve daha mortal olduğu bildirilmektedir.¹⁰² Çalışmamızda RDS'li olguların arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kyeong ve arkadaşları,¹⁰³ erkek ve kız bebeklerin akciğer kompliyans ve elastisitelerinin birbirinden farklı olduğunu bu nedenle mekanik ventilasyon modlarının cinsiyete göre farklı uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Kortikosteroidlerin doğumdan 24-48 saat önce anneye uygulanmasının RDS ve diğer solunumsal patolojileri azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda intrakranial kanama riskini de son yirmi dört saatte verilmiş olsa bile önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁴ Çalışma grubunda yer alan olguların 19 (%29,2)'una ise antenatal steroid tedavisi verildiği gözlenirken kontrol grubundaki olguların 16 (%37,2)'sına ise antenatal steroid tedavisinin verildiği gözlemledik. Sonuç olarak istatistiksel anlamlı

olmasa da antenatal steroid verilen bebeklerde solunum sıkıntısı gelişmesi oransal olarak daha azdı ($p<0,386$). Örneklem büyüklüğü genişletilmesi halinde daha anlamlı sonuçlar çıkacağını düşünmekteyiz.

Çalışma grubunda yer alan bebeklerin Apgar 1. dk ve 5. dk skorlarının, kontrol grubunda yer alan bebeklere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi. Chambliss ve arkadaşlarının¹⁰⁵ 2005 yılında yaptığı çalışmada; Apgar skoru'nun 7 ve altında olanlarda RDS gelişme ihtimalinin yüksek olduğu, Apgar'ın RDS açısından da prediktif değer olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın bulguları bu çalışmayı desteklemekteydi.

Yenidoğan yoğun bakımdaki bebeklere enfeksiyon nedeniyle tedavi veya profilaktik antibiyoterapi verilebilmektedir. Sula ve arkadaşlarının yaptığı derlemede; invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan bebeklere “Ventilatör İlişkili Pnömoni (VAP)” profilaksisi için antibiyoterapi verilmesi önerilmektedir.¹⁰⁴ Çalışma grubumuzda bu nedenle ve sepsisi olan hasta sayısı daha fazla olduğu için antibiyoterapi daha fazla verilmekteydi ($p<0,001$). Kafein tedavisi prematüre bebeklerde apne sıklığını azaltmak için profilaktik olarak verilebilmektedir.¹⁰⁶

Ergon ve arkadaşları, doğum sonrası solunum desteği olan 112 yenidoğanla yaptıkları çalışmada; olgular randomize edilip iki gruba ayrılmış, bir gruba 20 mg/kg yükleme, ardından 5 mg/kg idame kafein sitrat tedavisi verilmiştir. Mekanik (SIPPV ya da SIMV mod) ya da nazal ventilasyon (NIPPV ya da NCPAP mod) ile takip edilen yenidoğanların apne ve solunum bulguları açısından analizleri yapılmıştır. Prematüre bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, neonatal dönemde ilk 72 saatte entübasyon gereksinim oranlarını azalttığını, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon sürelerini kısalttığını bildirmişlerdir.¹⁰⁷ Biz de çalışmamızda literatürdeki bu bilgilere paralel olarak, mekanik ventilasyondaki bebeklere daha fazla oranda kafein tedavisi uygulandığını saptadık.¹⁰⁷ Kafeinin apne sayısını azalttığı için mekanik ventilasyona uyumu arttırdığını, bunun da yenidoğan stresi üzerinde azaltıcı etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olgularımızın 31 (%47,7)'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklere sırasıyla; 2 (% 6,5)'sine HFOV, 17 (% 54,8)'üne PSV, 12 (% 38,7)'sine ise SIPPV mekanik ventilasyon modlarının uygulandığı gözlemledik. 34 (%52,3) olgunun non-invaziv mekanik

ventilasyon ile takip edildiğini, bu olguların; 9 (%26,5)'u nCPAP, 3 (%8,8)'ü nSIPPV, 22 (%64,7)'si ise nSIMV modunda takip edildiğini gözlemledik.

Chico ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; entübe edilen yenidoğanlarda en sık rastlanan tanı, RDS olarak saptanmış ve ekstübasyon başarısızlığının en fazla RDS olan prematürelere görüldüğü belirtilmiştir.¹⁰⁸ Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, RDS hastalarımızın büyük kısmı invaziv mekanik ventilasyonla takip edilmekteydi. RDS'li bebeklerde sürfaktan eksikliğine bağlı alveoler yüzey gerilim artması, buna bağlıda atelektazi gelişimine yatkınlık mevcuttur. Solunum kaslarının yeterince gelişmemesi ve kostalarının elastisitesinin fazla olması sebebiyle spontan solunumda yeterli negatif intratorasik basıncı oluşturamazlar. Bu nedenle prematüre bebeklerde non-invaziv destekleyici solunum desteği vermek daha zordur.

Konvansiyonel (geleneksel) mekanik ventilasyon, normal hızda ve fizyolojik tidal hacimde yapılan ventilasyon şekillerini tanımlamaktadır. Geleneksel mekanik ventilasyon, soluğun başlatılma şekli, solukların sınırlandırılma ve sonlandırılma şekillerine göre çeşitli şekillerde yapılabilir. Mekanik soluğun başlatılma şekli, bebeğin kendi solunumundan bağımsız (tetiklemez) veya bebeğin kendi solunumu ile eş zamanlı (tetiklemeli) olabilmektedir. Bunun dışında HFOV gibi geleneksel olmayan, sık ve düşük hacim verilerek yapılan mekanik ventilasyon yöntemleri de yenidoğan yoğun bakımlarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu mekanik ventilasyon yöntemlerini ve modlarının yarattığı stresi değerlendirmek için olgulardan sabah ve akşam tükürük kortizolü düzeyi çalıştık.

Stresin fizyolojik sonuçları, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistem uyarımı ile merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Strese tepki olarak, başta kortizol hormonu olmak üzere glikokortikoidlerin sekresyonunda artış meydana gelmektedir.¹⁰⁹ Yenidoğanın ağrı, yabancı ve gürültülü ortam gibi bir çok stress kaynağı vardır, literatürdeki bazı çalışmalar ise primer stres kaynağının anneden ayrılma olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁰

Tükürükteki kortizol düzeyi, plazma serbest kortizolü açısından çok önemli bir göstergedir. Kortizol kanda proteinlere bağlı olarak bulunur. KBG veya transkortin kortizolün %90'ının bağlandığı proteindir, kortizolün %7'si ise albümine bağlanır. Plazma serbest kortizolü tükürük bezlerinden salınır ve bağlayıcı proteinler tükürükte bulunmaz. Tükürük salınma hızından da etkilenmez. Tükürük biriktirilmesi kolay ve

non invaziv bir yöntemdir. Tükürükte kişiye bağlı olarak bulunabilecek bakterilerden de etkilenmez. Standart buzdolaplarında + 4°C derecede laboratuvara gönderilene kadar rahatlıkla saklanabilmektedir. Baid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; tükürükte bir çok hormon olmasına karşın sadece tükürük kortizol düzeyinin anlamlı ölçülebildiğini belirtmişlerdir.¹¹¹ Calixto ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada, tükürük kortizolü ve kan kortizol düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bu nedenle tükürük kortizolün ölçümünün çeşitli durumlar ve hastalıklar için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.⁹⁴

Mekanik ventilasyon uygulamasının da yenidoğanlar için bir stres kaynağı olduğunun, bunun başlıca nedeninin ağrı olabileceği, bu nedenle ağrı yönetimin uygun şekilde yapılması önerilmektedir.¹¹² Mekanik ventilasyonda, invaziv mekanik ventilasyonun (IMV) endotrakeal entübasyon ve aspirasyon gibi nedenlerle, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'da ise ağız ve burun içi aspirasyon, nazal kanüllerin takılması, postural drenaj gibi uygulamalar nedeniyle prematürelde akut dönem ağrı oluşturduğu bilinmektedir.¹¹³ Endotrakeal aspirasyon yöntemlerinin yarattığı ağrı ve stresi değerlendirme amaçlı Cone ve arkadaşlarının¹¹⁴ yaptığı çalışmaya, konvensiyonel mekanik ventilasyon altında tedavi alan 10 bebek dahil edilmiş. Bu çalışmada aspirasyon yöntemlerinin yarattığı stres ve ağrı ayrıca çalışmamıza benzer şekilde ağrı skalaları ile değerlendirilmiş. Bu yöntemlerin tükürük kortizol düzeyleri üzerinde anlamlı farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamız sonuçlarında mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin kontrol grubundaki bebeklere göre çok yüksek düzeyde sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerine sahip olduklarını tespit ettik. Bu sonuçlar bebeklerde ki ağrı ve stres durumuna belirgin yanıt olarak değerlendirildi. Ayrıca iki grupta da sabah kortizol düzeyinin akşam kortizol düzeyine göre anlamlı daha yüksek olduğunu gözlemledik. Kortizol salınımının fizyolojik olarak sabah fazla olması ve akşam saatlerine göre azalmasından dolayı bu bulgumuzun beklenen bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Aynı yoğun bakımda yatan hastalardan mekanik ventilasyon alanların tükürük kortizol düzeyinin ileri derecede anlamlı olarak yüksek olmasının mekanik ventilasyon uygulamalarının ciddi bir stres kaynağı olduğunu kanıtladığını düşünmekteyiz. Literatürdeki çoğu çalışmada invaziv mekanik ventilasyon alan yenidoğanlara uygun analjezinin sağlanması gerektiği belirtilmiştir.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Çalışma grubundaki bebeklerden invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde sabah ve akşam tükürük kortizol düzeyleri non-invaziv ventilasyon uygulanan bebeklere göre belirgin olarak yüksek saptandı. Bebeklere uygun analjezi ve sedasyon yoğun bakımlarımızda uygulanmaktadır. Ancak yine de invaziv MV uygulanan grupta tükürük kortizol seviyesinin bu kadar yüksek olma sebebinin endotrakeal aspirasyon gibi girişimler nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon modlarının tükürük kortizol düzeyi açısından karşılaştıran çalışmalar literatürde yok denecek kadar azdır. Bu nedenle bu konunun aydınlatılması için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mörelus ve arkadaşlarının tükürük kortizolü üzerinde yaptığı bir araştırmada; preterm ve term bebeklerin alt değiştirme sonrası tükürük kortizol düzeyini ölçmüşlerdir. Prematürelerde tükürük kortizol düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.¹¹⁹

Yine Mörelus ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada bir önceki çalışmalarının aksine; yenidoğan yoğun bakımlardaki prematürelerde tükürük kortizol düzeyinin oldukça düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmaya 39 prematüre, 30 term dönem bebek dahil edilmiştir. Bunun antenatal steroid alımına bağlı adrenal supresyon, immatür HPA sistemi, ve tükürük örneği almanın daha zor olması gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.¹²⁰ Çalışmamızda tükürük kortizol düzeyi bütün gruplarda oldukça yüksekti. Yoğun bakımın yarattığı stres ortamının ciddi oranda tükürük kortizol oranını yükseltebileceği bir gerçektir. Ancak çalışmamızda term yenidoğan olmadığı için preterm - term bebek karşılaştırılması yapılamadı.

Gadicheria ve arkadaşları diş çekimi yapılan yetişkin hastalarda tükürük kortizol düzeyini değerlendirmeyi ve tükürük kortizolü ile diğer hemodinamik parametreler arasındaki korelasyonu incelemeyi amaçlayan bir makale yayımlamışlardır.¹²¹ Bu makalede tükürük örnekleri diş çekimi öncesi ve sonrasında alınmış; nabız, sistolik basınç, diastolik basınç ve SpO₂ gibi hemodinamik değerler aynı araştırmacı tarafından tedavi öncesi ve sonrasında ölçülmüştür. Bu çalışmada diş çekimi bu hemodinamik parametrelerle tükürük kortizolü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.¹²¹ Bizim çalışmamızda invaziv ve non invaziv MV uygulanan olguların hemodinamik parametreleri incelendiğinde, kalp tepe atım hızının invaziv MV uygulanan grupta anlamlı daha yüksek olduğu gözlemledik. Bu çalışmanın erişkinlerde yapılmış olması

ve stres kaynaklarının farklı olması çalışmamızdan farklıydı. Bunun fizyolojik birçok nedeni olabilir ancak ağrı ve stresten dolayı da kalp tepe atım hızının daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın primer amacı, ventilasyon modları ile tükürük kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bebeklerde senkronize modların yenidoğanın mekanik ventilasyonla uyumunu kolaylaştırdığından dolayı tercih edildiği belirtilmektedir.¹²² İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon modlarını kendi aralarında yaptığımız analizlerde; invaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgularda farklı modlardaki tükürük kortizol düzeyi arasında anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Non-invaziv MV uygulanan grupta ise nCPAP modu ile takipli grupta kortizol düzeyini nSIMV modu ile takipli olguların kortizol düzeyinden anlamlı daha düşüktü. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. nCPAP'ın PIP uygulamadan PEEP desteği vererek yapılan bir uygulama olmasından dolayı bu farkın olabileceğini düşünmekteyiz. ayrıca genellikle nCPAP modu ile takipli hastaların, nSIMV modu ile takipli hastalardan genel durumların daha iyi olmasının bu farkı oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

İnvaziv mekanik ventilasyon grubunda HFO'un (n=2), non-invaziv mekanik ventilasyon grubunda ise nSIPPV modunun (n=3), olgu sayısı azlığından dolayı analizlerimize katılamamış olması çalışmamızın en büyük kısıtlılığıydı.

Prematürelerde ağrıyı değerlendirmek için çeşitli ağrı skalaları mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri "Yenidoğan Bebek Ağrı Ölçeği (Neonatal Infant Pain Scale- NIPS)"dir. NIPS, prematüreler için geliştirilmiş bir ağrı değerlendirme skalası olup, invaziv işlemlerde ağrıya yanıtı davranışsal olarak değerlendirmektedir. NIPS'de toplam puan 0 ile 7 arasında değişmekte olup, 3'den yüksek puanlar ağrının varlığını göstermektedir.

Çalışmamızda, çalışma grubunda yer alan bebeklerden invaziv MV uygulanan gruptakilerin NIPS Skoru, kalp tepe atımı ve solunum sayısı ortalamalarının non-invaziv MV uygulanan bebeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Değerlendirilen NIPS skorları, ağrı ve stresi göstermede önemli olan biyobelirteç tükürük kortizolu sonuçlarımız ile koreleydi. Bu da hem NIPS skorunun hem de tükürük kortizol düzeylerinin ağrı değerlendirme ve derecelendirmesinde anlamlı testler olduğunu düşünmekteyiz.

Cignacco ve arkadaşlarının¹²³ 2009 yılında 120 prematüre bebekle yaptıkları çalışmada; bazı girişimleri, ağrılı, çok ağrılı ve ağrısız olarak sınıflandırmışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde NIPS skorlamasını da kullanmışlardır. Entübasyon ve endotrakeal aspirasyonun en ağrılı işlemlerden biri olduğunu bildirmişlerdir. CPAP maske takılıp-çıkarılması ve nazofaringeal aspirasyonu ise orta derece ağrılı işlem olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda invaziv mekanik ventilasyon uygulanan olguların NIPS skorunun daha yüksek olmasının bu nedenlerden kaynaklabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak çalışmamız sonuçları, bu çalışma ile paralellik göstermekteydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu.

1. Öncelikle çalışmamız tek merkezde ve düşük örneklem sayısı ile yapılmıştır. Daha geniş ve kapsamlı çalışmalarda bazı bulgularımızdan farklı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.
2. Bazı ventilasyon modlarının uygulandığı olgu sayısının çok az olmasından dolayı, bazı parametrelerin analizini gerçekleştiremedik. Konvansiyonel olmayan mekanik ventilasyon yöntemlerinden biri olan HFOV' un uygulandığı olgu sayısı az olduğu için stres açısından analizini yapamadık.
3. Çalışma grubumuzda RDS, sepsis gibi birçok nedenden dolayı mekanik ventilasyonda takip edilen olgular mevcuttu. Bu da strese neden olan farklı faktörler olduğu anlamına geldiğinde, tek bir hasta grubu ile yapılacak analizlerin anlamlılığının daha fazla olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Yenidoğanlarda ağrı ve stresin kısa ve uzun dönemde birçok patolojiye neden olabileceği düşünülmektedir. Stresin değerlendirilebilmesi için davranışsal ölçeklere ve biyokimyasal analizlere ihtiyaç vardır. Olgu bazında uygun mekanik ventilasyon modunun seçiminin stres ve ağrı açısından da önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuyla alakalı çok sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyacımız olduğu bir gerçektir. Yenidoğanda ağrı göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. Farmakolojik ve non-farmakolojik olarak yönetiminde hekimlere ve hemşirelere büyük görevler düşmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 65 olgunun olduğu çalışma grubu ve oda havasında takip edilen 43 olgunun olduğu kontrol grubu ile gerçekleştirildi.
2. Çalışma grubundaki bebeklerin 32'si kız, 33'ü erkek; kontrol grubundaki bebeklerin 23'ü kız, 20'si erkek idi. Doğum şekli çalışma grubunda 49'unda sezaryen, 16'sında ise normal vajinal yol; kontrol grubunda ise 36'sında sezaryen, 7'sinde normal vajinal yol ile olmuştu. Bebeklerin cinsiyet ve doğum şekli yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,665$; $p=0,300$).
3. Çalışma grubunda yer alan bebeklerin NIPS skoru, kalp tepe atımı ve solunum sayısı bulgularının, kontrol grubunda yer alan bebeklerin bulgularına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).
4. Çalışmamızda olgularımızın 31 (%47,7)'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı; invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklere sırasıyla; 2 (% 6,5)'sine HFOV, 17 (% 54,8)'sine PSV, 12 (% 38,7)'sine ise SIPPV mekanik ventilasyon modlarının uygulandığı tespit edildi. 34 (%52,3) olgunun non-invaziv mekanik ventilasyon ile takip edildiğini, bu olguların; 9 (%26,5)' u nCPAP, 3 (%8,8)'ü nSIPPV, 22 (%64,7)' si ise nSIMV modunda takip edildiği tespit edildi.
5. Mekanik ventilasyon ile takip edilen grubumuzun doğum haftası ortalaması ($31,6\pm1,6$ hafta) kontrol grubumuzdan daha düşüktü ($32,2\pm1,2$ hafta). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,15$).
6. Çalışma grubunda yer alan olguların antenatal steroid tedavisi alma oranı kontrol grubundaki olguların antenatal steroid tedavisi alma oranından farklı değildi ($p<0,386$).
7. Mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah ve akşam alınan tükürük kortizol ortalama düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin sabah kortizol düzeyleri akşam kortizol düzeylerine göre anlamlı

yüksek bulunurken, kontrol grubunun sabah ve akşam tükürük kortizol düzeyleri arasında bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,341$).

8. İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin akşam tükürük kortizol düzeyleri, sabah tükürük kortizol değerlerine göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,011$)
9. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan olguların, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgulara göre sabah ve akşam tükürük kortizol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).
10. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgularda farklı modlardaki tükürük kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,170$). Non-invaziv MV uygulanan grupta ise nCPAP modu ile takip edilen grubun kortizol düzeyleri, nSIMV modu ile takip edilen olguların kortizol düzeylerinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,017$)
11. Çalışma grubunda yer alan bebeklerden, invaziv MV uygulanan gruptakilerin NIPS skoru, kalp tepe atımı ve solunum sayısı ortalamalarının, non-invaziv MV uygulanan bebeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,023$).

7. KAYNAKLAR

1. **Kelly MM.** The basics of prematurity. *J Journal of Pediatric Health Care.* **2006;** 20(4):238-44.
2. **Taddio A, Shah V, Hancock R, Smith RW, Stephens D, Atenafu E, et al.** Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *J CMAJ.* **2008;** 179(1):37-43.
3. **Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M.** How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *J PLoS Medicine.* **2008;** 5(6):129.
4. **Collados-Gómez L, Camacho-Vicente V, González-Villalba M, Sanz-Prades G, Bellón-Vaquerizo B.** Neonatal nurses' perceptions of pain management. *J Enfermería Intensiva.* **2018;** 29(1):41-7.
5. **Dinçer Ş, Yurtçu M, Günel E.** Yenidoğanlarda ağrı ve nonfarmakolojik tedavi. *J Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi.* **2011;** 27(1):46-51.
6. **Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM.** Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *J Psychoneuroendocrinology.* **2009;** 34(2):163-71.
7. **Miles R, Cowan F, Glover V, Stevenson J, Modi N.** A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants. *J Early Human Development.* **2006;** 82(7):447-55.
8. **Maas C, Ringwald C, Weber K, Engel C, Poets CF, Binder G, et al.** Relationship of salivary and plasma cortisol levels in preterm infants: results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *J Neonatology.* **2014;** 105(4):312-8.
9. **Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH.** Prenatal inflammation and lung development. *Seminars in fetal and neonatal medicine, Elsevier,* **2009.**
10. **Gürsoy S.** Pediyatrik Hastalarda Solunumsal Özellikler, Ed: Yüksel M, Kaptanoğlu M., Turgut yayıncılık, İstanbul. 2004:1-14.
11. **Hallman M.** The surfactant system protects both fetus and newborn. *J Neonatology.* **2013;** 103(4):320-6.

12. **Kelly E, Bryan H, Possmayer F, Frndova H, Bryan C.** Compliance of the respiratory system in newborn infants pre- and postsurfactant replacement therapy. *J Pediatric Pulmonology*. **1993**; 15(4):225-30.
13. **Vagas E, Akgül AG.** Solunum sistemi fizyolojisi ve çocuklardaki farklar. *J Toraks Cerrahi Bülteni*. **2012**; 77-83.
14. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH.** Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States: projections from California and New York. *J American journal of respiratory critical care medicine*. **2001**; 164(7):1154-60.
15. **Örs R, Konak M.** Yenidoğanın Geçici Takipnesi. *J Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. **2013**; 9(1):13-7.
16. **Yılmaz FH.** Yenidoğanın Geçici Takipnesi, Yenidoğanda Apne. *J Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. **2018**; 9(2):112-6.
17. **Fanaroff A.** Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Journal of Perinatology*. **2008**; 28(3):3-7.
18. **Singh B, Clark R, Powers R, Spitzer A.** Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Journal of Perinatology*. **2009**; 29(7):497-503.
19. **Uslu S, Dursun M, Bülbül A.** Mekonyum aspirasyon sendromu/meconium aspiration syndrome (MAS). *J Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, **2015**; 49(2):85.
20. **Nissen MD.** Congenital and neonatal pneumonia. *J Paediatric Respiratory Reviews*. **2007**; 8(3):195-203.
21. **Duke T.** Neonatal pneumonia in developing countries. *J Archives of Disease in Childhood-Fetal Neonatal Edition*, **2005**; 90(3):211-9.
22. **Boyle RJ, Oh W.** Respiratory distress syndrome. *J Clinics in Perinatology*. **1978**; 5(2):283-97.
23. **Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Harris MC, Polin RA.** Tracheal lavage and plasma fibronectin: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J The Journal of Pediatrics*. **1986**; 108(4):601-6.

24. **Çekinmez EK, Yıldızdaş HY, Ferda Ö.** Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. *J Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* **2013;** 22(4):615-30.
25. **Annagür A, Altunhan H, Aribas S, Konak M, Hasan K, Rahmi Ö.** Yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum sıkıntısı nedeniyle yatan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *J Cukurova Medical Journal.* **2012;** 37(2):90-7.
26. **Ovalı F.** Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. *J Neonatoloji.* **2007;** 2:331-46.
27. **Ali AM, Zahra F, Kamran D, Mohammad N, Ahmad AN, Hashem M, et al.** Evaluation of risk factors for surfactant re-dosing in neonates with respiratory distress syndrome. *J Scientific Research Essays.* **2014;** 9(20):885-93.
28. **Glass L, Rajegowda B, Evans H.** Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin-addicted mothers. *J The Lancet Respiratory Medicine.* **1971;** 298(7726):685-6.
29. **Reid D, Tunstall M, Mitchell RJTL.** A controlled trial of artificial respiration in the respiratory-distress syndrome of the newborn. *The Lancet,* **1967;** 289(7489):532-3.
30. **Aly H.** Respiratory disorders in the newborn: identification and diagnosis. *J Pediatrics in Review.* **2004;** 25(6):201-8.
31. **Warren JB, Anderson JM.** Newborn respiratory disorders. *J Pediatrics in Review.* **2010;** 31(12):487.
32. **Bomsel F.** Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases. *J Journal de radiologie, d'electrologie, et de medecine nucleaire.* **1970;** 51(5):259-68.
33. **Bae CW, Hahn WH.** Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome: a review of Korean experiences over 17 years. *J Korean Med Sci.* **2009;** 24(6):1110-8.
34. **Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Gleason CA.** Avery's Diseases of the Newborn: Saunders Book Company, **2005.**
35. **DiSilvio B, Young M, Gordon A, Malik K, Singh A, Cheema T.** Complications and outcomes of acute respiratory distress syndrome. *J Critical care nursing quarterly.* **2019;** 42(4):349-61.

36. **Verma RP.** Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *J Obstetrical gynecological survey.* **1995**; 50(7):542-55.
37. **Liggins GC, Howie RN.** A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *J Pediatrics.* **1972**; 50(4):515-25.
38. **Sinclair JC.** Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *J American journal of obstetrics gynecology.* **1995**; 173(1):335-44.
39. **Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH.** Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *J American Journal of Obstetrics Gynecology.* **1993**; 168(2):508-13.
40. **Halliday H.** Surfactants: past, present and future. *J Journal of Perinatology.* **2008**; 28(1):47-56.
41. **Kotecha S.** Lung growth: implications for the newborn infant. *J Archives of Disease in Childhood-Fetal Neonatal Edition.* **2000**; 82(1):69-74.
42. **Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HG.** Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. *Turk Pediatri Ars.* **2018**; 53(1):45-54.
43. **Bahadue FL, Soll R.** Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* **2012**; 11(11):1456.
44. **Engle WA, Fetus CO.** Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *J Pediatrics.* **2008**; 121(2):419-32.
45. **Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B.** Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease--a pilot study. *Biol Neonate.* **1990**; 58(3):121-6.
46. **Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H.** Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology.* **2008**; 93(4):284-7.
47. **Karakurt S.** Noninvazif Mekanik Ventilasyon. *J Marmara Medical Journal.* **2011**; 24(1):44-58.

48. **Dursun M, Bülbul A.** Mekanik ventilasyondaki yenidoğan bebeğin bakımı. *J Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* **2014;** 48(2):67-78.
49. **Martin L.** Principles and practice of respiratory support and mechanical ventilation. *J Textbook of Pediatric Intensive Care.* **1996;** 265-330.
50. **Konca Ç, Tekin M, Karakoç F, Turgut M.** Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 770 hastanın değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *J Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* **2015;** 9(2):90-5.
51. **Garg S, Sinha S.** Non-invasive ventilation in premature infants: based on evidence or habit. *J Journal of Clinical Neonatology.* **2013;** 2(4):155.
52. **Çelik Ertaş NB.** Yüksek akımlı nazal kanül ile noninvaziv mekanik ventilasyon yöntemlerinin ekstübasyon ve mekanik ventilasyon desteğinin kesilmesi süreçlerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, **2016.**
53. **McDonald I, Stocks J.** Prolonged nasotracheal intubation: a review of its development in a paediatric hospital. *J British Journal of Anaesthesia.* **1965;** 37(3):161-73.
54. **Wiswell TE, Courtney SE.** Noninvasive respiratory support. *J Assisted ventilation of the neonate.* **2011;** 5:140.
55. **Atıcı A, Özkan H.** Yenidoğan bebeğin mekanik ventilasyonu. Adana: Nobel Kitabevi, **2011:**8-9.
56. **Kleen M, Messmer K.** Toxicity of high PaO₂. *J Minerva Anesthesiologica.* **1999;** 65(6):393-6.
57. **Capellier G, Maupoil V, Boussat S, Laurent E, Neidhardt A.** Oxygen toxicity and tolerance. *J Minerva Anesthesiologica.* **1999;** 65(6):388-92.
58. **Kieran EA, Walsh H, O'Donnell CP.** Survey of nasal continuous positive airways pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) use in Irish newborn nurseries. *J Archives of Disease in Childhood-Fetal Neonatal Edition.* **2011;** 96(2):156.
59. **Bowe L, Clarke P.** Current use of nasal continuous positive airways pressure in neonates. *J Archives of Disease in Childhood-Fetal Neonatal Edition.* **2005;** 90(1):92-3.

60. **Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H.** Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2017**; 2.
61. **Yurdakök M, Yiğit Ş, Çelik H.** Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. **2019**.
62. **Walter JM, Corbridge TC, Singer BD.** Invasive Mechanical Ventilation. *South Med J*. **2018**; 111(12):746-53.
63. **Tripathi V, Misra S.** Mechanical ventilation in pediatric practice. *J Indian Pediatrics*. **2001**; 38(2):147-56.
64. **Kim KN, Kim DW, Jeong M, Sin YH, Lee SK.** Comparison of pressure-controlled ventilation with volume-controlled ventilation during one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis. *J BMC Anesthesiology*. **2015**; 16(1):1-11.
65. **Stawicki S, Goyal M, Sarani B.** Analytic reviews: High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): A practical guide. *J Journal of Intensive Care Medicine*. **2009**; 24(4):215-29.
66. **Stachow R.** High-frequency Ventilation: Basics and Practical Application: Drägerwerk, **1995**.
67. **Venegas JG, Fredberg JJ.** Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *J Critical Care Medicine*. **1994**; 22(9):49-57.
68. **Pillow JJJ.** High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *J Critical Care Medicine* **2005**; 33(3):135-41.
69. **Anand K.** Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Journal of Perinatology*. **2007**; 27(1):4-11.
70. **Lundeberg S, Lundeberg T.** Pain in infants and children-Physiological background and clinical aspects. *J Acupuncture Related Therapies*. **2013**; 1(4):46-9.
71. **Asadi-Noghabi F, Tavassoli-Farahi M, Yousefi H, Sadeghi T.** Neonate pain management: what do nurses really know? *J Global Journal of Health Science*. **2014**; 6(5):284.

72. **Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV.** Assessment of pain in the neonate. *J Clinics in Perinatology*. **2013**; 40(3):457-69.
73. **Ovalı F, Çavuşoğlu H, Danışman N, Demirel N, Erdeve Ö, Karaman A.** Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşireliği Kurs Kitapçığı, Türkiye: Ankara. **2012**:14-24.
74. **Alotaibi K, Higgins I, Day J, Chan S.** Paediatric pain management: knowledge, attitudes, barriers and facilitators among nurses-integrative review. *J International Nursing Review*. **2018**; 65(4):524-33.
75. **McCann ME, Greco C, Matthes K.** Essentials of Anesthesia for Infants and Neonates: Cambridge University Press, **2018**.
76. **Akcan E, Yiğit R.** Prematüre bebek ağrı profili: türkçe geçerlilik ve güvenirliliği. *J Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. **2015**; 29(3):97-102.
77. **Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C.** The development of a tool to assess neonatal pain. *J Neonatal network: NN*. **1993**; 12(6):59-66.
78. **Manworren R, WL M.** Çocukların bakımı: cerrahi, işlemsel ve travmatik ağrı. *Pieper P*. **2015**; 3:69-82.
79. **Stevens B, Gibbins S, Franck LS.** Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *J Pediatric Clinics of North America*. **2000**; 47(3):633-50.
80. **Bindler RM, Ball JW, London ML, Davidson MR.** Anne ve çocuk hemşireliği klinik uygulama becerileri kitabı: Nobel Akademik Yayıncılık, **2014**.
81. **Riddell RRP, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al.** Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *J Cochrane Database of Systematic Review*, **2015**; 12.
82. **Jacob E.** Pain assessment and management in children. *J Wong's Nursing Care of Infants Children*. **2011**; 179-202.
83. **Varendi H, Christensson K, Porter RH, Winberg J.** Soothing effect of amniotic fluid smell in newborn infants. *J Early Human Development*. **1998**; 51(1):47-55.

84. **Nandi R, Fitzgerald M.** Opioid analgesia in the newborn. *J European Journal of Pain.* **2005;** 9(2):105-8.
85. **Graham YP, Heim C, Goodman SH, Miller AH, Nemeroff CB.** The effects of neonatal stress on brain development: implications for psychopathology. *J Development Psychopathology.* **1999;** 11(3):545-65.
86. **Ceylan SS, Bolışık B.** Yenidoğan Stres Ölçeği'nin psikometrik özelliklerinin incelenmesi. **2017.**
87. **Als H.** Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality. *J Infant Mental Health Journal.* **1982;** 3(4):229-43.
88. **Yang EV, Glaser R.** Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *J International Immunopharmacology.* **2002;** 2(2):315-24.
89. **Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, et al.** Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Aging Clinical Experimental Research.* **2006;** 18(2):167-70.
90. **Kahraman A, Başbakkal Z.** Yenidoğan Bebeklerin Stresini Değerlendirmede Bir Yöntem; Tükürük Kortizol Düzeyi. *J Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* **2017;** 6(3):136-41.
91. **Yurdakoş E.** Stres Fizyolojisi: İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, **2017** [Available from: <http://docplayer.tr/1719865-Stres-fizyolojisi-prof-dr-ertan-yurdakos-iu-cerrahpasatip-fakultesi-fizyoloji-anabilim-dali>].
92. **Carroll BJ, Schroeder K, Mukhopadhyay S, Greden JF, Feinberg M, Ritchie J, et al.** Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous depression. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* **1980;** 51(3):433-7.
93. **Cândia MF, Osaku EF, Leite MA, Toccolini B, Costa NL, Teixeira SN, et al.** Influence of prone positioning on premature newborn infant stress assessed by means of salivary cortisol measurement: pilot study. *J Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* **2014;** 26:169-75.
94. **Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE.** Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants. *J The Journal of Pediatrics.* **2002;** 140(1):116-8.

95. **Cabral DM, Antonini SRR, Custódio RJ, Martinelli CE, Da Silva CAB.** Measurement of salivary cortisol as a marker of stress in newborns in a neonatal intensive care unit. *J Hormone Research in Paediatrics*. **2013**; 79(6):373-8.
96. **Badiee Z, Asghari M, Mohammadizadeh M.** The calming effect of maternal breast milk odor on premature infants. *J Pediatrics Neonatology*. **2013**; 54(5):322-5.
97. **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. *J Early Human Development*. **2011**; 87(3):151-7.
98. **Neu M, Hazel NA, Robinson J, Schmiede SJ, Laudenslager M.** Effect of holding on co-regulation in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Early Human Development*. **2014**; 90(3):141-7.
99. **Keenan K, Gunthorpe D, Grace D.** Parsing the relations between SES and stress reactivity: Examining individual differences in neonatal stress response. *J Infant Behavior Development*. **2007**; 30(1):134-45.
100. **Herrington CJ, Olomu IN, Geller SM.** Salivary cortisol as indicators of pain in preterm infants: a pilot study. *J Clinical Nursing Research*. **2004**; 13(1):53-68.
101. **Hudson-Barr D, Capper-Michel B, Lambert S, Palermo TM, Morbeto K, Lombardo S.** Validation of the pain assessment in neonates (PAIN) scale with the neonatal infant pain scale (NIPS). *J Neonatal Network*. **2002**; 21(6):15-21.
102. **Torday J, Nielsen HC, Fencel Mde M, Avery ME.** Sex differences in fetal lung maturation. *Am Rev Respir Di*. **1981**; 123:205-8.
103. **Kim KT, Knopp J, Dixon B, Chase JG.** Mechanically ventilated premature babies have sex differences in specific elastance: A pilot study. *J Pediatric Pulmonology*. **2020**; 55(1):177-84.
104. **Smrcek J, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al.** Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *J Archives of Gynecology Obstetrics*. **2005**; 271(1):26-32.
105. **Chambliss LR, Bay RC.** The predictive value of a 5-minute Apgar for developing respiratory distress syndrome. *J Obstetrics Gynecology*. **2005**; 105(4):1.

- 106. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.** Caffeine therapy for apnea of prematurity. *J New England Journal of Medicine*. **2006**; 354(20):2112-21.
- 107. Yangın Ergon E, Colak R, Kivılcım M, Yıldız M, Alkan Özdemir S, Kulali F, et al.** Solunum Sıkıntısı Bulunan 1250 Gram Üzeri Preterm Bebeklerde Profilaktik Kafein Kullanımının Yararları. *J Forbes Tıp Dergisi*. **2020**; 1(3):68-74.
- 108. Chico M, Saudamini RS, Chandrasekaran A, Bhat S.** Predictors of Extubation Failure in Mechanically Ventilated Neonates in the NICU. *Perinatology*, **2018**.
- 109. Türkçapar H.** HPA (hipotalamik-pituitar [hipofiz]-adrenal) Eksen. *J Duygudurum dizisi*. **2001**; 6:257-63.
- 110. Coughlin ME.** Transformative nursing in the NICU: Trauma-informed, age-appropriate care: *Springer Publishing Company*, **2021**.
- 111. Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK.** Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. **2007**; 92(8):3102-7.
- 112. Özkeçeci CF, Karagöl BS.** Mekanik ventilatördeki yenidoğan bebeğin bakımı. *J Kocatepe Tıp Dergisi*, **2021**; 22(1):73-9.
- 113. Boyle EM, McIntosh N.** Sedation and Analgesia. *Manual of Neonatal Respiratory Care: Springer*, **2012**; 473-84.
- 114. Cone S, Pickler RH, Grap MJ, McGrath J, Wiley PM.** Endotracheal suctioning in preterm infants using four-handed versus routine care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. **2013**; 42(1):92-104.
- 115. Riddell RRP, Stevens BJ, McKeever P, Gibbins S, Asztalos L, Katz J, et al.** Chronic pain in hospitalized infants: health professionals' perspectives. *J The Journal of Pain*, **2009**; 10(12):1217-25.
- 116. Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D.** Do we still hurt newborn babies?: A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *J Archives of Pediatrics Adolescent Medicine*. **2003**; 157(11):1058-64.

- 117. Acikgoz A, Yildiz S.** Effects of Open and Closed Suctioning Systems on Pain in Newborns Treated with Mechanical Ventilation. *Pain Manag Nurs.* **2015**; 16(5):653-63.
- 118. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al.** Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *J The Lancet Respiratory Medicine.* **2015**; 3(10):796-812.
- 119. Mörelius E, Hellström-Westas L, Carlén C, Norman E, Nelson N.** Is a nappy change stressful to neonates? *J Early Human Development.* **2006**; 82(10):669-76.
- 120. Mörelius E, He H-G, Shorey S.** Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review. *J International Journal of Environmental Research Public Health.* **2016**; 13(3):337.
- 121. Gadicherla S, Shenoy RP, Patel B, Ray M, Naik B, Pentapati KC.** Estimation of salivary cortisol among subjects undergoing dental extraction. *J Clin Exp Dent.* **2018**; 10(2):116-119.
- 122. Avcu F.** İnvaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyondaki prematürelerde ağrının değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan University, Konya, 2019.
- 123. Cignacco E, Hamers J, van Lingen RA, Stoffel L, Buchi S, Muller R, et al.** Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *J Swiss Medical Weekly.* **2009**; 139(15):226.