



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ijtms>
e-ISSN: 3061-9912

International Journal of **Tokat Medical Sciences**

Yıl: 2026
Cilt: 18
Sayı: 2

2009



EDİTÖR KURULU

Editör

Prof. Dr. Raşit KILIÇ

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Filiz ÖZSOY

Alan Editörleri

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü

Doç. Dr. Şerife Gülhan KONUK

Doç. Dr. Engin KÖLÜKÇÜ

Doç. Dr. Mehmet Burtaç EREN

Doç. Dr. Elif KAYA ÇELİK

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Prof. Dr. Murat BEYHAN

Doç. Dr. Ömer KUTLU

Doç. Dr. Rıza ÇITIL

Doç. Dr. Orhan SÜMBÜL

Temel Tıp Bilimleri Bölümü

Prof. Dr. Fikret GEVREK

Prof. Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Metehan AKÇA

Dr. Öğr. Üyesi Seda OCAKLI

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Mustafa YILMAZ

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Osman DEMİR

Dil Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün ÖKSEL

Teknik Editör

Dr. Öğr. Üyesi Burhan ERTEKİN

İÇERİKLER

- **ARAŞTIRMA MAKALESİ**
Nonfermentatif bakterilerin kolistin duyarlılığının saptanmasında Vitek-2 otomatize sistem ile sıvı mikrodilüsyon yönteminin karşılaştırılması
[Gülgün Yenişehirli](#)*, [Merve Eke](#), [Yağmur Akın Kuran](#)
Sayfa 71-78 [PDF Görüntüle](#)
- **ARAŞTIRMA MAKALESİ**
Fever Management Knowledge and Anxiety Among Mothers Presenting to the Emergency Department
[Serhat Karaman](#)*, [Sibel Güngör](#)
Sayfa 79-89 [PDF Görüntüle](#)
- **ARAŞTIRMA MAKALESİ**
Evaluation of the effect of hand massage on arterial blood pressure, pulse, respiration and fetal heart rate in pregnant women diagnosed with preeclampsia: a randomized study
[Öznur Çetin](#)*, [Mürüvvet Başer](#)
Sayfa 90-99 [PDF Görüntüle](#)
- **ARAŞTIRMA MAKALESİ**
Is there a relationship between umbilical cord vitamin D levels and respiratory distress in newborns?
[Nilufer Okur](#)*, [Gülsüm Kadioğlu Şimşek](#), [Mehmet Büyüktiryaki](#), [Hayriye Gözde Kanmaz Kutman](#)
Sayfa 100-107 [PDF Görüntüle](#)
- **OLGU SUNUMU**
Severe Maxillofacial Trauma Following Industrial Rubber Cutting Machine Entrapment: A Case Report
[Mehmet Necmeddin Sutaşır](#)*
Sayfa 108-113 [PDF Görüntüle](#)
- **OLGU SUNUMU**
Eozinofili ile Başlayan ve Sonrasında T Hücreli Lenfoma Tanısı Konan Bir Olgu: Klinik ve Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi
[Metehan Kaygı](#)*, [Derya Deniz Kürekçi](#)
Sayfa 114-118 [PDF Görüntüle](#)
- **DERLEME**
Sessiz Tehdit: Konnektif Doku Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyonun Tanı ve Takibi
[Ahmet Cemal Pazarlı](#)*, [Kayihan Karaman](#), [Berrin Akın](#)
Sayfa 119-131 [PDF Görüntüle](#)
- **MEKTUP**
“Lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısında faset eklem enjeksiyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi” başlıklı makale üzerine yorum
[Vedat Altuntaş](#)*
Sayfa 132-136

Nonfermentatif Bakterilerin Kolistin Duyarlılığının Saptanmasında Vitek-2 Otomatize Sistem ile Sıvı Mikrodilüsyon Yönteminin Karşılaştırılması

Comparison of VITEK-2 Automated System and Broth Microdilution Method in Determining Colistin Suceptibility of Nonfermentative Bacteria

Gülğün Yenişehirli^{1,*}, Merve Eke², Yağmur Akın Kuran¹

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, 112 Acil Sağlık Hizmetleri

Öz

Amaç: Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesinin yanı sıra kolistin duyarlılığının saptanmasında Vitek 2 otomatize sistem ile sıvı mikrodilüsyon yönteminin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2020 - Şubat 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları dahil edildi. İzolatların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Vitek 2 otomatize sistemle gerçekleştirildi. Tüm izolatların kolistin MİK değerleri EUCAST önerileri doğrultusunda sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* izolatları en fazla yoğun bakımdan (46 izolat, % 92) *P. aeruginosa* izolatları en fazla servislerden (16 izolat, % 57.1) izole edildi. *A. baumannii* izolatlarının % 98'inin imipenem ve meropeneme dirençli olduğu gözlemlendi. *P. aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajan piperasilin-tazobaktam'dı (%32.14). Çalışmaya alınan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının tamamı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile kolistine duyarlı bulundu. VİTEK 2 otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde ettiğimiz MİK değerlerini karşılaştırdığımızda, 2 yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Vitek 2 otomatize sistemde *A. baumannii* için esansiyel uyum (EU) % 56, kategorik uyum (KU) % 96, *P. aeruginosa* için esansiyel uyum (EU) % 46, kategorik uyum (KU) % 92.8; Büyük Hata (BH) *A. baumannii* için % 4, *P. aeruginosa* için % 7.1 olarak hesaplandı.

Sonuç: *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları için; Vitek 2 otomatize sistemde kolistin MİK değerlerinin yüksek hatta dirençli bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır. Özellikle kritik hastalarda kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, antimikrobiyal duyarlılık, kolistin.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibility profiles of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolates isolated from blood cultures, as well as to compare the Vitek 2 automated system with the broth microdilution method in determining colistin susceptibility.

Materials and Methods: *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolates isolated from blood cultures at Tokat Gaziosmanpaşa University Research and Practice Hospital Microbiology Laboratory between January 2020 and February 2024 were included in our study. Identification and antimicrobial susceptibility tests of the isolates were performed by the Vitek 2 automated system. Colistin MIC values of all isolates were determined by broth microdilution method in accordance with EUCAST recommendations.

Results: *A. baumannii* isolates isolated from blood cultures were mostly isolated from intensive care unit (46 isolates, 92 %) and *P. aeruginosa* isolates were mostly isolated from services (16 isolates, 57.1 %). We observed that 98 % of *A. baumannii* isolates were resistant to imipenem and meropenem. The antimicrobial agent to which *P. aeruginosa* isolates were most resistant was piperacillin-tazobactam (32.14 %). All *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolates included in the study were found susceptible to colistin by the broth microdilution method. When we compared the MIC values of VİTEK 2 automated system with the MIC values obtained by the broth microdilution method, we found a statistically significant difference between the two methods. The essential agreement (EA) was 56 % and the categorical agreement (CA) was 96 % for *A. baumannii*; for *P. aeruginosa*, the essential agreement (EA) was 46 % and the categorical agreement (CA) was 92.8 %; the Major Error (ME) was calculated as 4 % for *A. baumannii* and 7.1 % for *P. aeruginosa*.

Conclusion: For *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolates; it should be kept in mind that colistin MIC values may be high or even resistant in the Vitek 2 automated system. Especially in critically ill patients, colistin susceptibility should be evaluated by broth microdilution method.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial susceptibility, colistin.

Giriş

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken teşhis ve uygun tedavisi mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Uygun antibakteriyel ajanla en kısa sürede tedaviye başlanması tedavinin başarı şansını arttırmaktadır. Bu nedenle, bakteriyemiye yol açan mikroorganizmalar ile bunların antibiyotik direnç profillerinin bilinmesinin tedavide kritik rolü vardır (1).

Nonfermentatif gram negatif bakteriler, kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir bölümünden sorumludur. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen nonfermentatif gram negatif bakteriler *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (2). İnvaziv tıbbi cihaz uygulamaları, hastanın altta yatan kronik bir hastalığı olması, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan kullanımı ve uzun hastane yatış süresi gibi etkenler *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonların sıklığında artışa sebep olmaktadır.(3)

P. aeruginosa ve *A. baumannii* birçok antimikrobiyal ilaca hem intrinsik hem de kazanılmış direnç göstermektedir (4, 5). Dolayısıyla *P. aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyal ajanlar oldukça kısıtlıdır (5). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) Şubat 2017'de yayınladığı, acil olarak yeni antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler listesinde *P. aeruginosa* ve *A.baumannii*'yi kritik öncelikli (Grup 1) olarak sınıflandırmıştır (6). Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının artması ve yeni antimikrobiyal ilaç gelişiminin bu artışın gerisinde kalması, yüksek toksisiteleri nedeniyle uzun süredir kullanımda olmayan bazı antimikrobiyal ajanların tekrar kullanıma girmesine sebep olmuştur (4). Kolistin, ilk defa 1949'da *Paenibacillus polymyxa*'dan elde edilen polimiksin grubu bir antimikrobiyaldır (7). Etki spektrumu dar olmasına rağmen, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* gibi çoklu ilaç dirençli ve genişlemiş ilaç dirençli gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Kolistinin antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için önerilen yöntem mikrodilüsyon yöntemidir. Zahmetli ve zaman alıcı bir yöntem olan mikrodilüsyon testi birçok laboratuvarın rutin uygulamaları içinde yer alamamaktadır. Mikrodilüsyon yöntemi dışındaki duyarlılık yöntemlerinin ise kolistin duyarlılığını belirlemek amacıyla kullanımı tartışmalıdır (7, 8).

Çalışmamızda. hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesinin yanı sıra mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen kolistin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin Vitek-2 otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2020 - Şubat 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültürlerinden izole edilip stok besiyerinde -80°C de muhafaza edilen tüm *Acinetobacter baumannii* (N=50) ve *Pseudomonas aeruginosa* (N=28) izolatları dâhil edildi. Bir hastadan birden fazla üreme olması durumunda sadece 1 izolat çalışmaya alındı.

Laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örnekleri Render BC 128 Kan Kültürü Sisteminde (Render Biotech Co. Ltd., Çin) inkübe edildi. Pozitif sinyal veren şişelerden koyun kanlı agar besiyerine (Oxoid, Birleşik Krallık) ve EMB besiyerine (Oxoid, Birleşik Krallık) pasaj yapıldı. Besiyerleri 18-24 saat 37°C'de inkübe edildi. Üreyen izolatların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Vitek-2 (bio-Mérieux, Fransa) otomatize sistemle gerçekleştirildi. İzolatların duyarlılık durumlarını değerlendirmek için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2024 (EUCAST) kriterleri kullanıldı (9).

İzolatların kolistin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle EUCAST önerileri doğrultusunda belirlendi (9). Bu amaçla kolistin sülfatın (Sigma-Aldrich, ABD) distile su içinde 640µg/ml'lik stok solüsyonu hazırlandı. Steril U tabanlı 96 çukurlu mikropklara Mueller Hinton sıvı besiyeri (25 mg/L Ca²⁺ ve 12.5 mg/L Mg²⁺ eklenmiş) (Oxoid, Birleşik Krallık) kontrol ve üreme kontrol çukurlarına 200 µl diğer tüm çukurlara 100 µl olacak şekilde dağıtıldı. Kolistin sülfatın (0.06-32µg/ml) konsantrasyonlarda seri dilüsyonları yapılarak mikropklak çukurlarına eklendi. Ardından 24 saatlik taze kültürden 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlanan bakteri süspansiyonları 1/10 oranında sulandırılarak besiyeri kontrol çukuru hariç tüm çukurlara 5 µl eklendi. Mikropklaklar 35°C'de 24 saat inkübasyonun ardından okundu. Üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon çukurunun konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edildi. Her izolat 2 kez çalışıldı. Aynı izolatın kolistin MİK değerleri arasında 2 dilüsyon veya daha fazla fark olması durumunda test tekrar edildi. EUCAST-2024 sınır değerlerine göre *A. baumannii* için MİK 2 µg/ml ve altındaysa duyarlı, üzerindeyse dirençli; *P. aeruginosa* için MİK 4 µg/ml ve altındaysa

duyarlı üstüneyse dirençli kabul edildi (9).

Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (kolistin için MİK aralığı 0.5-4 µg/ml) ve *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitif) (kolistin MİK değeri 4 µg/ml) kullanıldı (9).

Veriler normal dağılım göstermediği için istatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanılarak Wilcoxon signed rank test ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca Vitek 2 otomatize sistemin *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* MİK değerleri için Esansiyel Uyum (EU), Kategorik Uyum (KU), Büyük Hata (BH) oranları hesaplandı. EU test edilen izolatın MİK değerinin referans yöntemle elde edilen MİK değeriyle ± 1 dilüsyon uyumudur. KU test edilen izolatın referans kabul edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile duyarlı, dirençli uyumudur. BH bir antibiyotik duyarlılık testinde dirençli bulunan izolatın karşılaştırıldığı referans yöntemde duyarlı sonuç vermesi;

ÇBH ise bir antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı bulunan izolatın karşılaştırıldığı referans yöntemle dirençli sonuç vermesi olarak tanımlanmaktadır (10).

Bulgular

Bu çalışmada *A. baumannii* izolatları en fazla yoğun bakımdan (46 izolat, % 92) *P. aeruginosa* izolatları

ise en fazla servislerden (16 izolat, % 57.1) gelen kan kültürlerinden izole edildi. (Tablo 1).

Tablo 1. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üreyen kan kültürü örneklerinin gönderildiği birimler

Birim	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Sayı	%	Sayı	%
Yoğun Bakım	46	92	12	42.9
Servis	4	8	16	57.1
Toplam	50	100	28	100

Vitek-2 otomatize sistemle belirlenen antimikrobiyal direnç profilleri incelendiğinde *A. baumannii* izolatlarının % 98'inin imipenem ve meropenem dirençli olduğu gözlemlendi. *P. aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu

antimikrobiyal ajan piperasilin-tazobaktamdı (%32.14). *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık durumları Tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal direnç durumları (Vitek 2 otomatize sistem)

Antimikrobiyal	<i>A. baumannii</i> (N=50)		<i>P. aeruginosa</i> (N=28)	
	Dirençli		Dirençli	
	N	%	N	%
Piperasilin_tazobaktam	-	-	9	32.4
Seftazidim	-	-	5	17.9
İmipenem	49	98	7	25
Meropenem	49	98	4	14.3
Siprofloksasin	49	98	7	25
Levofloksasin	42	84	8	28.6
Amikasin	33	66	2	7.14
Tobramisin	36	72	2	7.14
Kolistin	2	4	1	3.6

Çalışmaya alınan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının tamamı mikrodilüsyon yöntemi ile kolistine duyarlı bulundu. (Tablo 3) *A. baumannii* izolatlarının MİK90 değeri 0.5 µg/ml, *P. aeruginosa*

izolatlarının MİK90 değeri 1 µg/ml olarak belirlendi. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının kolistin MİK aralıkları, MİK50 ve MİK90 değerleri Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenen kolistin duyarlılıkları, MİK aralıkları, MİK50, ve MİK90 değerleri

Mikroorganizma	Kolistin			
	MİK Aralığı	MİK50	MİK90	Duyarlı
		(µg/ml)		N (%)
<i>A. baumannii</i>	0.006-1	0.25	0.5	50 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	0.006-2	0.25	1	28 (100)

Mikrodilüsyon yöntemi ile kolistine duyarlı bulunan 2 *A. baumannii* ve 2 *P. aeruginosa* izolatı Vitek-2 otomatize sistemle kolistin dirençli olarak saptandı. VİTEK 2 otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde ettiğimiz MİK değerlerini karşılaştırdığımızda, 2 yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0.0001).

Vitek-2 otomatize sistemde *A. baumannii* için esansiyel uyum (EU) %56 kategorik uyum (KU) % 96, *P. aeruginosa* için esansiyel uyum (EU) %46, kategorik uyum (KU) % 92.8 olarak hesaplandı. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırıldığında Vitek-2 otomatize sistemde Büyük Hata (BH) *A. baumannii* için % 4, *P. aeruginosa* için % 7.1 olarak bulundu. (Tablo 4)

Tablo 4. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının Vitek 2 otomatize sistem ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen kolistin duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması

Mikroorganizma	Esansiyel Uyum	Kategorik Uyum	Büyük Hata
		%	
<i>A. baumannii</i>	56	96	4
<i>P. aeruginosa</i>	46	92.8	7.1

Tartışma

P. aeruginosa ve *A. baumannii*, birçok antimikrobiyal ajana karşı intrinsik ya da kazanılmış direnç göstermeleri, hastane ortamında uzun süre yaşayabilmeleri sebebiyle kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli etkenlerindendir. Uzun süreli, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımı dirençli izolatların etken olduğu enfeksiyonlarda artışa yol açmanın yanı sıra tedavi seçeneklerinin de kısıtlanmasına sebep olmaktadır (11, 12).

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının % 98'i imipenem ve meropenem, *P. aeruginosa* izolatlarının %25'i imipenem, % 14.3'ü meropenem dirençli olarak bulundu. Samsun'da 2021 yılında yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter* izolatlarında imipenem ve meropenem direnci % 75, *Pseudomonas* izolatlarında imipenem direnci % 27, meropenem direnci % 16 olarak saptanmıştır (13). Öner ve arkadaşları 2024 yılında yaptıkları benzer çalışmada *Acinetobacter* izolatlarında imipenem ve meropenem direncini sırasıyla % 64.3 ve 69. *Pseudomonas* izolatlarında imipenem ve meropenem dirençlerini de sırasıyla % 32.6 ve 30.3 olarak tespit etmişlerdir (14). Albayrak ve arkadaşları 2017-2019 yıllarını kapsayan çalışmalarında *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direncini % 81-95 olarak tespit etmişlerdir (15). Bedir ve arkadaşları kan kültürlerinden izole ettikleri *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem direncini % 39.4, meropenem direncini %32.6 olarak belirlemişlerdir (16). Avrupa antimikrobiyal

direnç surveyansı 2023 raporunda 2021 yılı için karbapenem direnci *P. aeruginosa* izolatlarında % 18.1 ve *A. baumannii* izolatlarında % 48 olarak bildirilmiştir (17).

Piperasilin tazobaktam antipsödomonal etki gösteren geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterir (18). Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal piperasilin-tazobaktamdı (% 32.14). Bu bulgumuz ülkemizde önceki yıllarda yapılan çalışmalarla uyumludur (13, 14, 16). Avrupa antimikrobiyal direnç surveyansı 2023 raporuna göre Türkiye'de *P. aeruginosa* izolatlarında piperasilin-tazobaktam direnci 2019 yılında % 34.1, 2020 yılında % 32.2, 2021 yılında %32.5'dir. Diğer yandan aynı raporda Avrupa genelinde direnç 2021 yılında .% 18.7 olarak bildirilmektedir (17).

Çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasin direncini *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla % 98 ve % 84, *P. aeruginosa* izolatlarında % 25 ve % 28.6 olarak belirledik. Ülkemizden ve diğer ülkelerden yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir (13-15, 19-23).

Aminoglikozidler protein sentezini inhibe ederek etki gösteren geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatları ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde kombine edilerek kullanılmaktadır (24). Çalışmaya dahil edilen *A. baumannii* izolatlarının % 33'ü amikasin, % 36'sı tobramisine dirençliydi. *P. aeruginosa* izolatlarının ise % 7.14'ü amikasin ve tobramisine dirençli bulundu. Ülkemizde önceki yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında Öner ve ark *A. baumannii*

izolatlarında amikasin direncini % 65.8, *P. aeruginosa* izolatlarında % 16.1, Ateş ve ark. *A. baumannii* izolatlarında amikasin direncini % 46.3, tobramisin direncini % 50, *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin direncini % 85.7, tobramisin direncini % 88.3, Beder ve ark. *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin direncini % 3.6, tobramisin direncini % 4.1 bulmuşlardır (14, 16, 19).

Avrupa antimikrobiyal direnç surveyansı 2023 raporuna göre Türkiye’de *P. aeruginosa* izolatlarında Çoklu ilaç direnci (ÇİD); 2020 yılında % 27.5, 2021 yılında % 28.1, *A. baumannii* izolatlarında ÇİD 2020 yılında % 84.7, 2021 yılında % 84.8 olarak bildirilmiştir (17). Bu sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ÇİD’ni *A. baumannii* izolatlarında % 98, *P. aeruginosa* izolatlarında % 25 olarak bulduk. Antibiyotik direnç oranlarının coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra kullanılan antibiyotik duyarlılık yöntemi, hastanenin ampirik ve profilaktik antibiyotik kullanımı politikası gibi faktörler rapor edilen antibiyotik direnç oranlarının farklı olmasına sebep olmaktadır.

ÇİD izolatlar da dahil tüm *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları 2024 EUCAST kriterlerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kolistine duyarlıydı. Diğer yandan Vitek-2 otomatize sistemde ise *A. baumannii* izolatlarının % 96’sı ve *P. aeruginosa* izolatlarının % 96.4’ü kolistine duyarlı bulundu. Ateş ve ark. kan kültürlerinden izole ettikleri *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında Vitek-2 otomatize sistemde kolistin duyarlılığını sırasıyla % 97.4 ve 97 olarak belirlemişlerdir (19). Kolistin gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eski bir antimikrobiyal ajandır. Ciddi nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri olması sebebiyle kullanılmamaktadır. Günümüzde ÇİD ve/veya karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların artmasıyla kolistin tekrar kullanıma girmiştir (25, 26). Kolistin duyarlılığının tespit edilmesinde en güvenilir metod olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi önerilmektedir. Bunun yanı sıra kolistin sıvı disk elüsyon yöntemi, kolistin agar test, E test ve

otomatize sistemlerle kolistin duyarlılığı test edilebilmektedir (27). Otomatik olarak çalışan antimikrobiyal duyarlılık test yöntemleri ile elde edilen sonuçlar tartışmalı olmasına rağmen daha pratik olduklarından alternatif olarak kullanılmaktadır (28, 29). Çalışmamızda VİTEK 2 otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde ettiğimiz kolistin MİK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p < 0.0001$). Vitek-2 otomatize sistemde *A. baumannii* için KU % 96, BH % 4, *P. aeruginosa* için KU % 92.8, BH % 7.1 olarak hesapladık. ISO kriterlerine göre (KU için ≥ 90 ; BH için ≤ 3) değerlendirme yapıldığında *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında KU kabul edilebilir sınırlarda olmasına rağmen BH değeri belirlenen sınırın üstündedir (30). Benzer şekilde Şafak ve ark. 104 gram negatif bakterinin sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve Vitek-2 otomatize sistem kolistin duyarlılık sonuçlarını karşılaştırmış ve BH oranını % 3.8 olarak bulmuşlardır (31). Bizim sonuçlarımızın tersine Tanrıverdi-Çaycı ve ark çalışmalarında BH oranını kabul edilebilir sınırlarda bulmuşlardır. Söz konusu çalışmada 126 gram negatif izolatın kolistin duyarlılık durumları sıvı mikrodilüsyon ve Vitek-2 otomatize sistemle değerlendirilmiş. otomatize sistem için KU % 84.12, BH % 1.09 olarak rapor edilmiştir (32). BH oranının daha net değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda izolatla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılığı ÇBH’nin hesaplanamamasıdır. Bir antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı bulunan izolatın karşılaştırıldığı referans yöntemde dirençli sonuç vermesi Çok Büyük Hata (ÇBH) olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda referans yöntemle hiçbir izolatı kolistin dirençli bulmadık. Bu sebeple ÇBH’yi hesaplayamadık.

Sonuç olarak; çalışmamızın sonuçları kolistin duyarlılığını belirlemede en güvenilir yöntemin sıvı mikrodilüsyon yöntemi olduğunu desteklemektedir. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları için; Vitek-2 otomatize sistemde kolistin MİK değerlerinin yüksek hatta dirençli bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle kritik hastalarda kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.09.2022 tarihinde 22-KAEK-185 kayıt numarasıyla onay alınmıştır.

Finansman: Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (2023/2) desteklenmiştir.

Yazar Katkıları: Araştırma fikri GY.; Çalışmanın tasarımı: GY, ME, YAK.; Deneylerin yapılması ve verilerin toplanması: GY, ME, YAK.; Veri analizi: GY, ME, YAK.; Verilerin yorumu: GY, ME.; Makalenin yazımı: GY.; Makalenin eleştirel gözle incelenmesi: GY, ME, YAK.; Makalenin son halinin onaylanması: GY.

Kaynaklar

- Öncül O. Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:575-604.
- Rattanaumpawan P, Ussavasodhi P, Kiratisin P, Aswapokee N. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2013;13:167.
- Gokale SK, Metgud SC. Characterization and antibiotic sensitivity pattern of nonfermenting gram-negative bacilli from various clinical samples in a tertiary care hospital, Belgaum. J Pharm Biomed Sci. 2012;17:1-5.
- Khuntayaporn P, Thirapanmethee K, Chomnawang MT. An Update of Mobile Colistin Resistance in Non-Fermentative Gram-Negative Bacilli. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 12:882236.
- Çıragil P. Pseudomonas ve ilişkili bakteriler. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds) Tıbbi Mikrobiyoloji, 6. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010:333-41
- WHO. Yeni Antibiyotiklerin Araştırma, Keşfi ve Geliştirilmesine Rehberlik Edecek Antibiyotik Dirençli Bakterilerin Küresel Öncelik Listesi. 27 Şubat 2017. 2020. Çevrimiçi olarak şu adreste mevcuttur: http://www.who.int/medicines/publication/s/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf (erişim tarihi 20 Şubat 2022).
- Ezadi F, Ardebili A, Mirnejad R. Antimicrobial susceptibility testing for polymyxins: challenges, issues, and recommendations. J Clin Microbiol. 2019;57(4).
- Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederens BM, Kluytmans JA, van Keulen PH. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3726-3730.
- EUCAST (2024). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2024. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters. Approved Guideline. 3rd ed. CLSI document M23-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:85-98.
- Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. Front Microbiol. 2011;2:65.
- Tanrıverdi Çaycı Y, Karacan G, Gür Vural D, Bilgin K, Birinci A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021;5(1):44-49.
- Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H. Kan kültüründen izole edilen gram negatif çomaklar ve antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(4):274-281.
- Albayrak H, Bayraktar MT, Yıldız Zeyrek F. Antibiotic Resistance Profile of *Acinetobacter* species isolated from Blood Cultures of inpatients in Harran University Hospital. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2021;18(2):165-169.
- Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*

- suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç paterninin incelenmesi. ANKEM Derg. 2024;38(2):71-78.
17. WHO. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023 (2021 data)
18. Gülay Z, Hücre Duvar Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller. ANKEM Derg. 2003. 17, 192-204
19. Ateş F, Çiftçi N, Tuncer İ, Türk Dağı H. Kan kültürlerinden soyutlanan nonfermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2018;48(1):66-71
20. Karakoç E, Ayyıldız A, Yelken B. Antibiotic Resistance of Acinetobacter strains In Our Intensive Care Unit: A Retrospective Study. Acta Medica Nicomedia. 2023; 6(1): 60 - 64.
21. Beriş FŞ, Budak EE, Gülek D, Uzun A, Çizmecı Z, Mengeloğlu FZ, et al. Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan klinik Acinetobacter baumannii izolatlarında beta-laktamaz gen sıklığı ve dağılımının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2016;50(4):511-21.
22. Tsalidou M, Stergiopoulou T, Bostanitis I, Nikaki C, Skoumpa K, Koutsoukou T, et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance and Multidrug Resistance Prevalence of Clinical Isolates in a Regional Hospital in Northern Greece. Antibiotics. 2023; 12(11):1595.
23. Rödenbeck M, Ayobami O, Eckmanns T, Pletz MW, Bleidorn J, Markwart R. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. Euro Surveill. 2023;28(20):2200672.
24. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(6):a027029.
25. Novović K, Jovčić B. Colistin Resistance in Acinetobacter baumannii: Molecular Mechanisms and Epidemiology. Antibiotics (Basel). 2023 Mar 4;12(3):516.
26. Ezadi F, Ardebili A, Mirnejad R. Antimicrobial susceptibility testing for polymyxins: challenges, issues, and recommendations. J Clin Microbiol. 2019;57(4):e01390-18.
27. Humphries RM, Green DA, Schuetz AN, et al. Multicenter Evaluation of Colistin Broth Disk Elution and Colistin Agar Test: a Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute. J Clin Microbiol. 2019;57(11):e01269-19. ,
28. Chew KL, La MV, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and mcr-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. J Clin Microbiol. 2017 Sep;55(9):2609-2616.
29. Ananda T, Vandana KE, Mukhopadhyay C. Comparative evaluation of Vitek®2 and broth microdilution method for colistin susceptibility testing of Gram-negative isolates from intensive care unit in a tertiary care hospital Indian J Med Microbiol [Internet], 48 (100559) (2024), Article 100559, 10.1016/j.ijmmb.2024.100559
30. International Organization for Standardization. ISO 20776- 2:2007. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices [Internet]. Geneva: ISO [erişim 1 Mart 2018]. <https://www.iso.org/standard/41631.html>.
31. Şafak, B., Tombak, Ö., Eren Topkaya, A. Kolistin Antimikrobiyal Duyarlılık Testinin Vitek-2 Ve Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemleriyle Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. Namık Kemal Tıp Dergisi, 2020; 8(1): 73-78.
32. Tanrıverdi Y, Çınar C, Bilgin K, Gür Vural D, Birinci A. Kolistin Direncinin Saptanmasında Sıvı Mikrodilüsyon ve Otomatize Sistem Sonuçlarının Karşılaştırılması. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. Eylül 2020;10(3):297-301.

Fever Management Knowledge and Anxiety Among Mothers Presenting to the Emergency Department

Acil Servise Başvuran Annelerde Ateş Yönetimi Bilgi Düzeyi ve Kaygı Durumu

Serhat Karaman^{1,*}, Sibel Güngör²

¹ Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

² Tokat State Hospital, Tokat, Turkey

Abstract

Objective: Fever is among the most common symptoms of childhood illness and often leads parents to seek emergency care due to anxiety. This study aimed to examine whether mothers' fever management knowledge and anxiety levels differed according to the number of children they had. **Materials and Methods:** This cross-sectional study included 450 mothers of children aged 0–6 years presenting with fever to the Pediatric Emergency Departments of Tokat State Hospital and Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital. Data were collected between January and May 2019 using a structured questionnaire, a fever management knowledge test, and the Beck Anxiety Scale. Statistical analyses included t-test, ANOVA, and correlation tests, with $p < 0.05$ considered significant.

Results: The mean age of mothers was 29.73 ± 6.09 years; 29.6% had one child and 70.4% had two or more. The mean fever management knowledge score was 70.33%. Mild, moderate, and high anxiety were observed in 46.4%, 34.7%, and 18.9% of mothers, respectively. Higher knowledge levels were associated with being a teacher or healthcare worker, living in smaller settlements, having a nuclear family, lower income, frequent childhood febrile illnesses, and absence of previous febrile seizures in the child ($p < 0.05$). Mothers whose children had experienced febrile seizures had significantly higher anxiety ($p < 0.05$). Knowledge and anxiety levels did not differ by number of children ($p > 0.05$).

Conclusion: Fever management knowledge and anxiety levels were similar among mothers regardless of the number of children. Educational programs should focus on improving mothers' understanding of fever, correct thermometer use, and distinguishing fever from high fever, with priority given to younger mothers and those with lower educational levels.

Keywords: fever management, maternal knowledge, maternal anxiety, pediatric emergency, fever phobia

Öz

Amaç: Ateş, çocukluk çağında sık görülen bir belirti olup ebeveynlerde kaygıya yol açmakta ve acil başvuruların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu çalışma, ateş nedeniyle acil servise başvuran annelerin ateş yönetimi bilgi düzeyleri ile kaygı düzeylerinin çocuk sayısına göre değişip değişmediğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel nitelikteki araştırma, Tokat Devlet Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne ateş yakınmasıyla başvuran 0–6 yaş çocukların anneleri ($n=450$) ile yürütülmüştür. Veriler 2019 yılı Ocak–Mayıs aylarında anket formu, ateş yönetimi bilgi testi ve Beck Anksiyete Ölçeği kullanılarak toplanmış; t-testi, ANOVA ve korelasyon analizi uygulanmıştır ($p < 0.05$).

Bulgular: Annelerin yaş ortalaması $29,73 \pm 6,09$ yıldır; %29,6'sı tek çocuklu, %70,4'ü iki ve üzeri çocuğa sahiptir. Ateş yönetimi bilgi düzeyi ortalama %70,33 bulunmuştur. Annelerin %46,4'ü hafif, %34,7'si orta, %18,9'u yüksek düzeyde kaygı yaşamaktadır. Öğretmen veya sağlık çalışanı olan, kırsal/ilçe merkezinde yaşayan, çekirdek aileye sahip, geliri düşük, çocuğu yılda ≥ 5 kez ateşli hastalık geçiren ve çocuğu daha önce ateşli nöbet geçirmemiş annelerde bilgi düzeyi daha yüksektir ($p < 0.05$). Çocuğu ateşli nöbet geçiren annelerin kaygısı anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.05$). Bilgi ve kaygı düzeyleri çocuk sayısına göre farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Sonuç: Tek çocuklu ve çok çocuklu annelerin ateş yönetimi bilgi ve kaygı düzeyleri benzerdir. Annelerin kaygısını azaltmak için ateşin tanımı, yararları, termometre kullanımı ve ateş-yüksek ateş ayrımını içeren eğitim programları uygulanmalı; özellikle genç ve düşük eğitim düzeyine sahip annelere öncelik verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: ateş yönetimi, annelerin bilgi düzeyi, annelerin kaygı düzeyi, çocuk acil servis, ateş fobisi

Introduction

Fever is one of the most frequent reasons for pediatric emergency and outpatient visits, accounting for nearly one-third of childhood presentations (1). Despite being a physiological response to infection, many parents perceive fever as a harmful condition rather than a symptom, leading to heightened anxiety and unnecessary medical consultations (2). Misconceptions such as the belief that untreated fever will inevitably result in febrile seizures, brain damage, or death further reinforce parental fear (3).

Although fever is defined as a rectal temperature above 38°C or an oral temperature above 37.8°C, clinical management should prioritize the child's comfort rather than temperature reduction alone (4). Evidence indicates that parental fear—commonly referred to as “fever phobia”—remains widespread, with many parents misidentifying mild fever as high fever and frequently waking children to administer antipyretics or check their temperature (5–7). These practices can disrupt rest and potentially delay recovery.

Providing parents, particularly mothers, with accurate and comprehensible guidance on fever management is essential to preventing unnecessary emergency department use and promoting safe home care practices (8). Maternal anxiety is influenced by insufficient knowledge about childhood illnesses and caregiving, which may adversely affect both maternal functioning and child well-being (9). Increasing mothers' knowledge is shown to reduce anxiety and improve confidence in managing fever episodes.

This study aimed to investigate whether mothers' knowledge and anxiety levels related to fever management differ according to the number of children they have.

Materials and Methods

Study Design

This descriptive, cross-sectional study was conducted to examine whether mothers' fever

management knowledge and anxiety levels differed according to the number of children they had and other demographic characteristics.

Study Setting and Period

The study was carried out at the Pediatric Emergency Departments of Tokat State Hospital and the Pediatric Emergency Department of Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital University Faculty of Medicine Hospital between January and May 2019.

Sample and Inclusion Criteria

The study population consisted of mothers presenting to the pediatric emergency department with children aged 0–6 years who had fever complaints. A total of 450 mothers who met the criteria and voluntarily agreed to participate were included in the study.

Inclusion Criteria

- Mothers aged 18 years and older
- Having a child aged 0–6 years presenting with fever
- Ability to communicate in Turkish
- Voluntary participation and providing written/verbal consent

Exclusion Criteria

- Mothers whose children had chronic neurological or metabolic diseases
- Mothers with diagnosed psychiatric disorders
- Mothers who refused to participate
- Incomplete or incorrectly completed questionnaires

Data Collection Tools

1. Questionnaire Form

Developed with expert input, the questionnaire included multiple-choice and open-ended questions regarding demographic characteristics and fever management practices.

2. Fever Management Knowledge Test

This researcher-developed test consisted of six items assessing mothers' knowledge of fever management. Validity and reliability analyses included item difficulty, item discrimination, lower-upper quartile t-test, KR-20, Spearman two-half reliability, and item-total correlations.

- KR-20 reliability coefficient: $\alpha = 0.80$
- Spearman-Brown correlation: $r = 0.85$
- Item-total correlations: **0.32–0.72**

3. Beck Anxiety Scale

Developed by Beck et al. (1988) and adapted to Turkish by Ulusoy et al. (1998), the 21-item scale evaluates the frequency of anxiety symptoms. Each item is scored 0–3, with total scores ranging from 0 to 63. Higher scores indicate greater anxiety. Cut-off points:

- 0–7: minimal anxiety
- 8–17: mild anxiety
- 18–24: moderate anxiety
- 25–63: severe anxiety

Data Collection Procedure

Institutional permissions were obtained prior to the study. Mothers who agreed to participate were informed about the study, and written and verbal consent was obtained. Data were collected through face-to-face interviews lasting approximately 10–15 minutes.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS 21.0. Descriptive statistics included frequency, percentage, mean, and standard deviation. Independent samples t-test and one-way ANOVA were used to compare knowledge and anxiety scores across demographic variables. Pearson correlation analysis examined the relationship

between fever management knowledge and anxiety levels. Significance was set at $p < 0.05$.

Ethical Approval

Ethical approval was obtained from the Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethics Committee (Approval No: 18-KAEK-076).

Results

1.1. Demographic Characteristics of Mothers

A total of 450 mothers were included in the study. The mean age of the participants was 29.73 ± 6.09 years (range: 17–46 years). Of the mothers, 8.0% were aged 20 years or younger, 16.4% were aged 21–25 years, 33.8% were aged 26–30 years, 21.3% were aged 31–35 years, 17.3% were aged 36–40 years, and 3.1% were aged 41 years or older.

Regarding educational status, 29.1% of the mothers had completed primary education, 43.6% had completed high school, 12.9% held an associate degree, and 14.4% had a bachelor's degree. In terms of occupation, 70.9% of the participants were homemakers, 6.2% were healthcare workers, 4.7% were teachers, and 18.2% were employed in other occupational groups.

With respect to place of residence, 13.1% of the mothers lived in villages or towns, 33.1% resided in district centers, and 53.8% lived in provincial centers. The majority of participants (85.6%) reported living in a nuclear family structure, whereas 14.4% lived in extended families. When income–expense status was evaluated, 67.1% of the mothers reported that their income was equal to their expenses, 9.8% reported income exceeding expenses, and 23.1% reported income lower than expenses.

In terms of parity, 29.6% of the mothers had one child, while 70.4% had two or more children. Detailed demographic characteristics of the mothers and their children are presented in Table 1.

Table 1. Demographic Characteristics of Mothers and Children

Variable	n	%
Mother's Age (years) (Mean $\pm$ SD: 29.73 $\pm$ 6.09)		
≤ 20	36	8.0
21–25	74	16.4
26–30	152	33.8
31–35	96	21.3
36–40	78	17.3
≥ 41	14	3.1
Mother's Education Level		
Primary school	131	29.1
High school	196	43.6
Associate degree	58	12.9
Bachelor's degree	65	14.4
Mother's Occupation		
Homemaker	319	70.9
Healthcare worker	28	6.2
Teacher	21	4.7
Other	82	18.2
Place of Residence		
Village / Town	59	13.1
District center	149	33.1
Provincial center	242	53.8
Family Type		
Nuclear family	385	85.6
Extended family	65	14.4
Income–Expense Status		
Income equals expenses	302	67.1
Income exceeds expenses	44	9.8
Income less than expenses	104	23.1
Number of Children		
One child	133	29.6
Two or more children	317	70.4
Child's Age (years)		
0–1	92	20.4
2	103	22.9
3	54	12.0
4	70	15.6
5	61	13.6
6	70	15.6
Child's Gender		
Female	237	52.7
Male	213	47.3

Child's Chronic Illness		
Yes	78	17.3
No	372	82.7
Frequency of Febrile Illness (Mean $\pm$ SD: 3.60 ± 2.01)		
Once per year	24	5.3
Twice per year	151	33.6
Three times per year	88	19.6
Four times per year	83	18.4
$\geq$ Five times per year	104	23.1
Previous History of Febrile Seizures		
Yes	43	9.6
No	407	90.4

Children's Demographic Characteristics

Among the children brought to the pediatric emergency department, 20.4% were aged 0–1 years, 22.9% were 2 years old, 12.0% were 3 years old, 15.6% were 4 years old, 13.6% were 5 years old, and 15.6% were 6 years old. Regarding sex distribution, 52.7% of the children were girls and 47.3% were boys.

Primary caregiving was provided by parents for 80.2% of the children, by grandparents for 15.3%, and by caregivers for 4.4%. A chronic illness was reported in 17.3% of the children. A history of febrile illness was present in 93.1% of cases.

The mean annual frequency of febrile illness was 3.60 ± 2.01 episodes. Specifically, 5.3% of children experienced febrile illness once per year, 33.6% twice per year, 19.6% three times per year, 18.4% four times per year, and 23.1% five or more times per year. Additionally, 31.1% of children had previously been hospitalized due to fever, and 9.6% had a history of

febrile seizures. These characteristics are summarized in Table 1.

Mothers' Knowledge Level on Fever Management

According to the fever management knowledge test, 71.3% of mothers correctly identified the body temperature threshold defining high fever. Knowledge regarding age-related variation in fever was present in 61.3% of participants. Correct measurement site for body temperature was reported by 69.8% of mothers, while 75.1% were aware that fever values vary depending on the measurement site. Additionally, 69.6% of participants reported administering antipyretics at the appropriate body temperature, and 74.9% correctly identified the appropriate method for measuring medication dosage.

The mean number of correct responses on the six-item knowledge test was 4.22 ± 1.53 , corresponding to an overall success rate of 70.33% (Table 2).

Table 2. Mothers' knowledge levels regarding fever management

Item	Correct Responses (n)	%
Correct definition of high fever	321	71.3
Awareness that fever thresholds vary according to the child's age	276	61.3
Correct body site for temperature measurement	314	69.8

Awareness that body temperature varies by measurement site	338	75.1
Appropriate temperature for antipyretic administration	313	69.6
Correct method for measuring medication dosage	337	74.9
Mean number of correct responses (Mean $\pm$ SD)	4.22 $\pm$ 1.53	
Overall knowledge score (%)	70.3	

Mothers' Attitudes Toward Fever

Regarding perceived causes of fever, 61.3% of mothers attributed their child's fever to infection, whereas 30.9% associated it with exposure to cold. When asked about potential consequences of persistent fever, 37.6% believed that the underlying illness would worsen, 38.2% feared the occurrence of seizures, and 22.9% expressed concern about possible brain damage, while only 1.3% considered persistent fever to be harmless.

In response to a perceived increase in body temperature, 45.3% of mothers reported removing the child's clothing as an initial intervention, 20.2%

stated that they immediately sought hospital care, 19.8% administered antipyretic medication, and 14.7% used a lukewarm shower. Overall, fear related to rising fever was reported by 94.0% of participants, and 94.4% indicated that the duration of fever was an important concern.

Mothers' Anxiety Levels

The mean Beck Anxiety Scale score of the mothers was 17.82 $\pm$ 10.48. According to the scale classification, 46.4% of the mothers exhibited mild anxiety, 34.7% moderate anxiety, and 18.9% high anxiety (Table 3).

Table 3. Mothers' Anxiety Levels

Anxiety Level	n	%	Score Range
Mild anxiety	209	46.4	0-17
Moderate anxiety	156	34.7	18-24
High level of anxiety	85	18.9	25-63
Average Anxiety Score (Mean $\pm$ SD)	17.82 $\pm$ 10.48		

Comparison of Fever Management Knowledge and Anxiety Levels According to Demographic Variables

Fever management knowledge scores differed significantly by maternal age; mothers aged ≤ 20 years had lower knowledge scores compared with other age groups ($p < 0.05$). Anxiety scores did not differ significantly across age groups ($p > 0.05$).

Knowledge scores increased with higher educational attainment, and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). Conversely, anxiety scores were significantly lower among mothers with higher education levels ($p < 0.05$).

With respect to occupation, mothers who were teachers or healthcare workers demonstrated significantly higher fever management knowledge

scores than homemakers and those in other occupational groups ($p < 0.05$). Anxiety scores did not differ significantly by occupation ($p > 0.05$).

Mothers residing in villages/towns and district centers had higher fever management knowledge scores than those living in provincial centers ($p < 0.05$), whereas anxiety scores did not vary significantly by place of residence ($p > 0.05$).

Knowledge scores were significantly higher among mothers from nuclear families compared with those from extended families ($p < 0.05$). No significant difference in anxiety levels was observed by family type ($p > 0.05$).

Mothers whose income was lower than their expenses exhibited higher fever management knowledge scores than other income groups ($p < 0.05$); anxiety levels did not differ significantly according to income–expense status ($p > 0.05$).

There were no significant differences in either fever management knowledge or anxiety levels between mothers with one child and those with two or more children ($p > 0.05$).

Mothers whose children experienced five or more febrile episodes per year had significantly higher

fever management knowledge scores compared with other groups ($p < 0.05$), while anxiety levels did not differ by the frequency of febrile illness ($p > 0.05$).

Finally, mothers whose children had no history of febrile seizures demonstrated higher fever management knowledge scores than those whose children had experienced febrile seizures ($p < 0.05$). In contrast, anxiety scores were significantly higher among mothers of children with a history of febrile seizures ($p < 0.05$).

The Relationship Between Fire Management Knowledge and Anxiety Level

A weak but statistically significant negative correlation was identified between fever management knowledge scores and Beck Anxiety Scale scores ($r = -0.18$, $p < 0.01$), indicating that higher levels of fever management knowledge were associated with lower anxiety levels.

Significant associations were observed between maternal age, educational level, occupation, place of residence, income–expense status, and history of fever-related seizures with fever management knowledge and/or anxiety levels ($p < 0.05$). Detailed comparisons are presented in Table 4.

Table 4. Comparison of Fever Management Knowledge and Anxiety Levels According to Demographic Variables

Variable	Knowledge Score (Mean $\pm$ SD)	p	Anxiety Score (Mean $\pm$ SD)	p
Only child	4.18 $\pm$ 1.59	0.671	18.35 $\pm$ 10.82	0.408
Two or more children	4.24 $\pm$ 1.50		17.58 $\pm$ 10.32	
≤ 25 years	4.05 $\pm$ 1.62	0.042	19.45 $\pm$ 11.21	0.015
26–35 years	4.35 $\pm$ 1.48		17.12 $\pm$ 10.12	
≥ 36 years	4.10 $\pm$ 1.56		17.85 $\pm$ 10.35	
Primary education	3.89 $\pm$ 1.68	<0.001	19.82 $\pm$ 11.05	0.003
High school	4.28 $\pm$ 1.48		17.45 $\pm$	

			10.21		
Associate/Bachelor's	4.52 ± 1.38		15.98 ± 9.85		
Housewife	4.35 ± 1.48	0.012	17.25 ± 10.18		0.045
Healthcare worker	4.82 ± 1.12		14.52 ± 9.45		
Teacher	4.95 ± 0.95		13.85 ± 8.92		
Other occupation	3.85 ± 1.72		19.35 ± 11.28		
Village/town	4.52 ± 1.35	0.028	16.85 ± 9.95		0.182
District center	4.38 ± 1.48		17.25 ± 10.35		
Provincial center	4.05 ± 1.62		18.45 ± 10.82		
Income < expenses	3.85 ± 1.68	<0.001	20.15 ± 11.35		<0.001
Income = expenses	4.28 ± 1.48		17.05 ± 10.05		
Income > expenses	4.65 ± 1.25		14.82 ± 8.95		
History of febrile seizures (Yes)	4.58 ± 1.28	0.035	24.35 ± 12.45		<0.001
History of febrile seizures (No)	4.18 ± 1.55		17.15 ± 9.95		
*p<0.05 **p<0.01					

Discussion

This study examined whether mothers' knowledge of fever management and their anxiety levels differed according to the number of children they had when presenting to the pediatric emergency department due to fever. The principal finding of the study was that neither fever management knowledge nor anxiety levels differed significantly between mothers with one child and those with multiple children.

The overall fever management knowledge level of mothers was found to be 70.33%, indicating a moderate-to-good level of knowledge. This finding is consistent with previous studies reporting

moderate maternal knowledge regarding childhood fever management (10–12). Halıcıoğlu et al. (2011) reported that although 79% of mothers knew the normal body temperature, a substantial proportion incorrectly identified the threshold for high fever (13). Similarly, in the present study, 71.3% of mothers correctly identified the temperature defining high fever, supporting the persistence of partial misconceptions despite general awareness.

Regarding anxiety, nearly half of the mothers experienced mild anxiety, while more than one-third reported moderate anxiety levels, indicating an overall moderate anxiety burden. These findings align with previous reports emphasizing elevated anxiety among parents presenting to emergency

departments with febrile children (5). Consistent with the study by Türe et al. (2020), mothers whose children had a history of febrile seizures demonstrated significantly higher anxiety levels, suggesting that previous seizure experiences may contribute to sustained anxiety responses (5).

A key finding of the present study is that the number of children did not significantly influence either fever management knowledge or anxiety levels. This result is consistent with the findings of Şahinöz and Bütün Ayhan (2020), who reported no association between the number of children and maternal knowledge or persistent anxiety levels (9). These findings suggest that maternal experience alone does not necessarily translate into improved knowledge or reduced anxiety, possibly due to the unpredictable nature of febrile illnesses and individual child characteristics.

Educational level emerged as a significant determinant of both fever management knowledge and anxiety. Mothers with higher educational attainment demonstrated higher knowledge scores and lower anxiety levels, consistent with previous studies (10–12, 14, 15). Matziou et al. (2008) similarly reported improved fever-related knowledge with increasing education levels (10), while Barutçu and Barutçu (2020) and Bong and Tan (2018) emphasized the role of education in appropriate fever measurement and management practices (14,15). These findings underscore the importance of targeted educational interventions.

Occupational status was also associated with fever management knowledge, with teachers and healthcare workers exhibiting higher knowledge scores compared to homemakers and other occupational groups. This finding is expected, as these professions generally involve higher educational levels and greater access to health-related information.

Interestingly, mothers residing in villages or district centers demonstrated higher fever management knowledge scores than those living in

provincial centers. This may reflect a greater reliance on self-management strategies among mothers with limited access to healthcare services, whereas easier access to medical facilities in provincial centers may reduce the perceived need for acquiring detailed fever-related knowledge.

Mothers from nuclear families exhibited higher fever management knowledge compared to those from extended families. This finding may be attributed to increased caregiving responsibility in nuclear family settings, whereas shared caregiving in extended families may reduce the necessity for individual knowledge acquisition.

Contrary to expectations, mothers with income levels lower than their expenses demonstrated higher fever management knowledge scores. This may reflect increased motivation to manage fever at home due to financial barriers to healthcare access, highlighting the complex interaction between socioeconomic factors and health-related knowledge.

The study also found that mothers whose children experienced frequent febrile illnesses (five or more episodes annually) had higher knowledge scores, suggesting that repeated exposure may enhance experiential learning. However, mothers of children with a history of febrile seizures had lower knowledge scores and significantly higher anxiety levels. This finding may be explained by the psychological impact of traumatic seizure experiences, which may impair information processing and recall.

A weak but statistically significant negative correlation was identified between fever management knowledge and anxiety levels, indicating that increased knowledge is associated with reduced anxiety. This finding is consistent with previous studies demonstrating that inadequate knowledge contributes to heightened parental anxiety, while education serves as a protective factor (5,9–15).

Limitations

- The study was conducted in only two hospitals, limiting generalizability.
- The cross-sectional design prevents causal inference.
- Self-reported measures may introduce bias.
- The fever management knowledge test, though reliable, requires broader validation.

Conclusion

Findings indicate that maternal experience alone does not reduce fever-related anxiety nor improve fever-management knowledge. Educational level, prior seizure experiences, and healthcare accessibility are more influential determinants. Therefore, structured, evidence-based educational programs are essential to improve mothers' fever management competence and decrease anxiety. Priority should be given to younger mothers, those with lower educational attainment, and first-time mothers. Training should include fever definition, benefits, thermometer use, distinguishing fever from high fever, and safe antipyretic practices. Mothers of children with prior febrile seizures should receive targeted support to address persistent anxiety.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research has not received grants from any funding organization/sector.

Ethical approval: Ethical approval was obtained from the Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethics Committee (Approval No: 18-KAEK-076).

Author Contribution: Research idea: SK, SG; Design of the study: SK; Acquisition of data for the study: SG; Analysis of data for the study: SG; Interpretation of data for the study: SK, SG; Drafting the manuscript: SK; Revising it critically for important intellectual content: SK; Final approval of the version to be published: SK, SG.

References

1. Clinch J, Dale S. Managing childhood fever and pain: the comfort loop. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2007;1(1):7.
2. Al-Nouri L, Basheer K. Mothers' perceptions of fever in children. *J Trop Pediatr*. 2005;52(2):113-116.
3. Walsh A, Edwards H. Management of Childhood Fever by Parents: A Literature Review. *J Adv Nurs*. 2006;54(2):217-227.
4. Van de Maat J, Peeters D, Nieboer D, van Wermeskerken AM, Smit FJ, Noordzij JG, et al. Evaluation of a clinical decision rule to guide antibiotic prescription in children with suspected lower respiratory tract infection in the Netherlands: A stepped-wedge cluster randomized trial. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002481.
5. Türe E, Sezer Efe Y, Uludağ A, Öztürk Z. Anxiety levels and influencing factors among parents of children presenting to the pediatric emergency department due to febrile convulsions. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2020;14(1):30-36.
6. Schmitt BD. Fever Phobia: Misconceptions of Parents About Fevers. *Am J Dis Child*. 1980;134(2):176-181.
7. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *Journal of Clinical Nursing*. 2007;16(12):2331-2340.
8. Van de Maat JS, Peeters D, Nieboer D, van Wermeskerken AM, Smit FJ, Noordzij JG, et al. Parental concerns about acute infections in young children: a qualitative study. *BMC Family Practice*. 2018;19(1):122.
9. Şahinöz T, Bütün Ayhan A. Assessment of mothers' knowledge and anxiety levels regarding infant development. *Journal of Health Sciences and Professions*. 2020;7(1):104-113.
10. Matziou V, Brokalaki H, Kyritsi H, Perdikaris P, Gymnopoulou E, Merkouris A. What Greek mothers know about evaluation and treatment of fever in children: an interview study. *Int J Nurs Stud*. 2008;45(6):829-836.
11. Abdinia B, Rezaee MA, Oskouie SA. Parental Knowledge and Management of Fever in Children in

- Northern Iran Global Journal of Health Sciences. 2017;9(5):149-156.
12. Chang LC, Liu CC, Huang MC. Parental knowledge, concerns, and management of childhood fever in Taiwan. *Journal of Nursing Research*. 2013;21(4):252-260.
13. Halıcıoğlu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinoglu H. Turkish parents' beliefs and practices regarding the management of fever in children. *Turk J Med Sci*. 2011;41(5):829-835.
14. Barutçu A, Barutçu CD. Knowledge, attitudes, and practices of parents of children presenting to the emergency department with high fever. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2020;14(2):95-102.
15. Bong CL, Tan KW. Knowledge and concerns of parents regarding childhood fever at a public health clinic in Kuala Lumpur, Malaysia. *Med J Malaysia*. 2018;73(2):75-81.

Evaluation of The Effect of Hand Massage on Arterial Blood Pressure, Pulse, Respiration and Fetal Heart Rate in Pregnant Women Diagnosed with Preeclampsia: A Randomized Study

Preeklampsia Tanısı Almış Gebelerde El Masajının Arteriyel Kan Basıncı, Nabız, Solunum ve Fetal Kalp Atım Hızı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi: Randomize Bir Çalışma

Öznur Çetin ^{1,*} , Mürüvvet Başer ² 

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Abstract

Aim: The present study investigated whether hand massage affects maternal vital signs and fetal heart rate among women with preeclampsia.

Materials and Method: This randomized controlled trial enrolled 32 pregnant women with preeclampsia, who were allocated in a 1:1 ratio to the intervention group (n = 16) or the control group (n = 16). Data were obtained using a participant information and pregnancy follow-up form. In the intervention arm, hand massage was administered for 5 minutes to each hand. Maternal vital signs and fetal heart rate were recorded at baseline and at 10, 60, and 90 minutes after the massage. Statistical analyses were performed using the independent-samples t-test and one-way analysis of variance.

Results: No significant group effect was identified for systolic blood pressure. Although diastolic blood pressure decreased over time among participants receiving hand massage, the observed changes in pulse rate, respiratory rate, and fetal heart rate were small and did not, in most cases, differ significantly across groups.

Conclusion: Among women with preeclampsia, hand massage was associated with modest and transient changes in maternal vital signs and fetal heart rate. It may be considered a supportive, non-invasive adjunct to routine care.

Keywords: Hand massage, pre-eclampsia, blood pressure, fetal heart rate

Öz

Amaç: Bu çalışma, el masajının preeklampsili kadınlarda maternal hayati bulgular ve fetal kalp hızı üzerindeki etkisini incelemiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu randomize kontrollü çalışmaya preeklampsia tanısı almış 32 gebe kadın dahil edilmiş ve katılımcılar 1:1 oranında müdahale grubuna (n = 16) veya kontrol grubuna (n = 16) atanmıştır. Veriler, katılımcı bilgi formu ve gebelik izlem formu kullanılarak elde edilmiştir. Müdahale grubunda her bir ele 5 dakika süreyle el masajı uygulanmıştır. Maternal hayati bulgular ve fetal kalp hızı başlangıçta ve masajdan 10, 60 ve 90 dakika sonra kaydedilmiştir. Verilerin analizinde bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir grup etkisi saptanmamıştır. El masajı uygulanan katılımcılarda diyastolik kan basıncı zaman içinde azalmakla birlikte, nabız hızı, solunum sayısı ve fetal kalp hızında gözlenen değişimler küçüktü ve çoğu değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Preeklampsili kadınlarda el masajı, maternal hayati bulgular ve fetal kalp hızında mütevazı ve geçici değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Rutin bakıma destekleyici, invaziv olmayan bir ek uygulama olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: El masajı, preeklampsia, kan basıncı, fetal kalp atım hızı

Introduction

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that typically arises after 20 weeks' gestation and is commonly accompanied by proteinuria (1,2). Preeclampsia, which is considered to originate from the placenta, can affect all organs (3,4). Preeclampsia, specific to pregnancy, affects 2-8% of pregnancies worldwide (5). Its incidence ranges between 2-7% in nulliparous women and between 5-8% in multiparous women. Its incidence rises in twin pregnancies and if there is a history of preeclampsia (6).

Although etiology of preeclampsia has not been fully clarified, its pathophysiology is believed to be a multifactorial combination of genetics, environmental factors, and abnormal placentation (2,7). The pathophysiology of preeclampsia is based on the vasospasm of the vessels (3,6). Widespread vasospasm, hypoperfusion in various organs, and inadequate uteroplacental vascularisation result in inadequate blood supply to the developing foetus and the development of fetoplacental hypoxia (4). The unknown mechanisms underlying preeclampsia lead to lack of general treatment strategies, but the only remedy is to deliver the foetus (8).

The general purposes of complementary and integrated treatments are; to support treatment, improve quality of life, reduce side effects of medications, strengthen the immune system, make people feel good, reduce stress and anxiety, ensure sleep, and provide physical and psychological support (9). Massage represents one of the complementary and integrated therapies and also a conventional nursing intervention (9,10). Most people feel relaxed when someone touches their hands. Therefore, the hands are a good target for massage.

Hand massage is a simple comfort intervention that can be easily incorporated into routine nursing practice. Hand massage facilitates communication between the patient and the caregiver as well as provides comfort.

Many researchers think that massage is effective in reducing diastolic and systolic blood pressure. Common effects with subjective assessments regarding the effects of hand massage have been determined. Many studies conducted with different groups have reported that hand massage alters blood pressure, heart rate and respiratory rate (10-12). Given the reported physiological benefits of massage, the present study was undertaken to investigate the effects of hand massage on maternal vital signs and fetal heart rate among pregnant women diagnosed with preeclampsia.

The following hypotheses were tested in this study.

H0: A 10-minute hand massage given to pregnant women with preeclampsia does not reduce arterial blood pressure, pulse rate, respiratory rate or fetal heart rate.

H1: A 10-minute hand massage in pregnant women with preeclampsia can lower arterial blood pressure, pulse rate, respiratory rate and fetal heart rate.

Materials and Methods

Research Design

This randomised controlled experimental study was conducted in the Gynaecology and Obstetrics Clinic of a university hospital in a provincial centre in northeastern Turkey. The CONSORT protocol was applied in the study (13). The flow chart of the study is given in Figure 1.

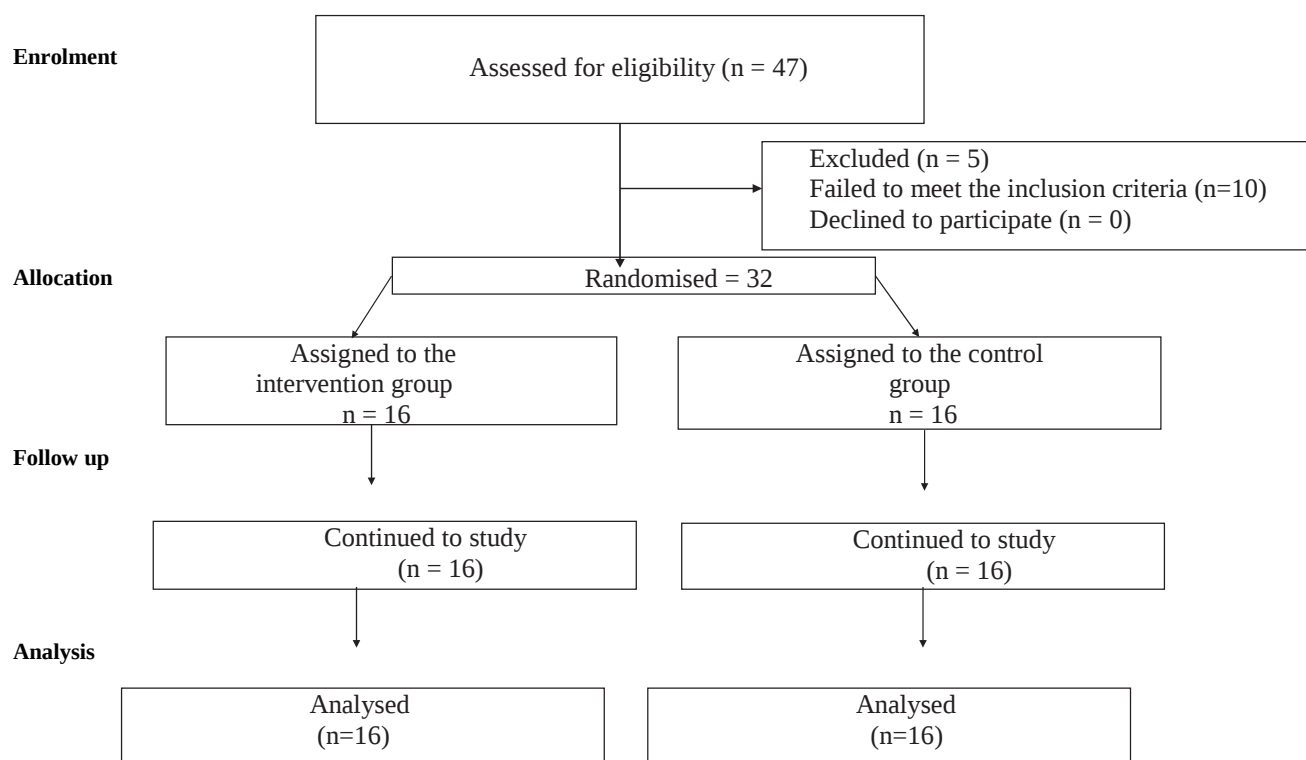


Figure 1. Flow Chart

Population and Sample

The study population consisted of pregnant women hospitalised with a diagnosis of pre-eclampsia in the Obstetrics and gynaecology Department of a university hospital during the data collection period (June 2015–June 2016). According to hospital records, the department admits approximately 48 pregnant women with a pre-eclampsia diagnosis annually, indicating an accessible population of sufficient size relative to the calculated sample. The sample size was calculated using G*Power 3.1 software. Based on a similar study (12), a repeated measures ANOVA design with an effect size of $f = 0.40$, a significance level of $\alpha = 0.05$, a power of 95%, and four measurement time points was used. The minimum required sample size was determined as 32 pregnant women (16 per group). Pregnant women who met the inclusion criteria were allocated to the study groups through simple randomisation at a 1:1 ratio using a computer-generated random number sequence (<https://www.random.org/>). Allocation

was performed by a researcher not involved in data collection, and the allocation sequence was concealed in sealed, opaque envelopes until group assignment. A total of 32 pregnant women were included in the study, with 16 in the intervention group and 16 in the control group.

Inclusion Criteria

The inclusion criteria for the pregnant women were as follows:

(1) being over 18 years of age; (2) being at least literate; (3) being conscious and able to communicate verbally and in writing; (4) being diagnosed with preeclampsia (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, proteinuria ≥ 300 mg/24 h urine); and (5) testing positive for +1 or +2 proteinuria on routine urine examination.

Exclusion Criteria

Patients with chronic hypertension (1), patients diagnosed with eclampsia (2), patients with HELLP symptoms (3), patients with multiple pregnancies (4), patients with chromosomal or congenital fetal anomalies (5), patients with psychological problems

(6), pregnant women with swelling, ulcers, wounds, or infections in both hands, and those who have undergone surgical operations on their hands (7), were not included in the study.

Assessment Tools

Three forms were used to collect the data of the study.

1. Personal Information Form:

The researchers developed a tool with 11 questions to determine the participants' socio-demographic, obstetric, and preeclampsia-related characteristics (4,7,14). Content validity of the form was established through expert review by five specialists in the fields of obstetrics and gynaecology nursing and midwifery.

2. Pregnancy Follow-up Form (Intervention Group):

This form was used to record the blood pressure, pulse, respiration, and fetal heart rate of the women in the hand massage group. The reliability of measurements was ensured through the use of calibrated devices and standardised measurement protocols.

3. Pregnancy Follow-up Form (Control Group):

This form was used to record the blood pressure, pulse, respiration, and fetal heart rate of the women in the control group. The same calibrated devices and standardised protocols applied to the intervention group were used consistently across all control group measurements.

Practice Procedures

The blood pressure measurement procedure established by the Turkish Society of Cardiology was used to measure the blood pressure of pregnant women (15). A sphygmomanometer was used to obtain the blood pressure values of all participants, and its calibration was performed by the Biomedical Unit of the hospital where the data were collected. The hand massage procedure was implemented based on the protocol developed by Kolcaba (16). The researcher received 10 hours of practical hand massage training from a certified instructor. In this study, a classical massage technique that does not require special equipment and can be easily applied by nurses was used. The procedure included

effleurage, petrissage, pressure, and friction movements. Accordingly, each participant received a single 10-minute session, consisting of 5 minutes of massage for each hand. The practitioner and the participant sat face-to-face, and the massaged hand was supported with a pillow. In addition, apical pulse, respiration, and fetal heart rate measurement procedures prepared by the researcher through a literature review were also used (17).

Nursing Interventions

During the study, routine treatment and nursing care services of the pregnant women in the intervention and control groups were continued. The researcher applied hand massages to the pregnant women in the intervention group for 10 minutes (5 minutes in right hand and 5 minutes in left hand). The number and duration of hand massages to be applied to the intervention group were determined based on a study (16). Since the clinic was not suitable, the massage was applied in the room where the pregnant woman stayed. Since another pregnant woman with preeclampsia was staying in the patient room, the women were prevented from seeing each other during the massage. A calibrated sphygmomanometer belonging to the researcher was used for blood pressure measurement of pregnant women. The same sphygmomanometer was used for each measurement and for each pregnant woman.

The pulse rate was recorded with a stethoscope belonging to the researcher at the apex of the heart for one minute. Respiratory rate was counted for one minute. Fetal heart rate was measured using a calibrated fetal Doppler belonging to the investigator. The same doppler was used for each measurement and for each pregnant woman.

Measurements:

In the intervention group, measurements were made before the hand massage, immediately after the hand massage (at 10 minutes), at 60 minutes, and at 90 minutes.

In the control group, it was measured immediately, after 10 minutes, after 60 minutes and after 90 minutes.

Data Assessment

The data were assessed using the SPSS 19.00 package programme. Descriptive statistics methods (e.g. percentage, mean, standard deviation) were used to analyse the findings of the study, and the Significance Test of the Difference Between Two Means and One-Way Analysis of Variance were also applied to compare the means of quantitative variables between groups. Repeated Measures Analysis of Variance and chi-square test were used to reveal the effect of intervention and control groups on the measurements, time effect and the interaction effect of group and time. The results

were assessed at the confidence interval of 95% and significance level of $p \leq 0.05$.

Results

Findings on descriptive characteristics.

Mean age was 30.6 ± 5.8 years among intervention group participants and 32.6 ± 6.6 years among control group participants. All women in the control group and 87.5% of those in the intervention group were not employed. The two groups demonstrated comparable baseline characteristics with respect to socioeconomic and obstetric variables ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1. Socio-economic and Obstetric Characteristics of the Participants

Characteristics	Intervention Group (<i>n</i> =16)		Control Group (<i>n</i> =16)		<i>t</i> / <i>x</i> ²	<i>P</i>
Age (Mean±SD)	30.6±5.8		32.6±6.6		0.937	0.356
Educational Level						
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	-	0.113*
Primary school / secondary school	9	56.3	14	87.5		
High School and above	7	43.8	2	12.5		
Employment						
Employed	2	12.5	0	0	-	0.484*
Unemployed	14	87.5	16	100.0		
Gravidity (Mean±SD)	3.1±2.0		3.4±2.0		0.337	0.739
Parity (Mean±SD)	1.5±0.7		2.1±1.0		1.578	0.128
Number of living children (Mean±SD)	1.5±0.7		2.1±1.0		1.578	0.128
* Fisher’s Exact Chi-Square Test was used						

Comparison of vital signs between the groups

In the intervention group, systolic blood pressure values decreased at the 10th, 60th, and 90th minutes following hand massage. In the control group, systolic blood pressure decreased at the 10th and

60th minutes but increased at the 90th minute ($p > 0.05$). Within-group analyses indicated significant differences between the pre-massage and 90-minute measurements in the intervention group, as well as between the pre-massage and 60-minute measurements in the control group ($p < 0.05$). In

contrast, the change in mean systolic blood pressure from before to after the intervention did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$).

Mean diastolic blood pressure readings were comparable between the intervention and control groups both before and after massage. Nevertheless, within the intervention group, the 60-minute post-massage reading differed significantly from the baseline measurement ($p < 0.05$). In both groups, changes in mean pulse rates measured before the massage and at the 10th and 60th minutes after the massage were statistically significant (Table 2,

$p < 0.05$); nevertheless, the magnitude of these changes did not differ significantly across groups ($p > 0.05$).

Mean respiratory rates differed significantly between the intervention and control groups at baseline and at each subsequent assessment ($p < 0.05$). Although a significant effect of time was observed ($p < 0.05$), the group-by-time interaction was not significant ($p > 0.05$), indicating that the pattern of change in respiratory rate over time did not differ between the groups (Table 2).

Table 2. Distribution of the Average Systolic and Diastolic Blood Pressure Values of the Pregnant Women in terms of the Groups

		Before massage <i>(X ± SD)</i>	10 minutes later <i>(X ± SD)</i>	60 minutes later <i>(X ± SD)</i>	90 minutes later <i>(X ± SD)</i>	<i>F</i> <i>P*</i>		
Systolic Blood Pressure	Interventi on (<i>n=16</i>)	145.6±9.6 ^a	142.4±10.7 ^{ab}	138.8±8.7 ^b	138.4±3.5 ^b	Group	0.990	0.328
	Control <i>(n=16)</i>	142.5±7.8 ^a	140.3±7.9 ^{ac}	135.9±9.5 ^b	136.3±8.9 ^{bc}	Time	12.520	<0.001
		Group*Time	0.074	0.974				
	<i>t</i>	1.011	0.622	0.874	0.919			
	<i>P</i>	0.320	0.539	0.389	0.369			
Diastolic Blood Pressure	Interventi on (<i>n=16</i>)	92.5±5.8 ^a	91.3±7.2 ^{ab}	87.8±4.1 ^b	87.8±5.5 ^{ab}	Group	0.218	0.644
	Control <i>(n=16)</i>	91.3±5.9 ^a	89.4±6.0 ^a	87.5±5.8 ^a	88.1±8.3 ^a	Time	6.107	0.001
		Group*Time	0.359	0.783				
	<i>t</i>	0.605	0.8	0.177	0.125			
	<i>P</i>	0.550	0.430	0.861	0.901			
Pulse Rate	Interventi on (<i>n=16</i>)	74.8±15.0 ^a	73.7±14.1 ^a	75.1±13. 0 ^a	77.8± 13.9 ^a	Group	4.488	0.043
	Control <i>(n=16)</i>	86.6±13.8 ^a	87.8±14.9 ^a	85.0±14. 1 ^a	82.7± 13.1 ^a	Time	0.219	0.883
		Group*Time	7.356	<0.001				
	<i>t</i>	2.305	2.741	2.075	1.019			
	<i>P</i>	0.028	0.010	0.047	0.317			
Respiratory Rate	Interventi on (<i>n=16</i>)	22.6±1.8 ^a	22.6±2.3 ^a	22.1±2.8 ^a	22.0± 2.9 ^a	Group	9.558	0.004
	Control <i>(n=16)</i>	20.4±2.2 ^a	20.5±1.6 ^a	19.9±1.9 ^a	19.9±1.7 ^a	Time	2.906	0.039
		Group*Time	0.026	0.994				
	<i>t</i>	3.072	3.087	2.693	2.512			
	<i>P</i>	0.004	0.004	0.011	0.019			
(a, b, c): Columns with different upper indices (repeated measures analysis of variance) indicate statistical significance								

Findings related to the comparison of fetal heart rate averages of the groups

Across the assessment period, mean fetal heart rate values were broadly comparable in the intervention and control groups (Table 3). In the intervention group, the mean fetal heart rate was 142.8 ± 6.3 beats/min at baseline and 144.1 ± 7.9 , 141.9 ± 8.1 , and 141.9 ± 7.4 beats/min at 10, 60, and 90 minutes following hand massage, respectively. Corresponding mean values in the control group

were 147.6 ± 9.4 beats/min at baseline, followed by 144.8 ± 9.4 , 145.0 ± 5.5 , and 147.5 ± 7.2 beats/min at the same follow-up time points.

Within-group changes in fetal heart rate did not reach statistical significance. Likewise, fetal heart rate measurements were comparable across groups at baseline and at 10 and 60 minutes following massage ($p > 0.05$). By contrast, the groups differed significantly in fetal heart rate at the 90-minute assessment ($p < 0.05$).

Table 3. Mean Fetal Heart Rates Across Study Groups

	Before the massage ($X \pm SD$)	10 minutes later ($X \pm SD$)	60 minutes later ($X \pm SD$)	90 minutes later ($X \pm SD$)	<i>F</i>	<i>P</i> *
Intervention ($n=16$)	142.8±6.3	144.0±7.9	141.9±8.1	141.9±7.4	Group 2.848	0.102
Control ($n=16$)	147.6±9.4	144.8±9.4	145.0±5.5	147.5±7.2	Time 0.547	0.651
					Group*Time 1.107	0.351
<i>t</i>	1.698	0.245	1.273	2.148		
<i>P</i>	0.100	0.808	0.213	0.040		

Discussion

Preeclampsia is a pregnancy-specific disorder of unclear etiology that occurs after the 20th week of gestation and is characterized by hypertension accompanied by proteinuria, posing serious risks to maternal and fetal health (3,18). Accordingly, effective blood pressure management and preservation of maternal–fetal well-being constitute key priorities in the care of women with preeclampsia. In recent years, with the growing interest in the effects of complementary and integrative therapies on vital signs, non-invasive and easily applicable interventions have gained increasing attention in clinical practice (18,19).

Hand massage is considered an advantageous nursing intervention due to its ease of application, non-invasive nature, lack of requirement for position

changes, and preservation of patient privacy (18,20). Although the literature reports positive effects of hand massage on physiological and psychological parameters in various patient populations, no studies have been identified that examine its effects in pregnant women diagnosed with preeclampsia. Therefore, the present study aimed to evaluate the effects of hand massage on vital signs and fetal heart rate in pregnant women with preeclampsia. In the present study, systolic blood pressure decreased progressively over time in both study groups; however, hand massage was administered only to the intervention group. However, this decrease was not statistically significant between the groups and was only significant within groups over time. The findings provide limited evidence that hand massage produces an additional systolic blood pressure–

lowering effect. Nevertheless, the significant differences observed between pre-massage and the 90th-minute measurements in the intervention group and between pre-massage and the 60th-minute measurements in the control group indicate the influence of measurement timing on blood pressure values.

With regard to diastolic blood pressure, both groups had similar baseline values, and this similarity was generally maintained in post-massage measurements. At the 60-minute post-massage assessment, the intervention group exhibited a statistically significant decline in diastolic blood pressure. This response could plausibly reflect a relaxation-related mechanism, potentially involving increased parasympathetic activity and reduced stress after hand massage. In the control group, the changes may instead reflect the effects of usual nursing care and therapeutic communication received during clinical management.

Previous research has reported potential benefits of hand massage for blood pressure regulation and selected physiological outcomes. Yücel et al. reported that hand massage significantly reduced anxiety and improved comfort levels in nursing home residents, suggesting that tactile stimulation may exert regulatory effects on the autonomic nervous system (10). Similarly, Çavdar et al. found that hand massage applied before cataract surgery significantly reduced anxiety and improved patient comfort, which may be associated with parasympathetic activation and subsequent haemodynamic stabilisation (19). Kunikata et al. demonstrated that hand massage produced measurable effects on autonomic activity, providing a physiological basis for the blood pressure-lowering effects observed in the present study (21). Furthermore, Degirmen et al. reported that foot and hand massage was effective in postcesarean pain control, with accompanying reductions in physiological stress responses (22). Collectively, these findings suggest that hand massage may exert beneficial effects on blood pressure through parasympathetic activation, reduced stress hormones, and peripheral vasodilation.

When pulse rates were examined, although

differences were observed between groups before the massage and at the 10th and 60th minutes after the massage, no significant group effect emerged from the repeated-measures analysis. The reduction in pulse rate noted shortly after massage in the intervention group may reflect the transient relaxation response elicited by hand massage. However, the attenuation of this effect over time indicates the limited impact of a single-session application. The literature reports inconsistent findings regarding the effects of hand massage on heart rate, which may be explained by differences in patient populations and intervention protocols (21,23).

Regarding respiratory rates, although both groups remained within normal limits, a significant difference was detected between groups according to measurement times. However, further analyses revealed no statistically significant difference between groups in respiratory rates before and after hand massage. This finding suggests that a single, short-duration hand massage does not exert a substantial effect on the respiratory system. While some studies in the literature support this result, others have reported that longer-duration massage interventions may reduce respiratory rates (22,24).

In terms of fetal heart rate, baseline measurements were equivalent in the two groups, and all values obtained during the study remained within the normal range. No statistically significant between-group difference was detected at the 10- or 60-minute post-massage assessments; however, fetal heart rate differed significantly between groups at 90 minutes. Despite this, no significant group–time interaction was identified in the analyses. The absence of studies investigating the effects of hand massage on fetal heart rate in pregnant women with preeclampsia limits the interpretation of these findings. Nevertheless, studies examining the effects of complementary methods such as music therapy on fetal heart rate have similarly reported no significant differences between groups (12).

Overall, the present results indicate that hand massage produces limited and transient effects on certain vital signs in pregnant women with preeclampsia but does not yield a significant or

sustained between-group difference. Accordingly, the null hypothesis (H0) was partially accepted, as hand massage did not produce a statistically significant or sustained reduction across all measured parameters; the alternative hypothesis (H1) was therefore partially rejected. Given that hand massage is a non-invasive and feasible intervention, future studies are recommended to evaluate its effects using different durations and frequencies and in larger sample populations.

Conclusions and Recommendations

This study evaluated the effects of hand massage on maternal physiological parameters and fetal heart rate among women with preeclampsia. The findings showed that hand massage did not produce a statistically significant effect on systolic blood pressure between the groups; however, a limited and time-dependent decrease in diastolic blood pressure was observed in the intervention group. The effects of hand massage on pulse rate, respiratory rate, and fetal heart rate were found to be short-term and limited.

These results suggest that hand massage may be used as a supportive and non-invasive nursing intervention in addition to pharmacological treatments for pregnant women with preeclampsia. Future investigations should assess whether the duration and frequency of hand massage affect outcomes in larger study populations.

Limitations

Several limitations should be considered when interpreting the findings. The study was conducted at a single center and included a limited number of participants, which may reduce generalizability. In addition, the one-time application of hand massage precluded assessment of sustained effects. Psychological outcomes were not evaluated, as the analysis was restricted to physiological parameters.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors report no financial disclosures.

Ethical considerations: The study received ethical approval from the Clinical Trials Ethics Committee of a state university (date and decision no.: 2014/185), and institutional permission was obtained from the University Hospital's Chief Physician.

Author Contribution: Research idea: ÖÇ, MB; Design of the study: ÖÇ, MB; Acquisition of data for the study: ÖÇ; Analysis of data for the study: ÖÇ; Interpretation of data for the study: ÖÇ, MB; Drafting the manuscript: ÖÇ; Revising it critically for important intellectual content: ÖÇ, MB; Final approval of the version to be published: ÖÇ, MB.

References

1. Rekawek P, Wagner B. Preeclampsia / Eclampsia. In: Sperling R, ed. Obstetrics and Gynecology. 2020;10-20.
2. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(5):101123.
3. Uçar T. No Title. In: Şentürk Erenel A, Vural G, eds. Hemşireler ve Ebeler İçin Prenatal Bakım. İstanbul Tıp Kitabevi; 2020:211-240.
4. Ünsal Atan Ş, Gerçek E. Yüksek Riskli Gebelik: İkinci ve Üçüncü Trimestir. In: Taşçı Duran E, Gerçek E, eds. Yüksek Riskli Gebelik ve Yönetimi. Nobel; 2019:216-229.
5. Brown D. Preeclampsia, hypertension, and a possible treatment for preeclampsia. Med Hypotheses. 2020;140(January):109669.
6. Chantanahom N, Phupong V. Clinical risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. PLoS One. 16(4); e0249555.
7. Doğan Yükseköl Ö. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Bakım. In: Timur Taşhan S, Doğan Yükseköl Ö, Duman M, eds. Riskli Gebelikler ve Bakım. Göktuğ Yayıncılık; 2019:143-159.
8. Carreno JF, Qiu P. Feature selection algorithms for predicting preeclampsia: A comparative approach. Proc - 2020 IEEE Int Conf Bioinforma Biomed BIBM 2020. 2020:2626-2631.
9. Kahraman S, Özcan A. Tamamlayıcı ve Bütünleşik Tedavi/Bakım. In: Gürhan N, Sözbir Ş, Polat Ü, eds. Hemşirelik Alanında Kullanılan Kavram Beceri ve Modeller. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2020:1023-1031.

10. Yücel ŞÇ, Arslan GG, Bağcı H. Effects of Hand Massage and Therapeutic Touch on Comfort and Anxiety Living in a Nursing Home in Turkey: A Randomized Controlled Trial. *J Relig Health*. 2020;59(1):351-364.
11. Doğan Yükseköl Ö, Başer M. The Use of Music in Reducing The Anxiety and Regulation of Blood Pressure in Preeclamptic Pregnant. *J Acad Res Nurs*. 2021;7(1):36-40.
12. Toker E, Kömürcü N. Effect of Turkish classical music on prenatal anxiety and satisfaction: A randomized controlled trial in pregnant women with pre-eclampsia. *Complement Ther Med*. 2017;30:1-9.
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
14. Bilgin Z. Gebelikte Riskli Durumlar. In: Arslan Özkan H, ed. *Hemşirelik ve Ebelik İçin Kadın Sağlığı ve Hastalıkları*. Akademisyen Kitabevi; 2019:259-392.
15. Türk Kardioloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. 1999. https://tkd.org.tr/kilavuz/k03/3_18530.htm?wbnu m=1
16. Kolcaba K, Schirm V, Steiner R. Effects of Hand Massage on Comfort of Nursing Home Residents. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2006;27(2):85-91.
17. Akça Ay F. Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler. Nobel Tıp Kitabevi; 2016.
18. Bartal MF, Sibai BM. Preeclampsia. Published online 2021:517-528.
19. Harris M. Massage. In: Lindquist R, Snyder M, Fran Tracy M, eds. *Complementary&Alternative Therapies in Nursing*. 7th ed. Springer Publishing Company; 2014:255-272.
20. Çavdar AU, Yılmaz E, Baydur H. The Effect of Hand Massage Before Cataract Surgery on Patient Anxiety and Comfort: A Randomized Controlled Study. *J Perianesthesia Nurs*. 2020;35(1):54-59.
21. Kunikata. the Effects Measurement of Hand Massage By Autonomic Activity. Published online 2012:206-212.
22. Degirmen N, Ozerdoğan N, Sayiner D, Kosgeroğlu N, Ayrancı U. Effectiveness of foot and hand massage in postcesarean pain control in a group of Turkish pregnant women. *Appl Nurs Res*. 2010;23(3):153-158.
23. Nazari R, Ahmadzadeh R, Mohammadi S, Rafiei Kiasari J. Effects of hand massage on anxiety in patients undergoing ophthalmology surgery using local anesthesia. *J caring Sci*. 2012;1(3):129-134.
24. Brand LR, Munroe DJ, Gavin J. The Effect of Hand Massage on Preoperative Anxiety in Ambulatory Surgery Patients. *AORN J*. 2013;97(6):708-717.

Is there a relationship between umbilical cord vitamin D levels and respiratory distress in newborns?

Yenidoğanlarda umbilikal kord vitamin D düzeyleri ile solunum sıkıntısı arasında bir ilişki var mıdır?

Nilüfer Okur ^{1,*} , Gülsüm Kadioğlu Şimşek ² , Mehmet Büyüktiryaki ³ , Hayriye Gözde Kanmaz Kutman ⁴ 

¹ University Of Health Sciences, Diyarbakir Gazi Yaşargil Health Research Center

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

³ İstanbul Medipol Üniversitesi

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Abstract

Objective: Vitamin D insufficiency has increasingly been implicated in neonatal conditions ranging from early-onset sepsis to disorders of respiratory adaptation. We examined whether 25-hydroxyvitamin D concentrations measured in cord blood track with the presence and severity of respiratory distress among infants born at or beyond 34 gestational weeks.

Materials and Methods: Cord blood was drawn at delivery, and gastric fluid was aspirated for lamellar body counting (LBC), in newborns of ≥ 34 weeks' gestation. Cord 25-OH-D concentrations and LBC values were then examined against the level of respiratory support each infant required.

Results: Ninety-nine newborns were enrolled, of whom 52 (52.5%) required intensive care admission because of respiratory distress. Median cord 25-OH-D reached 5.8 (3-51.1) ng/ml in these infants versus 13 (2.8-23.2) ng/ml among controls ($p=0.043$), and LBC values were likewise reduced ($p=0.033$). Within the respiratory distress group, 25-OH-D correlated weakly with LBC ($r=0.306$, $p=0.035$). On multivariable logistic regression, however, only gestational age remained an independent predictor of respiratory distress (adjusted OR=0.42, 95% CI 0.23-0.79, $p=0.007$), whereas vitamin D did not (adjusted OR=0.95, 95% CI 0.87-1.05, $p=0.32$).

Conclusion: Although cord 25-OH-D was lower among newborns with respiratory distress, the difference tracked with immaturity: once gestational age and birth weight were accounted for, vitamin D carried no independent association. The findings are hypothesis-generating and require testing in larger cohorts.

Keywords: Newborn, 25-OH-vitamin D, respiratory distress, transient tachypnea.

Öz

Amaç: Vitamin D yetersizliği, erken başlangıçlı sepsisten solunumsal uyum bozukluklarına uzanan çeşitli yenidoğan sorunlarıyla giderek daha sık ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, 34. gebelik haftası ve üzerinde doğan bebeklerde kord kanı 25-hidroksivitamin D konsantrasyonlarının solunum sıkıntısının varlığı ve şiddetiyle birlikte değişip değişmediği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Gebelik yaşı ≥ 34 hafta olan yenidoğanlarda doğum sırasında kord kanı alındı ve lameller cisimcik sayımı (LCS) için gastrik sıvı aspire edildi. Elde edilen kord 25-OH-D konsantrasyonları ile LCS değerleri, bebeklerin gereksinim duyduğu solunum desteği düzeyiyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Doksan dokuz yenidoğan çalışmaya alındı; bunlardan 52'si (%52,5) solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakıma yatırıldı. Bu bebeklerde medyan kord 25-OH-D düzeyi 5,8 (3-51,1) ng/ml iken kontrollerde 13 (2,8-23,2) ng/ml idi ($p=0,043$); LCS değerleri de benzer biçimde düştü ($p=0,033$). Solunum sıkıntısı grubunda 25-OH-D ile LCS arasında zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,306$, $p=0,035$). Buna karşılık çok değişkenli lojistik regresyonda solunum sıkıntısının bağımsız belirleyicisi yalnızca gebelik yaşı oldu (düzeltilmiş OR=0,42, %95 GA 0,23-0,79, $p=0,007$); vitamin D düzeyi bağımsız bir ilişki göstermedi (düzeltilmiş OR=0,95, %95 GA 0,87-1,05, $p=0,32$).

Sonuç: Solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda kord 25-OH-D düzeyleri daha düşük bulunmakla birlikte, bu fark büyük ölçüde imatüriteye bağlıydı; gebelik yaşı ve doğum ağırlığı hesaba katıldığında vitamin D'nin bağımsız bir katkısı gösterilemedi. Bulgular hipotez üretici niteliktedir ve daha geniş serilerde doğrulanmayı gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, 25-OH-vitamin D, solunum sıkıntısı, geçici takipne.

Introduction

Vitamin D entered clinical medicine in the early twentieth century, when its curative effect in rickets was recognised (1). Its classical role, sustaining calcium and phosphorus homeostasis through actions on the gut, the skeleton and the kidney, remains the best characterised (2), yet interest has shifted over recent decades towards what the vitamin does beyond bone, particularly during fetal life and childhood (3). Poor maternal vitamin D status has been linked to impaired placental growth and function, and thereby to preterm birth and neonatal respiratory problems (4). Vitamin D also appears to participate in fetal growth and tissue differentiation, lung maturation among them (5).

Pulmonary surfactant is a phospholipid-protein complex synthesised by alveolar type II pneumocytes and stored intracellularly within lamellar bodies (6). Its production in the fetal lung responds to a range of hormonal, growth-factor and cytokine signals, several of which act by raising intracellular cyclic AMP (7). Steroid hormones are particularly influential, modulating surfactant lipid and protein expression in fetal lung tissue both in experimental systems and in intact animals; glucocorticoid exposure, for instance, hastens lung maturation and surfactant production (8). The hormonally active vitamin D metabolite 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] behaves similarly, with documented effects on the developing lung (9). Work in fetal rat lung shows that 1,25(OH)₂D₃ augments surfactant lipid synthesis and release (10,11) while advancing the morphological maturation of type II cells (10). A nuclear receptor mediating most of these actions has been demonstrated in rat type II pneumocytes (12), and a naturally occurring 1,25(OH)₂D₃ metabolite has more recently been reported to raise surfactant phospholipid content together with SP-B messenger RNA and protein in NCI-H441 cells, a human line used to model distal lung epithelium (13).

Several biochemical and biophysical assays now exist for estimating surfactant availability. Of the biophysical approaches, lamellar body counting

(LBC) has proved the most attractive for routine use, being quick, inexpensive and technically simple. It can be applied to amniotic fluid, tracheal aspirate or neonatal gastric fluid, and the count obtained reflects the quantity of surfactant present and hence the degree of lung maturity (14,15).

Surfactant availability measured in this way also has bearing on early respiratory morbidity. Transient tachypnoea of the newborn (TTN) is diagnosed largely by exclusion in term and near-term infants, since congenital pneumonia and meconium aspiration must first be ruled out, and the boundaries of the diagnosis are blurred: congenital pneumonia is seldom confirmed with certainty, and TTN itself is usually attributed to slow resorption of fetal lung liquid (16). Machado et al. (17) applied two surfactant-related assays, lamellar body counting and the bubble stability test, to gastric aspirates from tachypnoeic and healthy newborns; both were depressed in TTN, and the lowest values clustered among the most severely affected infants. A combined defect, delayed fluid clearance together with a mild surfactant shortfall, therefore seems plausible in a proportion of these babies (16).

We designed the present study to test whether vitamin D deficiency is associated with respiratory distress in term and near-term newborns, using LBC as an indirect index of surfactant production.

Materials and Methods

Between June 2017 and July 2018 we prospectively enrolled newborns in a tertiary neonatal intensive care unit. Eligible infants were those born after 34 completed weeks who showed signs of respiratory distress in the delivery room, provided the Silverman score was below 4 (18).

How best to characterise an individual's vitamin D status from circulating metabolites remains debated, although serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) is generally accepted as the appropriate marker of adequacy (19). Cord blood was therefore obtained at delivery for 25-OH-D measurement. Gastric fluid was collected through an orogastric

tube; each aspirate was diluted sixfold in dithiothreitol (DTT, 10 mg/ml) after a 5-second aspiration, vortexed for 10 seconds, and read on the platelet channel of an automated haematology analyser (Horiba Medical ABX Micros ES 60) to obtain the lamellar body count.

Infants requiring delivery-room intubation were excluded, as were those with perinatal asphyxia, meconium aspiration syndrome, major congenital anomalies, congenital pneumonia, respiratory distress syndrome or pulmonary hypertension.

All mothers had received vitamin D supplementation antenatally. Concentrations of 25-OH-D were graded as sufficient at 20 ng/ml or above, insufficient between 10 and 20 ng/ml, and deficient below 10 ng/ml. Infants with sufficient versus reduced concentrations were then contrasted for ventilatory support requirements and LBC, and the association between 25-OH-D and LBC was examined. Newborns of comparable gestational age without respiratory symptoms served as controls; cord 25-OH-D, LBC and baseline demographic variables were compared across the two groups. Institutional ethics approval was obtained before enrolment.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard deviation, or as median with range where distributions departed from normality; counts and

percentages describe categorical data. Between-group comparisons employed the independent-samples t test or the Mann-Whitney U test as appropriate, while categorical comparisons used the chi-square test or the Fisher-Freeman-Halton exact test according to expected cell frequencies. The relationship between 25-OH-D and LBC was quantified with Spearman's rank correlation. A multivariable logistic regression model was additionally fitted with respiratory distress as the outcome. All computations were carried out in PASW/SPSS version 22, and $p < 0.05$ was taken as significant.

Results

Ninety-nine newborns were recruited over the study period. Respiratory distress prompted intensive care admission in 52 (52.5%), most of whom were classified as TTN or delayed respiratory transition; the remaining 47 (47.5%) were asymptomatic and formed the control group. Following cord blood and gastric fluid sampling in the delivery room, control infants were either roomed in with their mothers or observed in the unit for indications such as low birth weight. Infants with respiratory distress were less mature and smaller at birth than controls (36.3 ± 1.4 versus 37.9 ± 1.3 weeks and 2789 ± 530 versus 3135 ± 416 g; $p < 0.01$ for both). Perinatal characteristics are summarised in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the groups

	Respiratory distress group (N=52)	Control group (N=47)	p
Gestational age, week*	36.3 $\pm$ 1.4	37.9 $\pm$ 1.3	<0.01
Birth weight, g*	2789 $\pm$ 530	3135 $\pm$ 416	<0.01
Cesarean delivery, n (%)	24 (46)	18 (38.3)	0.46
Male, n (%)	27 (52)	20 (42.6)	0.52
Apgar score at 5 min**	7 (6-8)	8 (7-9)	0.065
Maternal age, y**	28 (22-42)	27 (25-40)	0.33
Maternal preeclampsia, n (%)	4 (7.7)	2 (4.2)	0.062
Gestational diabetes, n (%)	4 (7.7)	1 (2.1)	0.054
Early membrane rupture, n (%)	2 (3.8)	0	0.086
*Mean $\pm$ standard deviation; **median (minimum-maximum)			

Applying the cord 25-OH-D categories, 5 infants (9.6%) in the respiratory distress group were sufficient, 10 (19.2%) insufficient and 37 (71.2%) deficient; the corresponding figures among controls were 9 (19.1%), 28 (59.6%) and 10 (21.3%).

Median cord 25-OH-D reached only 5.8 (3-51.1)

ng/ml in infants with respiratory distress, against 13 (2.8-23.2) ng/ml in controls ($p=0.043$). LBC values followed the same direction, being lower in the symptomatic infants ($p=0.033$) (Table 2). Cord 25-OH-D and LBC were weakly but significantly correlated within the respiratory distress group ($r=0.306$, $p=0.035$).

Table 2. Cord 25-OH-vitamin D concentrations and lamellar body counts by group

	Respiratory distress group (N=52)	Control group (N=47)	p
Umbilical cord 25-OH-vitamin D, ng/ml*	5.8 (3-51.1)	13 (2.8-23.2)	0.043
Lamellar body count, $\times 10^3/\mu\text{l}$ *	46 (10-120)	174 (54-527)	0.033
*Median (minimum-maximum)			

Within the respiratory distress group we also compared infants with deficient 25-OH-D against the remainder with respect to respiratory support and hospitalisation. Neither the duration of non-invasive

ventilation nor time on supplemental oxygen nor length of stay differed appreciably between them (Table 3).

Table 3. Respiratory support in the respiratory distress group according to 25-OH-vitamin D status

	25-OH-D sufficient/insufficient (N=15)	25-OH-D deficient (N=37)	p
Non-invasive mechanical ventilation, hours*	17 $\pm$ 5.9	40 $\pm$ 21	0.22
Supplemental oxygen, days*	1.3 $\pm$ 0.2	2 $\pm$ 1	0.62
Total mechanical ventilation, days*	2 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 1.2	0.11
Length of hospital stay, days*	5.5 $\pm$ 1	6.3 $\pm$ 2.4	0.701
*Mean $\pm$ standard deviation			

Respiratory distress was then modelled by multivariable logistic regression against cord 25-OH-D, birth weight and gestational age ($n=43$). Unadjusted, both gestational age (OR=0.38, 95% CI 0.21-0.68, $p=0.001$) and birth weight (OR=0.998 per gram, 95% CI 0.996-0.999, $p=0.008$) predicted the outcome, whereas vitamin D did not (OR=1.00,

$p=0.948$). With all three terms entered simultaneously, gestational age alone retained significance (adjusted OR=0.42, 95% CI 0.23-0.79, $p=0.007$), while neither birth weight (adjusted OR=0.998, $p=0.11$) nor 25-OH-D (adjusted OR=0.95, 95% CI 0.87-1.05, $p=0.32$) did (Table 4).

Table 4. Logistic regression model for respiratory distress

Variable	Unadjusted OR (95% CI)	p	Adjusted OR (95% CI)	p
25-OH-vitamin D (per ng/ml)	1.00 (0.93-1.07)	0.948	0.95 (0.87-1.05)	0.318
Birth weight (per g)	1.00 (1.00-1.00)	0.008	1.00 (1.00-1.00)	0.111
Gestational age (per week)	0.38 (0.21-0.68)	0.001	0.42 (0.23-0.79)	0.007
OR: odds ratio; CI: confidence interval. The adjusted model contains all three terms simultaneously (n=43).				

Discussion

Cord 25-hydroxyvitamin D concentrations in this cohort were low across the board, in symptomatic and asymptomatic newborns alike. Infants with respiratory distress nonetheless had lower values than controls, along with lower lamellar body counts, and the two measures were weakly correlated in unadjusted analysis.

Neonatal vitamin D status is essentially inherited from the mother (20,21): cord concentrations reflect maternal serum 25-OH-D and the efficiency of placental transfer, which makes maternal deficiency the dominant determinant of low vitamin D in the newborn period (22). Within pregnancy itself, severe deficiency, meaning values below 10 ng/ml, has been associated with a higher incidence of pre-eclampsia and eclampsia, and several reports connect low maternal vitamin D with gestational diabetes. Consequences for the fetus have been described in some detail and include low birth weight, disturbed immune function and neonatal hypocalcaemia (23). Vitamin D has further been implicated in embryogenesis and in cellular proliferation and differentiation, including maturation of the fetal lung, so that deficiency has been proposed as a contributor to respiratory distress syndrome (22-24). Experimental data indicate that it enhances surfactant production and modulates the epithelial-mesenchymal signalling on which lung development depends (9).

In animal models, vitamin D deprivation before birth produces measurable structural and functional

lung abnormalities that postnatal repletion can partly reverse (25-27). Our own measurements confirmed a widespread deficit: only 14% of the whole cohort fell within the sufficient range, leaving 86% insufficient or deficient, with the lowest values in symptomatic infants. Those infants were, however, also less mature and lighter at birth. Notably, no infant in the cohort required exogenous surfactant.

A link between TTN and surfactant deficiency, dysfunction or both has been reported repeatedly (17,28,29). James et al. (28) attributed the alveolar flooding seen in this condition to raised surface tension and consequent epithelial injury, and Bhuta et al. (29) found abnormalities of surfactant in term infants whose tachypnoea was prolonged. The pathogenesis of TTN remains incompletely defined; delayed clearance of fetal lung liquid at birth is the conventional explanation, and Jain and Eaton (30) reviewed the role of steroids, catecholamines and related mediators in accelerating that clearance. Fiori et al. (31), by contrast, argued for mild immaturity of the surfactant system as the underlying problem. Consistent with this, Hallman et al. (32) documented reduced phosphatidylglycerol, phosphatidylcholine and phosphatidylinositol in lung fluid from affected newborns, while Neerhof et al. (33) showed lamellar body counting to perform comparably to established phospholipid assays such as the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol determination in the assessment of fetal lung maturity. Median LBC in our symptomatic infants was 46 (10-120) $\times 10^3/\mu\text{L}$, though published diagnostic thresholds for TTN

vary considerably (17). The weak positive association we observed between vitamin D and LBC would fit a contribution of vitamin D to surfactant synthesis, but it did not survive adjustment for gestational age and birth weight and must be read cautiously.

Once gestational age and birth weight entered the model, the relationship between cord vitamin D and respiratory distress disappeared and maturity alone predicted the outcome. The simplest reading is that the lower vitamin D concentrations in symptomatic infants are a marker of, rather than a cause of, their relative immaturity: gestational age and birth weight are themselves established determinants of neonatal respiratory morbidity and are themselves correlated with vitamin D status. The univariate difference therefore cannot be interpreted as an independent effect. This confounding is a substantial limitation, and the vitamin D-LBC correlation should be treated as a hypothesis rather than a finding. Whether vitamin D genuinely contributes to fetal surfactant synthesis and neonatal respiratory adaptation will require larger cohorts with proper adjustment for maturity.

Other limitations deserve mention. The cohort was modest in size, and fewer infants still were available for the regression model. Maternal supplementation was documented, but neither its duration nor its dosage was recorded. Finally, the imbalance in gestational age and birth weight between the groups, discussed above, constrains any causal inference.

Conclusion

In a population where vitamin D deficiency was near-universal, newborns with respiratory distress had lower cord 25-OH-D concentrations than their unaffected peers. That difference was, however, largely explained by their lower gestational age and birth weight, and vitamin D showed no independent association with respiratory distress after adjustment. These results should be read as hypothesis-generating; confirmation requires larger studies in which gestational maturity is properly

accounted for.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors report no financial disclosures.

Ethical Considerations: The study protocol was approved by the ethics committee of Zekai Tahir Burak Women's Health Hospital (5/2017).

Author Contributions: Research idea: NO, HGKK; Design of the study: NO, HGKK; Acquisition of data: NO, HGKK, GKŞ, MB; Analysis of data: NO, HGKK, GKŞ, MB; Interpretation of data: NO, HGKK, GKŞ, MB; Drafting the manuscript: NO, HGKK; Critical revision for important intellectual content and final approval of the version to be published: all authors.

References

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.
2. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(4):137-43
3. Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015;308(7), L587-L602.
4. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 263–271.
5. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, Rehan VK, Besancon F, Cayre YE, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 bisphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89 –90: 93–97.
6. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005;289(4), L617-L626.

7. Mendelson CR. Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Annu Rev Physiol*.2000; 62: 875–915.
8. Liggins GC and Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*.1972; 50: 515–525.
9. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.1996; 271: L392–L399.
10. Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, Tordet C, Garabedian M. Maturation changes induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol*. 1993;265:L45-L52.
11. Marin L, Dufour ME, Tordet C, Nguyen M. 1,25(OH)2D3 stimulates phospholipid biosynthesis and surfactant release in fetal rat lung explants. *Biol Neonate*. 1990;57(3-4):257-260.
12. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Dufour ME, Tordet C, Pike JW, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in rat lung during the perinatal period: regulation and immunohistochemical localization. *Endocrinology*. 1990;127(4):1755-1762.
13. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo controlled study. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(6):644–652.
14. Dubin SB. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. *Clin Chem*. 1989; 35: 612–616.
15. Verder H, Ebbesen F, Brandt J, Dahl M, Esberg G, Eschen C, Grytter C, et al. Lamellar body counts on gastric aspirates for prediction of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2011; 100: 175–180.
16. Jobe AH. Surfactant in transient tachypnea of the newborn. *The Journal of Pediatrics*, 2011, 159.5: A3.
17. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr*. 2011;159:750–4.
18. Silverman WA, Andersen DA. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1–10.
19. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:84–9.
20. Ala-houhala M, Koskinen T, Terho A, et al. Maternal compared with infant vitamin D. *Archives of Disease in Childhood*, 1986;61: 1159-63.
21. Barrett H, Mc Elduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:527-39.
22. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and Their Mothers. *Nutrition* 2002;Volume 18, Number 1,
23. Gurz AA, Igde FAA, Dikici MF. Fetal and Maternal Effects of Vitamin D. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Medical Journal*. 2015;7(1):69-75.
24. Edelson JD, Chan S, Jassal D, Post M, Tanswell KA. Vitamin D stimulates DNA synthesis in alveolar type II cells. *Biochim Biophys Acta*1221: 159–166, 1993.
25. Gaultier C, Harf A, Balmain N, Cuisinier-Gleizes P, Mathieu H. Lung mechanics in rachitic rats. *Am Rev Respir Dis* 130: 1108–1110,1984.
26. Halloran BP. Cellular growth and differentiation during embryogenesis and fetal development. The role of vitamin D. *Adv Exp Med Biol* 352:227–236, 1994.
27. Saadoon A, Ambalavanan N, Zinn K, Ashraf AP, MacEwen M, Nicola T, et al. Effect of prenatal versus postnatal vitamin D deficiency on pulmonary structure and function in mice. *Am J Respir .Cell Mol Biol*. 2017;56:383–92.
28. James DK, Chiswick ML, Harkes A, Williams M, Hallworth J. Non-specificity of surfactant deficiency in neonatal respiratory disorders. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1635–8.
29. Bhuta T, Kent-Biggs J, Jeffery HE. Prediction of surfactant dysfunction in term infants by the click test. *Pediatr Pulmonol*.1997;23:287–91.
30. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30:34–43.
31. Fiori HH, Henn R, Baldisserotto M, Bica IG, Fiori RM. Evaluation of surfactant function at birth determined by the stable microbubble test in term and near term infants with respiratory distress. *Eur J Pediatr*. 2004;163:443–8.
32. Hallman M, Feldman BH, Kirkpatrick E, Gluck L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory-distress syndrome in newborn. Study of the minor

- surfactant phospholipids in newborns. *Pediatr Res.* 1977;11:714–20.
33. Neerhof MG, Haney EI, Silver RK, Ashwood ER, Lee IS, Piazze JJ. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet Gynecol.* 2001;97:305–9.

Severe Maxillofacial Trauma Following Industrial Rubber Cutting Machine Entrapment: A Case Report

Endüstriyel Kauçuk Kesme Makinesi kazası Sonrası Şiddetli Maksillofasiyal Travma: Bir Olgu Sunumu

Mehmet Necmeddin Sutaşır^{1,*} 

¹ Department of Emergency Medicine Başakşehir Çam and Sakura City Hospital

Abstract

Objective: Industrial machinery accidents cause a substantial proportion of severe maxillofacial trauma in occupational environments. This case report describes a patient who sustained severe maxillofacial trauma from entrapment in a high-capacity industrial rubber cutting machine.

Case Report: A 55-year-old male arrived at the emergency department four hours after becoming trapped in an industrial rubber cutting machine at his workplace. On examination, the patient presented with left mandibular tenderness, bilateral occipitoparietal lacerations (2 cm each), and preserved neurological function. Vital signs demonstrated blood pressure 140/90 mmHg, heart rate 95 beats per minute, temperature 37°C, and oxygen saturation 94%. Maxillofacial computed tomography revealed extensive bilateral fractures involving the mandible, maxilla, nasal bones, and orbits, accompanied by subcutaneous emphysema and orbital wall fractures. The patient underwent multidisciplinary management with successful coordination between emergency medicine, trauma surgery, otolaryngology, neurosurgery, and ophthalmology.

Conclusion: Compression-type injuries from hydraulic industrial machinery produce distinctive biomechanical and radiological patterns that fundamentally differ from conventional facial trauma. Emergency physicians should maintain vigilance for airway compromise, remain alert to delayed complications, and facilitate early multidisciplinary collaboration to optimize patient outcomes.

Keywords: Maxillofacial trauma, industrial accident, hydraulic machinery, crush injury, orbital fracture, emergency management, occupational injury.

Öz

Amaç: Endüstriyel hidrolik makine kazaları, özel acil yaklaşım ve multidisipliner yönetim gerektiren nadir ancak ağır maksillofasiyal travmalara neden olabilir. Bu olgu sunumunda hidrolik kauçuk kesme makinesine sıkışma sonucu gelişen ciddi maksillofasiyal travmanın klinik özellikleri ve acil servis yönetimi sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 55 yaşındaki bir erkek işçi, hidrolik kauçuk kesme makinesine sıkıştıktan sonra şiddetli kompresyon tipi maksillofasiyal travma geçirdi. Acil serviste yapılan değerlendirmede bilateral subkütan amfizem, sınırlı ağız açıklığı ve bilateral oksipital yırtıklar saptandı. Maksillofasiyal BT, sol tripod kırığı, bilateral orbital duvar kırıkları, nazal septum parçalanması ve hemorajik yoğunluklarla geniş paranasal sinüs tutulumu dahil olmak üzere karmaşık kırık paternleri gösterdi. Kulak Burun Boğaz, Nöroşirürji ve Oftalmoloji ile ilgili branşlardan konsültasyon istendi ve multidisipliner tedavi planlandı.

Sonuç: Hidrolik kompresyon yaralanmaları, geleneksel yüz travmasından farklı olarak benzersiz iki taraflı kırık paternleri oluşturur. Acil hekimleri, gecikmiş komplikasyon risklerini tanımalı ve havayolu uyanıklığını korurken ilgili branşlar ile erken koordine etmelidir.

Anahtar Kelimeler: maksillofasiyal travma, endüstriyel kaza, hidrolik yaralanma, orbital kırık, acil tıp.

Introduction

Industrial machinery accidents cause a substantial proportion of severe maxillofacial trauma in occupational settings (1,2). When compression-type injuries occur from heavy industrial equipment, they produce complex facial fracture patterns that demand urgent emergency intervention and coordinated multidisciplinary care (3). Hydraulic industrial machines generate compressive forces exceeding several tons per square inch, making entrapment injuries potentially catastrophic and requiring specialized management approaches (1,4).

A fundamental distinction exists between conventional facial trauma and hydraulic compression injuries (5,6). In typical facial trauma from motor vehicle accidents or falls, kinetic energy dissipates rapidly. In contrast, hydraulic machinery maintains constant pressure until manually released, potentially causing progressive tissue destruction and complex fracture propagation (7). This sustained compressive mechanism explains the extensive bilateral involvement and orbital apex fractures rarely encountered in conventional facial trauma.

This case report presents a patient with severe maxillofacial trauma from entrapment in a high-capacity industrial rubber cutting machine, examining the clinical presentation, diagnostic imaging characteristics, and emergency department management considerations.

Case Report

Patient Demographics and Incident Details

A 55-year-old male presented to the emergency department four hours after sustaining a compression-type injury at his workplace (3). The patient became trapped in an industrial high-capacity rubber cutting machine, with his head compressed in both anterior-to-posterior and inferior-to-superior directions. The injury resulted from significant compressive forces applied simultaneously across the entire facial region.

Clinical Presentation

Upon arrival to the emergency department, the patient was conscious and alert (3). His vital signs demonstrated: blood pressure 140/90 mmHg, heart rate 95 beats per minute, temperature 37°C, and oxygen saturation 94% on room air. Physical examination revealed the following findings:

Facial Examination:

- Palpable tenderness over the left mandibular region and left anterior maxilla
- Two oblique lacerations, each measuring 2 cm, located in the left and right occipitoparietal regions
- Normal palpation of bilateral frontal sinuses, supraorbital and infraorbital rims, and zygomatic arches without crepitation or tenderness
- No additional facial or intraoral lacerations
- Minimal edema or tenderness in other facial areas

Neurological Assessment:

- Trigeminal nerve (cranial nerve V) sensory function intact throughout all distributions
- Facial nerve (cranial nerve VII) examination unremarkable
- Extraocular movements normal and preserved in all directions
- No diplopia reported on presentation
- Known prior history of strabismus

Functional Assessment:

- Limited mouth opening with restricted vertical dimension
- Normal occlusion without evidence of malocclusion

Imaging Findings

Maxillofacial computed tomography revealed extensive bilateral trauma involving multiple anatomical regions, demonstrating the distinctive injury pattern characteristic of sustained hydraulic compression (4).

Initial Imaging Analysis:

- Left tripod fracture with involvement of zygomatic processes
- Bilateral nasal bone fractures with comminuted displacement of the nasal septum
- Right maxillary anterior and lateral wall fractures
- Bilateral maxillary sinus involvement with mucosal thickening and hemorrhagic densities

Soft Tissue Changes:

- Widespread subcutaneous edema with subcutaneous emphysema in bilateral maxillofacial regions
- Left intraorbital and periorbital emphysema
- Right retroorbital air densities indicating high-pressure gas entrapment

Bilateral Orbital Fracture Pattern - Left Side:

- Left zygomatic arch fracture
- Left maxillary sinus anterior and lateral wall fractures
- Left orbital floor fracture with inferior displacement
- Left orbital medial wall (lamina papyracea) fracture
- Left orbital posterolateral wall involvement
- Orbital apex involvement indicating deep orbital trauma

Bilateral Orbital Fracture Pattern - Right Side:

- Right maxillary sinus anterior and posterior wall fractures
- Right orbital floor fracture
- Right orbital medial wall fracture
- Right retroorbital air densities

Emergency Department Management

The patient received comprehensive trauma evaluation and management incorporating the following interventions (8,9):

- **Trauma Protocol:** Rapid evaluation following Advanced Trauma Life Support (ATLS) protocols to assess airway, breathing, and circulation

- **Airway Management:** Careful airway assessment with continuous monitoring for potential airway compromise from progressive edema, given the extensive subcutaneous emphysema
- **Pain Control:** Multimodal analgesia titrated to patient response and comfort
- **Positioning:** Head elevation to 30 degrees to reduce facial edema and minimize intracranial pressure
- **Edema Management:** Cold therapy application (15-minute cycles per hour) to limit soft tissue swelling
- **Infection Prevention:** Tetanus prophylaxis and broad-spectrum antibiotic prophylaxis administered
- **Dietary Support:** Soft diet recommended with consideration for nasogastric feeding if needed
- **Specialty Consultation:** Immediate multidisciplinary consultation obtained with otolaryngology for potential cerebrospinal fluid leak evaluation, neurosurgery for assessment of intracranial involvement, ophthalmology for orbital compartment assessment, and plastic surgery for reconstruction planning
- **Documentation:** Comprehensive documentation including work-related injury report, detailed photographic records, and injury mapping for clinical and medicolegal purposes

Follow-up and Clinical Outcomes

The patient was admitted to the hospital for multidisciplinary management and surgical planning (3,9). Serial neurological examinations throughout his 5-day hospital stay remained stable with no deterioration in consciousness or focal neurological deficits.

Ophthalmologic examinations at 4, 12, and 24 hours post-injury revealed intact visual acuity bilaterally with no evidence of retrobulbar hematoma or compartment syndrome (10). The patient did not develop progressive airway edema requiring intervention, and oxygen saturation remained stable throughout hospitalization.

At discharge on postoperative day 5, the patient had regained adequate oral intake, demonstrated

improved mouth opening, and showed no signs of active infection or complications (3,9). Three-month follow-up demonstrated good functional recovery with restored mastication and normal speech, though mild strabismus remained unchanged from his baseline condition.

Discussion

Industrial hydraulic rubber cutting machines represent a unique hazard in occupational medicine (1,2). These machines utilize high-pressure hydraulic systems capable of generating compressive forces exceeding several tons per square inch, making entrapment injuries potentially catastrophic (1). This case clearly demonstrates how the distinctive biomechanical forces involved in such accidents create injury patterns that differ fundamentally from conventional facial trauma encountered in emergency practice, presenting unique diagnostic and management challenges.

The injury mechanism in this case reflects the physics of sustained compression rather than impact trauma (5,6). Unlike motor vehicle accidents or interpersonal violence where kinetic energy dissipates immediately, hydraulic machinery maintains constant pressure until manually released (7). This sustained compression creates progressive tissue destruction and complex fracture propagation through multiple anatomical planes. In this patient, the anterior-to-posterior and inferior-to-superior force vectors generated bilateral orbital wall fractures, extensive paranasal sinus involvement, and widespread subcutaneous emphysema—findings characteristic of prolonged mechanical compression rather than instantaneous impact.

The radiologic signature observed in this case—bilateral orbital floor and medial wall fractures with orbital apex involvement accompanied by extensive subcutaneous emphysema—differs substantially from typical zygomaticomaxillary complex fractures encountered after conventional facial trauma (4,11). The presence of retroorbital air densities combined with nasal septum comminution suggests high-pressure air entrapment, a finding

pathognomonic of pneumatic or hydraulic injuries (12). Emergency physicians who recognize this distinctive bilateral orbital blowout pattern with extensive paranasal sinus involvement can raise clinical suspicion for industrial compression mechanisms, prompting appropriate specialist consultation and diagnostic imaging protocols.

The subcutaneous emphysema observed in this patient immediately raised concern for potential airway compromise and required continuous monitoring throughout the emergency department evaluation (10). Industrial compression injuries carry substantially higher risks for delayed complications compared to conventional trauma, including compartment syndrome from progressive swelling, vision-threatening orbital hematomas, and progressive airway edema that may develop hours after initial presentation (8). Emergency physicians must maintain vigilance and clinical suspicion for these evolving complications, implementing serial examinations and appropriate monitoring.

The absence of immediate diplopia despite extensive bilateral orbital involvement in this case underscores the critical importance of serial ophthalmologic examinations, as visual deficits frequently develop insidiously in the hours following orbital trauma rather than presenting immediately (10). In this patient, repeat ophthalmology evaluation at 4, 12, and 24 hours post-injury remained reassuring, but this delayed presentation pattern necessitates proactive imaging and specialist involvement rather than reassurance based on initial findings alone.

Managing industrial trauma patients requires simultaneous evaluation by multiple medical specialties—otolaryngology for airway and cerebrospinal fluid leak assessment, neurosurgery for intracranial involvement evaluation, ophthalmology for orbital compartment assessment, and plastic surgery for reconstruction planning (9,13). This multidisciplinary coordination creates unique logistical challenges in busy emergency departments where competing patient demands complicate specialist availability

(8). Developing systematic protocols for prioritizing consultations while maintaining airway vigilance and hemodynamic stability represents an essential competency for emergency physicians managing these complex injuries.

Industrial hydraulic machinery injuries represent preventable traumas that could be substantially reduced through improved occupational safety measures (2,14). Emergency departments serving industrial populations should advocate for engineering controls including lockout/tagout procedures during equipment maintenance, mandatory two-person operation protocols, and emergency stop mechanisms positioned within immediate reach of machine operators (14). These cases provide valuable epidemiologic data for occupational safety agencies and equipment manufacturers to develop enhanced safety features and protective equipment.

The rarity of hydraulic compression injuries in most emergency departments limits the availability of evidence-based management protocols specific to this injury pattern (11). Emergency medicine researchers should collaborate with occupational medicine specialists to develop injury severity scoring systems specific to industrial trauma, establish prospective multicenter studies to identify optimal imaging protocols, and create guidelines for appropriate specialist consultation timing (13). Advanced simulation training incorporating realistic industrial accident scenarios could better prepare emergency physicians for these complex cases, while virtual reality platforms could recreate the cognitive demands of managing multiple traumatic injuries while coordinating numerous specialty consultations simultaneously.

Clinical Implications for Emergency Physicians and Surgeons

For emergency physicians: Recognition of industrial compression injury patterns should prompt immediate consideration of multidisciplinary consultation, high-flow oxygen supplementation despite normal initial saturations, and vigilant monitoring for airway edema

progression. The presence of subcutaneous emphysema mandates continuous airway assessment and preparation for potential emergency airway management (8,10).

For maxillofacial surgeons: The distinctive bilateral fracture pattern and orbital involvement in hydraulic compression injuries often necessitates staged surgical repair rather than immediate reconstruction. Serial ophthalmologic examinations throughout the acute hospitalization period help identify sight-threatening complications early, allowing for prompt decompression if compartment syndrome develops (4,11).

Conclusion

Severe maxillofacial trauma from hydraulic industrial machinery represents a distinctive subset of emergency presentations requiring specialized recognition and individualized management protocols (1,5). Compression-type injuries generate distinctive biomechanical and radiological patterns that differ fundamentally from conventional facial trauma mechanisms (6). The bilateral orbital fractures, extensive paranasal sinus involvement, and subcutaneous emphysema observed in this case provide characteristic imaging findings that should prompt suspicion for industrial compression injuries.

Emergency physicians must maintain high clinical suspicion for delayed complications and coordinate early multidisciplinary consultation while ensuring adequate airway protection and hemodynamic stability (8,9). The successful management of this patient demonstrates the critical role of emergency medicine in bridging acute trauma care with occupational health considerations, ultimately contributing to both improved individual patient outcomes and broader occupational safety initiatives (2,14).

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Written Consent for Publication: Informed consent for publication of this case report and accompanying images was obtained from the

patient.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not required because this manuscript is a single-patient case report. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Funding: The authors received no financial support for this study.

Authors' Contributions: All authors contributed equally to the conception, patient management, manuscript preparation, critical revision, and approval of the final manuscript.

References

1. Eggensperger NM, Danz J, Zimmermann H, Iizuka T. Occupational maxillofacial fractures: a 3-year survey in central Switzerland. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(2):270-276.
2. Rocchia F, Boffano P, Bianchi FA, Gerbino G. Maxillofacial injuries due to work-related accidents in the North West of Italy. *Oral Maxillofac Surg.* 2013;17(3):181-186.
3. Gassner R, Tuli T, Hächl O, Rudisch A, Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10-year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003;31(1):51-61.
4. Burnstine MA. Clinical recommendations for repair of isolated orbital floor fractures: an evidence-based analysis. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1207-1210.
5. Giroto JA, MacKenzie E, Fowler C, Redett R, Robertson B, Manson PN. Long-term physical impairment and functional outcomes after complex facial fractures. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(2):312-327.
6. Joseph JM, Glavas IP. Orbital fractures: a review. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:95-100.
7. Barak M, Bahouth H, Leiser Y, Abu El-Naaj I. Airway management of the patient with maxillofacial trauma: review of the literature and suggested clinical approach. *Biomed Res Int.* 2015;2015:724032.
8. Lima V, Burt B, Leibovitch I, Prabhakaran V, Goldberg RA, Selva D. Orbital compartment syndrome: the ophthalmic surgical emergency. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(4):441-449.
9. Rowh AD, Ufberg JW, Chan TC, Vilke GM, Harrigan RA. Lateral canthotomy and cantholysis: emergency management of orbital compartment syndrome. *J Emerg Med.* 2015;48(3):325-330.
10. Murali S, Davis C, McCrea MJ, Plewa MC. Orbital compartment syndrome: pearls and pitfalls for the emergency physician. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2(2):12372.
11. Farber SJ, Nguyen DC, Skolnick GB, Woo AS, Patel KB. Current management of zygomaticomaxillary complex fractures: a multidisciplinary survey and literature review. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2016;9(4):313-322.
12. Saini S, Singhal S, Prakash S. Airway management in maxillofacial trauma. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021;37(3):319-327.
13. Pandya RP, Deng W, Hodgson NM. Current Guidelines and Opinions in the Management of Orbital Floor Fractures. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(6):1101-1112.
14. Occupational Safety and Health Administration. Machine guarding [Internet]. Washington (DC): United States Department of Labor; 2025 [cited 2026 Jul 22]. Available from: <https://www.osha.gov/machine-guarding>

Eozinofili ile Başlayan ve Sonrasında T Hücreli Lenfoma Tanısı Konan Bir Olgu: Klinik ve Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi

A Case of T-cell Lymphoma Initially Presenting with Eosinophilia: Evaluation of Clinical and Pathological Findings

Metehan Kaygı^{1,*} , Derya Deniz Kürekçi² 

¹ Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Öz

Amaç: Hipereozinofili nadir görülen, çoğu zaman rutin hemogram tetkiklerinden tespit edilebilen klinik bir durumdur. Klinik olarak önemi miyeloid ve lenfoid neoplazmlar ile olan ilişkisi ve neden olduğu organ hasarıdır.

Olgu Sunumu: Bu olgu sunumunda dekompanse kalp yetmezliği sebebiyle koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ve rutin tam kan sayımlarında eozinofili saptanan hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve patolojik lenf nodlarından tru-cut biyopsi uygulandı. Her iki biyopsinin sonucu da T hücreli lenfoma ile uyumlu geldi. Hastaya CHOP (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon) protokolü uygulandı.

Sonuç: Eozinofili hem hematolojik malignitelere hem de kollajen doku hastalıkları gibi benign sebeplerle ortaya çıkabilen geniş bir etyolojik yelpazeye sahiptir. Bu sebeple klinik bulguları olmasa bile tam kan sayımında sebat eden eozinofiliye sahip olan hastalar bu konuda uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipereozinofili Sendromu, T hücreli lenfoma, CHOP Protokolü

Abstract

Objective: Hypereosinophilia is a rare clinical entity, often detected through routine hemograms. Its clinical significance stems from its association with myeloid/lymphoid neoplasms and the organ damage it causes.

Case Report: In this case report, a patient who was being treated in the coronary intensive care unit for decompensated heart failure and whose routine complete blood count revealed eosinophilia underwent a bone marrow biopsy and a tru-cut biopsy of the involved lymph nodes. The results of both biopsies were consistent with T-cell lymphoma. The patient was placed on the CHOP protocol.

Conclusion: Eosinophilia has a wide etiology spectrum, occurring in both hematological malignancies and benign conditions such as collagen tissue diseases. Therefore, patients with persistent eosinophilia on complete blood counts, even in the absence of clinical findings, should be referred to specialized centers.

Keywords: Hypereosinophilic Syndrome, T cell lymphoma, CHOP Protocol

Giriş

Periferik kanda eozinofil sayısı 300-500/ μ L arasındadır. Hipereozinofili terimi periferik kanda eozinofil artışını ifade etmekte olup, cut-off değer olarak 1500/ μ L kabul edilmektedir (1). Eozinofil miktarına göre hafif (üst limit 1500/ μ L), orta (1500-5000/ μ L arası) ve ağır olarak (>5000/ μ L) derecelendirilir (2).

Eozinofili, hematolojik olmayan (sekonder veya reaktif) ve hematolojik (primer veya klonal) bozukluklarda ortaya çıkabilir ve organ hasarına yol açma potansiyeli vardır (1).

- a) Hematolojik (Primer) Eozinofililer: Moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile son yıllarda klonal ve idiyopatik olarak iki alt grupta incelenmektedir. İdiyopatik eozinofili meydana getirdiği organ hasarı sebebiyle klinik olarak önem taşımaktadır. Hipereozinofili Sendromu da idiyopatik hipereozinofililer içine dahil edilir ve organ hasarı tanı kriterlerinden birisidir.

Klonal eozinofili ise kendi içinde mutasyonların eşlik ettiği (PDGFR α/β veya FGFR1) neoplazmlar ve kronik eozinofilik lösemi-diğer şekilde belirlenmemiş şeklinde ikiye ayrılmaktadır.

- b) Sekonder Eozinofililer: Primer miyeloid/lenfoid maligniteler ekarte edildikten sonra ilk değerlendirmede helmint enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Helmint kaynaklı enfeksiyöz süreçler IL-5 aracılı eozinofil artışına sebep olur. Klinik şüphe varlığında özellikle seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Astım da ayırıcı tanılar arasında yer alır. Ancak astımda eozinofil sayısının 1500/ μ L'nin üzerine çıkması beklenen bir durum değildir. Astım kliniği varlığında periferik kanda %10'un üzerinde eozinofil varlığı saptanması Churg-Strauss Sendromu'nu akla getirmelidir.

Halsizlik, bitkinlik, öksürük nefes darlığı, miyalji, anjioödem, rinit bulguları, döküntü ve ateş hipereozinofiliye bağlı en çok ortaya çıkan semptomlardır (3). Klonal eozinofili ve HES'de, eozinofiliye bağlı doku hasarı vardır. Bütün organlar eozinofiliden etkilenebilir. Hipereozinofili hastalarının takibinde en sık ortaya çıkan klinik bulgular dermatolojik tutulum (%69) bağlıdır. Daha sonra pulmoner (%44) ve gastrointestinal (%38) bulgular gelir (4). Bu sunumunda, eozinofili ile gelen T hücreli lenfoma tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

69 yaşında kadın hasta, acil servise nefes darlığı şikayeti ile müracaat etti. Hipertansiyon dışında komorbiditesi olmayan hastanın daha önce de benzer şikayetlerle acil servise başvuru öyküsü mevcuttu. Hastanın sistemik sorgulamasında nefes darlığı dışında patolojik bir bulguya saptanmadı. Fizik muayenede SaO₂:%88, ateş 36.7°, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 82/dk, solunum sayısı 17/dakika, bilateral pretibial ödem 1+ idi. Toraks BT'sinde bilateral plevral efüzyonu, aksillar ve supraklavikular lenfadenopatileri mevcuttu. Acil serviste yapılan ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60 olan ve kalbi çepeçevre saran perikardiyal mayi saptanan hasta akut pulmoner ödem ön tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine alındı.

Koroner yoğun bakım ünitesinde tedavisi devam ederken hemogram takibinde WBC sayısı 29360, eozinofil sayısı 9830 olan hasta tarafımıza konsülte edildi. Tarafımızca istenen PDGFR-alfa, PDGFR-beta, FGF, JAK2, JAK2-exon12 testleri negatif olarak sonuçlandı. Hasta koroner yoğun ünitesinde tedavisi tamamlandıktan sonra ileri tetkik ve araştırma için tarafımızca devir alındı.

Tablo. 1: Hastanın hematoloji kliniğine devir alındığında bazı hemogram parametreleri

Tetkik Adı	Sonuç	Referans Aralığı
WBC	29.36/ μ L	4.5 – 10.5
RBC	4.01/ μ L	3.8 – 5.1
HGB	11.4 g/dL	11.7 - 16
HCT	34.4 %	34 - 48
PLT	91.0/ μ L	142 - 424
NEU %	34.9 %	37 - 80
NEU #	10.26/ μ L	2 – 6.9
LYM %	20.8 %	10 - 50
LYM #	6.11 %	0.6 – 3.4
MONO %	10.7 %	0 – 12
MONO #	3.14/ μ L	0 – 0.82
EOS %	33.5 %	0 – 7
EOS #	9.83/ μ L	0.02 – 0.54
BASO %	0.1 %	0 – 2.5
BASO #	0.02/ μ L	0.0 – 0.2

WBC:White blood cell, RBC: red blood cell, HGB:hemoglobin, HCT:Hemotokrit, PLT:Platalet, NEU:Nötrofil, LYM:Lenfosit, MONO:Monosit, EOS:Eozinofil, BASO:Bazofil

Hematoloji servisinde takibi sırasında hemogramında eozinofilisi sebat eden hastaya bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Yapılan görüntülemede bilateral servikal lenf nodlarında multipl tutulum olduğu görülerek girişimsel radyoloji birimine danışıldı ve tutulum olan lenf nodlarından trucut biyopsi alındı. Kemik iliğinden ve servikal lenf nodlarından alınan örneklerle uygulanan immunohistokimyasal boyamalarda CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD10 ile pozitif boyanma olduğu görüldü. CD20, EMA, ALK ve PD1 ile immunohistokimyasal boyanma gerçekleşmedi. Mikroskobide ise normal lenf nodu yapısının ortadan kalkarak yerini T fenotipe atipik lenfoid hücrelere bıraktığı görüldü. Mevcut mikroskopi ve immunohistokimyasal boyanma verileri ışığında T-cell lenfoma tanısı konan hastaya CHOP protokolü uygulandı. Hastanın takipleri sırasında desaturasyon, hipotansiyon, taşikardi gelişti. Toraks

görüntülenmesinde buzlu cam infiltrasyonu bulunan hasta pnömosepsis ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde takibi sırasında noradrenalin desteğinde olan hastada kardiyak arrest gelişti ve exitus meydana geldi.

Tartışma

T hücreli lenfomalar tüm lenfoid malignitelerin yaklaşık olarak %10-12'sini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Lenfoid Neoplazmlar Sınıflandırması'nın 5. baskısında T-Hücreli Lenfomalar 20'den fazla alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar içinde en sık görüleni Periferik T Hücreli Lenfomalar olup bu grubun da kendi içinde Periferik T Hücreli Lenfoma başka yerde sınıflandırılmayan(PTHL-BYS), Anjiyoimmunoblastik T Hücreli Lenfoma(AITHL), Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK negatif(ABHL, ALK-) ve Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK pozitif(ABHL, ALK+) olmak üzere

dört alt grubu bulunur. Hodgkin hastalığı, T hücreli lenfoblastik lenfoma ve erişkin T hücreli lösemi/lenfoma seyrinde eozinofili gözlenebilir (5). T hücreli lenfoma olgularında, lenfoma hücrelerinden eozinofiliye yol açan IL-3 ve IL-5 gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak eozinofili ortaya çıkmaktadır. Lenfomalı olgularda eozinofil sayısı hipereozinofilik sendromda görülen düzeylere pek çıkmaz. Genellikle hafif bir eozinofili söz konusudur (6). Hipereozinofilik sendromda ise periferik kanda hipereozinofilinin yanı sıra doku/organ yetmezliği bulgularının bulunması gerekmektedir (7). Eozinofilide semptomlar nonspesifik olup yavaş seyirlidir. Yorgunluk, dispne, ortopne, kas spazmları, diyare, döküntü şikayetleri olabilir. Kardiyak semptomlar diğer semptomlara göre daha şiddetli seyretme eğilimindedir (8). Hedef organ tutulumunda kardiyak tutulum %60 oranında belirlenmiş olup mortalite ve morbiditeye yol açan en önemli faktördür (9-10). Literatürde eozinofilisi olan vakalarda akut koroner sendrom olguları bildirilmiştir (11-13). Bir başka çalışmada sol ventrikül dilatasyonu ve pulmoner tromboemboli ile prezente olan eozinofilili olgu rapor edilmiştir (14). Yine farklı bir çalışmada ise eozinofilisi olan bir olguda akut miyokardit atağı sunulmuştur (15).

Non Hodgkin Lenfomalarda prognoz tahmini için geliştirilmiş Uluslararası Prognoz İndeksi'nde (IPI) prognoz kriterleri olarak yaş (60'tan büyük olması), serum LDH seviyesi (laboratuvar üst sınırından yüksek olması), ECOG performans düzeyi (düzey 2-4 arasında olması), Ann-Arbor evreleme sistemine göre evresi (III-IV) ve ektranodal tutulum (en az bir bölgede olması şartıyla) olarak belirlenmiştir (16). Bu skorlama sisteminde her bir kriterin karşılığı 1 puandır. 0-1 puan düşük, 2 puan düşük-orta, 3 puan yüksek-orta ve 4-5 puan yüksek riskli prognoz olarak değerlendirilir. Biz de hastamızın IPI skorunu 3 olarak hesapladık. Eozinofilinin T hücreli lenfomalarda prognozu tayin etmedeki rolüyle ilgili çalışmalar ise henüz sınırlıdır. Bir çalışmada 104 kişilik kutanöz T hücreli lenfoma bulunan hasta grubunda eozinofiliye sahip 26 olgu prognoz

yönünden analiz edilmiştir. Bu çalışmada hasta grubundaki eozinofili olgularda ortalama sağ kalım 2 yıl, eozinofilisi olmayan olgularda ise ortalama sağ kalım 5 yıl olarak gösterilmiştir (17). Bunun haricinde literatürde eozinofilinin prognostik değeri Hodgkin Hastalığı'nda rapor edilmiştir. Hodgkin Hastalığı'nın nodüler sklerozan alt tipinde doku eozinofilisi tedavi başarısızlığı ve sağ kalım için en güçlü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak bu olgu sunumunda sunduğumuz hastamızın acil servise başvuru şikayeti dispneydi. Çalışmamızda eozinofilinin T hücreli lenfoma tanısı koyma sürecindeki rolünü ön plana çıkarmaya çalıştık. Eozinofili üzerinden tanı alan bu hastadan yola çıkarak rutin tam kan sayımlarında eozinofili saptanan hastalar eozinofiliye ait tipik klinik özellikler olmasa dahi lenfoid maligniteler yönünden araştırılmalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansman: Herhangi bir kurum ve kuruluştan finansman desteği alınmamıştır.

Etik kurul onayı: Yazılı bilgilendirilmiş onam formu hastaya imzalatılmıştır.

Yazar katkıları: Araştırma fikri: MK.; Çalışmanın tasarımı: MK.; Verilerin toplanması MK.; Verilerin analiz edilmesi: MK.; Çalışma için verilerin yorumlanması: MK.; Taslak makalenin yazılması: MK.; Makalenin eleştirel gözle incelenmesi: DDK; Makale son halinin onaylanması: DDK.

Kaynaklar

1. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-Care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Mayo Clin Proc 2010; 85: 158 - 164.
2. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: Secondary, Clonal and Idiopathic. Br J Haematol. 2006 Jun;133(5):468-92.
3. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ,

- Gralnick HR, Bjornson BH. NIH Conference. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. Clinical, Pathophysiologic, and Therapeutic Considerations. *Ann Intern Med.* 1982 Jul;97(1):78-92.
4. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFR Alpha Fusion Tyrosine Kinase in Hypereosinophilic Syndrome and Chronic Eosinophilic Leukemia: Implications for Diagnosis, Classification, and Management. *Blood.* 2004; 15;103(8):2879-91.
 5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7):1720-1748.
 6. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, Eosinophil-associated Disease, Chronic Eosinophilic Leukemia, and the Hypereosinophilic Syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 763–86.
 7. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary Consensus Proposal on Criteria and Classification of Eosinophilic Disorders and Related Syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3):607-612.e9
 8. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic Syndrome: Cardiac Diagnosis and Management. *Heart.* 2016; 102(2):100-6.
 9. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of Myeloproliferative Hypereosinophilic Syndrome in the United States and an Estimate of all Hypereosinophilic Syndrome Incidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(1):179-81.
 10. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong Du, et al. Facteurs Pronostiques du Syndrome Hyperéosinophilique. Etude de 40 Observations [Prognostic Factors of Hypereosinophilic Syndrome. Study of 40 Cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1989;140(4):253-7.
 11. Sun RR, Chen TZ, Meng M. Hypereosinophilic Syndrome Presenting as Acute Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, and Arterial Involvement: A Case Report. *World J Clin Cases.* 2022 Apr 16;10(11):3547-3552.
 12. Ruzycki S, Miller RJ, Harrison T. Eosinophilia in a Man With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1;176(11):1711-1713.
 13. Engelmann MG, Kolbe T, Faul C, Steinbeck G. Hypereosinophilic Syndrome Associated With Heterozygous Factor V Gene Mutation: an Unusual Combination Resulting in an Acute Coronary Syndrome and Recurrent Cerebral Stroke-a Case Report. *Angiology.* 2004; 55(2):221-5.
 14. Gurgun A, Tuluce K, Tuluce SY, Gurgun C, Bayraktaroglu S, Tombuloglu M, ve ark. Hypereosinophilic Syndrome Presenting With Large Left Ventricular Apical Thrombus and Pulmonary Embolism. *Echocardiography.* 2011; 28(9):E180-2.
 15. Goldberg L, Mekel J, Chita G. Acute myocarditis in a Patient With Eosinophilia and Pulmonary Infiltrates. *Cardiovasc J S Afr.* 2002; 13(1):29-34.
 16. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 30;329(14):987-94.
 17. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphoma: a Review. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(4):760-8.
 18. Von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, et al. Tissue Eosinophilia Correlates Strongly With Poor Prognosis in Nodular Sclerosing Hodgkin's Disease, Allowing for Known Prognostic Factors. *Blood.* 2000; 15;95(4):1207-13.

Sessiz Tehdit: Konnektif Doku Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyonun Tanı ve Takibi

Silent Threat: Diagnosis and Follow-Up of Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases

Ahmet Cemal Pazarlı ^{1,*} , Kayıhan Karaman ² , Berrin Akın ³ 

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

³ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı

Öz

Konnektif doku hastalıkları (KDH), sistemik doğaları nedeniyle birçok organda ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonların en önemlilerinden biri pulmoner hipertansiyon (PH)'dur. PH, erken evrelerde sessiz seyretmesi nedeniyle tanıda gecikmelere yol açan, ilerleyen dönemlerde ise yüksek mortalite ile ilişkili olan ciddi bir klinik tablodur. Bu derlemede, KDH'ye bağlı pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve güncel takip stratejileri literatür ışığında ele alınmış, ayrıca tartışma bölümünde güncel araştırmalar ve geleceğe yönelik beklentiler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, Konnektif doku hastalıkları, Sistemik skleroz

Abstract

Connective tissue diseases, due to their systemic nature, can lead to severe complications in multiple organs. One of the most significant of these complications is pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension is a serious clinical condition that, because of its silent course in the early stages, often leads to delays in diagnosis and, in later stages, is associated with high mortality. In this review, the pathophysiology, clinical features, diagnostic methods, and current follow-up strategies of connective tissue diseases -related pulmonary hypertension are discussed in the light of the literature, and the discussion section further evaluates recent research and future perspectives.

Keywords: Pulmonary hypertension, Connective tissue diseases, Systemic sclerosis

Giriş

Konnektif doku hastalıkları (KDH), bağ dokusunu hedef alan otoimmün süreçlerin yol açtığı, çoklu organ tutulumları ile seyreden heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Bu grup içerisinde sistemik skleroz (SSc), sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu, dermatomyozit/polimiyozit ve mikst konnektif doku hastalığı (MCTD) en sık karşılaşılan klinik tabloları oluşturur (1,2). Bu hastalıklar kronik seyirli olup deri, eklem, kas, böbrek, akciğer ve kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Mortaliteye katkıda bulunan en önemli komplikasyonlardan biri ise pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimidir. PH, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) istirahathte ≥ 20 mmHg olması ile tanımlanır (3). Hemodinamik olarak, pulmoner vasküler rezistansın (PVR) >2 Wood Unit olması ve pulmoner arter wedge basıncının ≤ 15 mmHg olması, özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanımı için gereklidir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (WSPH, 2018) sınıflamasına göre PH beş grupta incelenir:

- Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
- Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH
- Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemiye bağlı PH
- Grup 4: Kronik tromboembolik PH
- Grup 5: Mekanizması belirsiz veya multifaktöriyel PH

KDH'ye bağlı PH, en sık Grup 1 PAH içinde yer alır. Ancak eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı varlığında Grup 3 PH kategorisine girer; nadiren de venooklüzif mekanizmalar veya kompleks immün süreçler nedeniyle Grup 5 PH altında değerlendirilebilir (6).

KDH'ye bağlı PH, özellikle sistemik sklerozta yüksek sıklıkla görülür. Farklı kohortlarda prevalans %8–12 arasında bildirilmiştir (7). SLE'de %5–8, RA'da ise %3–5 oranında PH geliştiği rapor

edilmiştir (8). MCTD'de bu oran %10–15'e ulaşabilmektedir. Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan PHAROS çalışması, 10 yıllık takipte yaklaşık her 10 hastadan birinde PH geliştiğini ortaya koymuştur (9). PH'un klinik önemi mortalite üzerindeki belirleyici rolünden kaynaklanmaktadır. Sistemik skleroz ilişkili PAH, hastalığın en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Erken tanı konulamayan olgularda median sağkalım 3–5 yıl ile sınırlıdır (10). Buna karşılık tarama programları ile erken tanı alan hastalarda uygun tedavi ile prognoz belirgin şekilde iyileşmektedir.

Erken tanı ve tarama gerekliliği :

PH, KDH'nin diğer bulgularıyla örtüşen non-spesifik semptomlarla seyrettiği için genellikle tanı gecikir. Bu nedenle uluslararası rehberler yüksek riskli gruplarda taramanın önemini vurgulamaktadır. DETECT çalışması, sistemik skleroz hastalarında ekokardiyografi, DLCO, NT-proBNP ve klinik parametrelerin kombinasyonunu içeren algoritmanın yüksek duyarlılık sağladığını göstermiştir (6). 2022 ESC/ERS kılavuzu, sistemik skleroz başta olmak üzere yüksek riskli KDH olgularında yıllık tarama (ekokardiyografi + DLCO + NT-proBNP) yapılmasını önermektedir (1). Tarama ile şüpheli olgularda sağ kalp kateterizasyonu altın standart tanı yöntemi olarak önerilmektedir. Ayrıca multidisipliner ekip yaklaşımı (romatoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji) KDH-PH yönetiminde standart hale gelmiştir.

Son yıllarda geliştirilen biyobelirteçler (örn. GDF-15, troponin T/I, mikroRNA profilleri), ileri görüntüleme yöntemleri (kardiyak MR, PET-CT) ve yapay zekâ tabanlı tarama algoritmaları erken tanı süreçlerine entegre edilmeye başlanmıştır (11,12). Böylece önümüzdeki yıllarda KDH'ye bağlı PH'nin daha erken dönemde saptanması ve prognozun iyileştirilmesi beklenmektedir.

Patofizyoloji

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), çok sayıda patolojik

mekanizmanın bir araya gelmesiyle gelişen kompleks bir süreçtir. Bu süreçte immünolojik, vasküler, fibrotik ve trombotik mekanizmaların

etkileşimi sonucu pulmoner vasküler direnç artar, sağ ventrikül yüklenir ve sağ kalp yetmezliği gelişir (Şekil 1).



Şekil 1. KDH'ye bağlı PH patogenezi basamakları

1. Endotel Disfonksiyonu ve Vasküler Dengesizlik

Pulmoner vasküler endotel hücreleri normalde vazodilatör (nitrik oksit (NO), prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin-1, tromboksan A2) mediatörler arasında hassas bir denge sağlar. KDH'de otoimmün inflamasyon bu dengeyi bozar:

- NO ve prostasiklin üretimi azalır.
- Endotelin-1 düzeyleri artar.
- Bu durum vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu ile sonuçlanır (1).

2. İmmün Aktivasyon ve Otoantikorlar

KDH'nin otoimmün doğası, PH gelişiminde kritik bir rol oynar.

- T hücreleri, özellikle Th17 hücreleri, vasküler inflamasyonu artırır.
- B hücreleri tarafından üretilen otoantikorlar (örn. anti-endotelial hücre antikorları), endotelde apoptoza ve disfonksiyona yol açar (2).
- Sitokinler (IL-6, TNF- α , TGF- β) fibroblast aktivasyonunu tetikler;

Bu immün mediatörler aynı zamanda endotel disfonksiyonu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu uyarak damar duvarında kronik inflamasyon ve remodeling ile sonuçlanır (13).

Fibroblast aktivasyonu ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimi, pulmoner arter duvarında intimal kalınlaşma ve medial hipertrofi ile sonuçlanır. Bu süreç sistemik skleroz gibi fibrotik yatkınlığı olan KDH'de daha belirgindir (3).

- Kollajen ve elastin birikimi damar elastikiyetini azaltır.
- Damar lümeni daralır, pulmoner vasküler direnç yükselir.

4. Mikrotromboz ve Koagülopati

KDH'de görülen endotel hasarı ve immün aktivasyon, prokoagülan bir ortam oluşturur. Mikrotromboz gelişimi şu mekanizmalarla desteklenir:

- Doku faktörü ekspresyonunun artışı.
- Antikoagülan mekanizmaların (protein C, protein S) azalması.
- Trombosit aktivasyonunun artışı.

Bunun sonucunda pulmoner mikrosirkülasyonda damar kaybı meydana gelir (4).

5. Hipoksi ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Özellikle sistemik skleroz ve RA gibi hastalıklarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) sıklıkla eşlik eder.

- İAH → alveoler hipoksi → hipoksik vazokonstriksiyon.
- Kronik hipoksi → HIF-1α aktivasyonu → damar düz kas proliferasyonu. Sonuçta vasküler remodeling hızlanır ve PH gelişir (5).

6. Genetik ve Epigenetik Faktörler

KDH'ye bağlı PH'de genetik yatkınlık rol oynayabilir:

- BMPR2 mutasyonları, TGF-β yolları üzerinden vasküler proliferasyonu tetikler.
- Epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, mikroRNA'lar) endotel hücre fonksiyonlarını ve immün yanıtları düzenler (6).
- Özellikle mikroRNA-21, mikroRNA-204 düzeylerindeki değişiklikler vasküler remodeling ile ilişkilendirilmiştir (14).

Klinik Bulgular

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), klinik açıdan heterojen bir seyir gösterir. Hastalığın başlangıcında semptomlar genellikle non-spesifiktir ve KDH'nin sistemik özellikleriyle karışabilir. Bu durum tanıda gecikmeye yol açar. Hastalık ilerledikçe sağ kalp yetmezliği bulguları ön plana çıkar ve prognoz kötüleşir.

PH'un başlangıç döneminde görülen semptomlar genellikle özgül değildir. Efor dispnesi, en sık görülen semptomdur (%60–80). Halsizlik ve yorgunluk, vasküler direnç artışı ve düşük kardiyak debi ile ilişkilidir. Çarpıntı, sağ atriyum ve ventrikül yüklenmesine bağlı olarak sık görülür. Senkop veya presenkop ise egzersiz sırasında artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ ventrikül yetersizliği geliştiğinde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe sağ ventrikül disfonksiyonu ve sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar. Periferik ödem, hepatomegali ve asit, boyun venlerinde dolgunluk ve göğüs ağrısı gibi semptomlar gelişebilir (6) (Tablo 1).

Tablo 1. KDH'ye Bağlı PH'de Klinik Belirtiler ve Görülme Sıklığı

Belirti	Görülme Sıklığı (%)
Efor dispnesi	60–80
Halsizlik/yorgunluk	40–60
Çarpıntı	20–40
Senkop/presenkop	10–20
Periferik ödem	30–50
Hepatomegali	20–40
Göğüs ağrısı	10–20

Tanı ve Tarama

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), genellikle sinsi başlangıcı ve non-spesifik semptomları nedeniyle tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Bu nedenle doğru tanı için sistematik tarama ve multimodal yaklaşımlar gereklidir.

1. Tarama Yöntemleri

- Ekokardiyografi (EKO): İlk basamak tarama yöntemidir. Sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP) ölçümü, sağ ventrikül fonksiyonları ve triküspit yetersizliği jet hızı değerlendirilir. Ancak kesin tanı koydurucu değildir.
- Pulmoner Fonksiyon Testleri (PFT): Özellikle difüzyon kapasitesi (DLCO) düşüklüğü, PH için uyarıcı olabilir. Sistemik sklerozlu hastalarda yıllık DLCO ölçümü önerilmektedir.
- Biyobelirteçler: BNP ve NT-proBNP düzeyleri, sağ ventrikül yüklenmesini gösterir. Erken dönemde taramada yardımcıdır, ancak özgüllüğü düşüktür.
- Yüksek Çözünürlüklü Toraks BT (HRCT): İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığını saptamada ve fibrozis derecesini değerlendirmede kullanılır.
- Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT): Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde kullanılır.

2. Kesin Tanı

Sağ Kalp Kateterizasyonu (RHC): PH tanısında altın standarttır. mPAP ≥ 20 mmHg ve PVR >2 Wood Unit değerleri PH tanısını doğrular. Ayrıca wedge basıncı

ölçümü ile prekapiller (PAH) ve postkapiller PH ayırımı yapılır (1).

3. Tarama Algoritmaları

DETECT Çalışması (2014): Sistemik sklerozlu hastalarda PH taraması için geliştirilmiş en kapsamlı algoritmadır.

- DLCO $< \%60$, NT-proBNP yüksekliği, ekokardiyografi bulguları ve klinik parametreler birlikte değerlendirilir.
- Bu algoritma yüksek duyarlılığa (%96) sahiptir ve erken tanıya katkı sağlar (2).

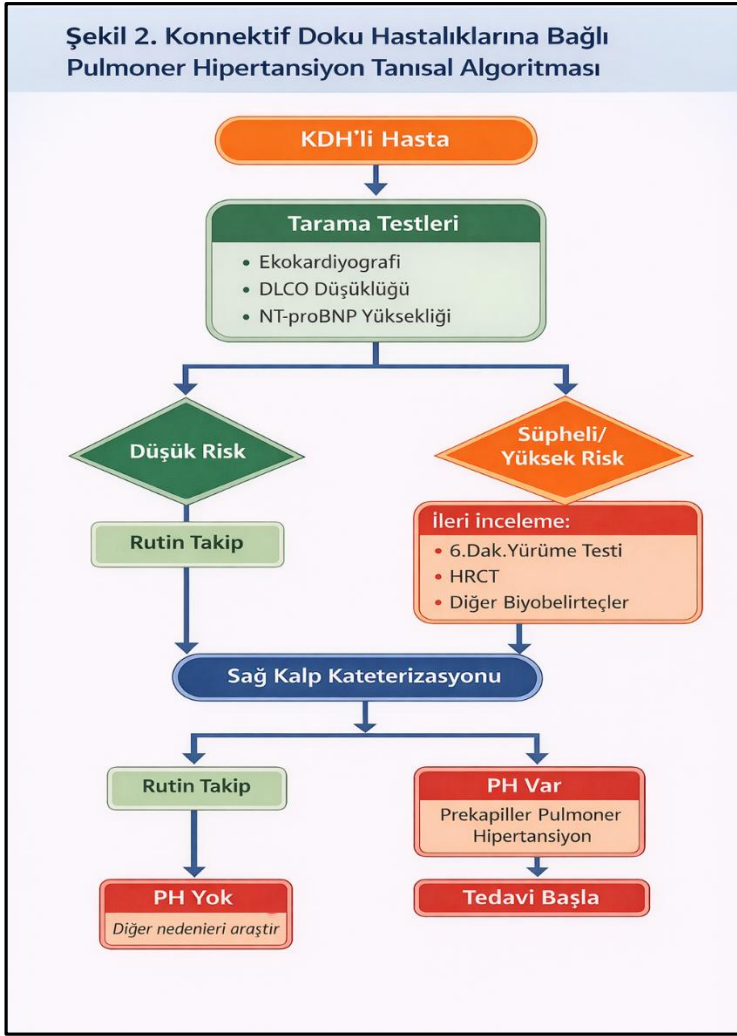
ESC/ERS 2022 Kılavuzu: Yüksek riskli KDH hastalarında yıllık tarama önerilmektedir. Tarama paketinde:

- Ekokardiyografi
- DLCO
- NT-proBNP
- Klinik semptom sorgulaması bulunmalıdır (1).

4. Multidisipliner Yaklaşım

Romatoloji, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji uzmanlarının ortak değerlendirmesi erken tanıyı kolaylaştırır ve mortaliteyi azaltır.

KDH'ye bağlı PH'nin tanısal yaklaşımında, tarama testlerinden invaziv doğrulamaya uzanan basamaklı algoritmalar klinik pratikte önemli kolaylık sağlamaktadır (Şekil 2). Özellikle sistemik skleroz hastalarında DLCO düşüklüğü, NT-proBNP yüksekliği ve ekokardiyografik bulguların birlikte değerlendirilmesi erken yönlendirme açısından kritik öneme sahiptir.

Şekil 2. Konnektif Doku Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon Tanısal Algoritması

Tedavi Yaklaşımları

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), karmaşık patofizyolojisi nedeniyle hem immüsupresif hem de vasküler

hedefli tedavilerin kombinasyonunu gerektiren özel bir klinik tablodur. Tedavi stratejileri, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yönetim ilkeleri ile uyumlu olmakla birlikte, altta yatan bağ dokusu hastalığının özelliklerine göre uyarlanmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. KDH'ye Bağlı PH'de Kullanılan Tedavi Seçenekleri

Tedavi Grubu	Örnek İlaçlar	Kanıt Düzeyi	Klinik Kullanım Alanı
ERA	Bosentan, Ambrisentan, Macitentan	Yüksek	SSc-PAH, diğer KDH-PAH
PDE5 inhibitörleri	Sildenafil, Tadalafil	Yüksek	Tüm KDH-PAH
Prostanoidler	Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost	Yüksek	İleri evre PAH
sGC stimülatörleri	Riociguat	Orta	PAH, CTEPH
İmmüsupresif ajanlar	Kortikosteroid, Siklofosfamid, Rituksimab	Orta	SLE, MCTD ilişkili PH
Antifibrotikler	Nintedanib, Pirfenidon	Orta	SSc-İAH ilişkili PH

ERA: Endolitin reseptör antagonist, PDE5 :Fosfodiesteraz tip 5 ,SSc: Sistemik skleroz, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, CTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, SLE: Sistemik lupus eritematozus, KDH: Konnektif doku hastalığı, MCTD: Mikst konnektif doku hastalığı İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, sGC: Guanilil Siklaz

1. Genel Prensipler

- Multidisipliner yaklaşım (romatoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji).
- Erken tanı sonrası hızlı tedavi başlangıcı.
- Risk sınıflamasına göre basamaklı tedavi (Tablo 3).
- Kombinasyon tedavileri, monoterapiye göre daha iyi prognoz sağlar (1).

Tablo 3. ESC/ERS 2022 Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu Risk Sınıflama Tablosu

Parametre	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
DSÖ Fonksiyonel Sınıf	I–II	III	IV
6 Dakika Yürüme Mesafesi (m)	>440	165–440	<165
NT-proBNP (pg/mL)	<300	300–1400	>1400
Sağ Atriyum Basıncı (mmHg)	<8	8–14	>14
Kardiyak İndeks (L/dk/m ²)	≥2.5	2.0–2.4	<2.0
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	>50	35–50	<35
TAPSE (mm)	>20	15–20	<15
PVR (Wood Unit)	<3	3–5	>5

2. İmmüsupresif Tedaviler

Özellikle **SLE** ve **MCTD** ilişkili PH'de immüsupresyon fayda sağlayabilir.

- Kortikosteroidler: Akut alevlenmede kullanılabilir.
- Siklofosfamid: SLE ilişkili PH'de mortaliteyi azaltıcı etkiler bildirilmiştir.
- Mikofenolat mofetil: İAH eşlik eden olgularda tercih edilebilir.
- Biyolojik ajanlar: Rituksimab (anti-CD20), tocilizumab (anti-IL6R), abatacept gibi hedefli tedaviler araştırma aşamasındadır (2,3).

3. PAH-Spesifik Tedaviler

a. Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)

- Bosentan, Ambrisentan, Macitentan
- Endotelin-1 etkisini bloke ederek vazodilatasyon ve anti-proliferatif etki sağlar.
- Sistemik skleroz ilişkili PAH'de sağkalımı artırır (4).

b. Fosfodiesteraz-5 (PDE5) İnhibitörleri

- Sildenafil, Tadalafil

- NO-cGMP yolunu güçlendirerek pulmoner vazodilatasyon sağlar.
- Fonksiyonel kapasiteyi artırır, mortaliteyi azaltır.

c. Prostanoidler

- Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost
- Güçlü vazodilatör ve anti-proliferatif etkilere sahiptir.
- Epoprostenol, sağkalımı artırdığı kanıtlanan ilk ajandır.
- İleri evre hastalarda intravenöz uygulama hayat kurtarıcıdır.

d. sGC Stimülatörleri

- Riociguat:
- NO-bağımsız guanilat siklaz stimülasyonu yapar.
- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH) dışında PAH'de de etkinlik göstermiştir.
- Selexipag:
- Prostanoid reseptör agonisti
- Prostanoid reseptörlerini selektif olarak aktive ederek güçlü vazodilatör ve anti-proliferatif etki sağlar.

4. Antifibrotik ve Yeni Ajanlar

- Nintedanib: Sistemik skleroz-İAH ilişkili olgularda fibrozis progresyonunu yavaşlatır.
- Pirfenidon: Antifibrotik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle araştırılmaktadır.
- Deneysel tedaviler: Endotelial progenitör hücre tedavileri, gen tedavisi ve mikroRNA hedefli yaklaşımlar.

5. Kombinasyon Tedavileri

Güncel ESC/ERS 2022 kılavuzuna göre:

- Düşük/orta risk: ERA + PDE5 inhibitörü kombinasyonu önerilir.
- Yüksek risk: Parenteral prostasiklin + ERA + PDE5 inhibitörü (Triple tedavi) (1)

6. Destek Tedavileri

- Oksijen tedavisi (hipoksemisi olan hastalarda).
- Diüretikler (sağ kalp yetmezliği bulgularında).
- Antikoagülanlar (özellikle tromboembolik risk yüksekse).
- Rehabilitasyon ve egzersiz programları (düşük düzeyli, kontrollü).

- Gebelik, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında yüksek maternal mortalite riski nedeniyle kesin kontrendikedir. ESC/ERS 2022 kılavuzuna göre gebeliğin önlenmesi, etkin kontrasepsiyonun sağlanması ve gebelik planlayan hastaların multidisipliner izlenimi önerilir (1).

Tedavi Yan Etkileri Ve Yönetimi

PAH-spesifik tedavilerin etkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte, klinik pratikte ilaçlara bağlı yan etkilerin dikkatle izlenmesi gereklidir. Endotelin reseptör antagonistleri hepatotoksisite ve periferik ödem ile ilişkili olabilirken, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri baş ağrısı, flushing ve hipotansiyon gibi yan etkiler oluşturabilir. Prostanoid tedavileri özellikle intravenöz formlarda kateter enfeksiyonu ve hipotansiyon riski taşır. sGC stimülatörleri sistemik hipotansiyon ve baş dönmesi ile ilişkilendirilmektedir. Yan etki geliştiğinde doz titrasyonu, tedavi kombinasyonunun yeniden düzenlenmesi veya alternatif ajanlara geçiş önerilmektedir. Özellikle sistemik skleroz hastalarında eşlik eden gastrointestinal vasküler lezyonlar nedeniyle antikoagülan kullanımında dikkatli olunmalıdır (1) (Tablo 4).

Tablo 4. KDH-PH Tedavilerinde Sık Görülen Yan Etkiler ve Yönetim Yaklaşımı

Tedavi Grubu	Sık Yan Etkiler	Yönetim
ERA	Karaciğer enzim yüksekliği, ödem	KCFT takibi, doz azaltımı
PDE5 inhibitörleri	Baş ağrısı, flushing	Semptomatik tedavi
Prostanoidler	Hipotansiyon, infüzyon komplikasyonları	Yakın hemodinamik izlem
sGC stimülatörleri	Hipotansiyon	Doz titrasyonu
ERA: Endotelin reseptör antagonist, PDE5: Fosfodiesteraz tip 5, sGC: Guanilil Siklaz KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi		

Türkiye’de Geri Ödeme Koşulları ve Klinik Uygulama

Türkiye’de pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavileri Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme kriterleri doğrultusunda uygulanmaktadır. PAH-spesifik tedavilerin geri ödemesi genellikle sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış prekapiller pulmoner hipertansiyon varlığı ve yetkili merkezler tarafından düzenlenen sağlık kurulu raporuna dayanır. Bu raporlar çoğunlukla üniversite hastaneleri veya üçüncü basamak eğitim araştırma hastanelerinde multidisipliner ekipler tarafından hazırlanmakta olup reçeteleme yetkisi ilgili branş uzmanları ile sınırlandırılmıştır. Bu yaklaşım uygun hasta seçimini sağlamak ve tedavi sürekliliğini güvence altına almak amacı taşımaktadır.

Prognostik Faktörler

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), prognoz açısından heterojen bir seyir gösterir. Özellikle sistemik skleroz ilişkili PAH (SSc-PAH), idiopatik PAH’ye kıyasla daha kötü sağkalıma sahiptir (1). Bu nedenle prognozu öngören belirteçlerin doğru değerlendirilmesi, hastaların risk sınıflamasında ve tedavi seçiminde kritik rol oynar.

1. Klinik Parametreler

- Fonksiyonel kapasite: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıfı, prognozla doğrudan ilişkilidir. DSÖ sınıf III–IV hastaların sağkalımı belirgin derecede düşüktür.
- Semptom progresyonu: Erken dönemde hızlı klinik kötüleşme kötü prognoz göstergesidir.
- Senkop öyküsü: İleri sağ ventrikül disfonksiyonunun bir yansımasıdır.

2. Fonksiyonel Testler

- Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT): <300 m yürüme mesafesi kötü prognozla ilişkilidir (2).
- Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET): VO_2 peak düşüklüğü mortaliteyi öngörür.

3. Biyobelirteçler

- BNP ve NT-proBNP: Sağ ventrikül duvar gerilimini yansıtır, yüksek düzeyler kötü prognoz göstergesidir.
- Troponin T/I: Miyokardiyal hasarı gösterir; yükselmesi mortalite riskini artırır.
- GDF-15: Sistemik inflamasyonu ve kardiyak stresi yansıtır; yeni bir prognostik biyobelirteçtir (3).
- MikroRNA profilleri: miR-21, miR-204 ve miR-210 düzeyleri vasküler remodeling ile ilişkili bulunmuştur.

4. Görüntüleme Bulguları

- Ekokardiyografi: Sağ ventrikül fonksiyonları (TAPSE <16 mm, FAC <35%) kötü prognozla ilişkilidir.
- Kardiyak MR: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) en güçlü prognostik parametrelerden biridir. Fibrozis alanlarının geç gadolinyum tutulumuyla gösterilmesi, sağkalımı öngörür (4).
- HRCT: İleri fibrozis ve interstisyel akciğer hastalığı varlığı mortaliteyi artırır.

5. Hemodinamik Parametreler

Sağ kalp kateterizasyonu, prognozun belirlenmesinde altın standart yöntemdir.

- mPAP yüksekliği: >35 mmHg değerleri mortalite ile ilişkilidir.
- Sağ atriyum basıncı (RAP): >15 mmHg kötü prognoz göstergesidir.
- Kardiyak indeks (CI): <2.0 L/dk/m² kötü prognozla ilişkilidir.
- PVR yüksekliği: >5 Wood Unit sağkalımı olumsuz etkiler (5).

6. Skorlar ve Risk Değerlendirmeleri

- REVEAL 2.0 Skoru: Klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve hemodinamik parametreleri birleştirir.
- ESC/ERS Risk Stratifikasyonu (2022): Düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlar. Yüksek risk

grubundaki hastaların 1 yıllık mortalitesi %20'nin üzerindedir.

Tartışma

Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), klinik, patofizyolojik ve terapötik açıdan “tek bir hastalık” gibi ele alınamayacak kadar heterojendir. Bu heterojenlik; altta yatan bağ dokusu hastalığının fenotipine SSc, SLE, MCTD, RA vb., eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığına, immün aktivite düzeyine ve sağ ventrikül rezervine bağlı olarak değişir. Bu nedenle literatürün sentezi, “tüm KDH-PAH aynı yaklaşımı gerektirir” varsayımından kaçınılmalı; hastaya özgü fenotip ve risk profili temelinde bir strateji önermelidir (1,2).

Epidemiyolojik bulgular klinik stratejiye doğrudan yansımaktadır. SSc ilişkili PAH, KDH-PAH spektrumunda en sık görülen ve en kötü prognozlu fenotip olup mortalite ile yakından ilişkilidir. Buna karşılık SLE ilişkili PAH, immün aktivitenin düzeyine bağlı olarak daha değişken bir klinik seyir göstermektedir (3–5). MCTD-PAH’de prevalans yüksek, seyir SSc’ye benzerdir. Bu farklılıklar, tarama aralığı ve tedavi seçimlerini doğrudan etkiler: SSc’de yıllık tarama (EKO, DLCO, NT-proBNP) güçlü öneri düzeyindeyken, SLE’de alevlenme dönemlerinde immünsupresyonun zamanlaması klinik belirleyicidir (1,6). PHAROS ve DETECT gibi kohort ve algoritma çalışmaları, SSc’de “erken yakalamanın” sağkalımı iyileştirdiğini ve invazif tanıya (RHC) daha rasyonel yönlendirme yaptığını göstermiştir (6). Buna karşın RA-PAH’ta prevalans düşük olmakla birlikte eşlik eden parankimal akciğer hastalıkları ve komorbiditeler tanı-tedavi kararlarını zorlaştırır.

Türkiye’ye ait veriler incelendiğinde, konnektif doku hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun (KDH-PH) en sık sistemik skleroz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ülkemizdeki tek merkezli kohortlar ve ulusal bildiriler, sistemik skleroz olgularında PH sıklığının uluslararası verilerle benzer şekilde yaklaşık %8–15 aralığında olduğunu göstermektedir (7). Sistemik lupus eritematozus ve

mikst konnektif doku hastalığına bağlı PH daha değişken oranlarda bildirilmiş olup, özellikle immün aktivite yüksek hastalarda daha sık görülmektedir. Türkiye’de yayımlanan gerçek yaşam verileri, tanı yaşının ve tanı gecikmesinin uluslararası kohortlara benzer olduğunu, ancak uzman merkez takibinin sağkalımı olumlu etkilediğini göstermektedir. Bu durum, multidisipliner yaklaşımın ülkemiz pratiğinde de kritik önem taşıdığını desteklemektedir. Türkiye’de bildirilen gerçek yaşam verileri sınırlı olmakla birlikte, mevcut gözlemsel çalışmalar uzman merkezlerde izlenen hastalarda erken kombine tedavi yaklaşımının fonksiyonel kapasite ve sağkalım üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular uluslararası PAH kohortları ile genel olarak uyumludur; ancak ülkemize özgü geniş ölçekli prospektif kayıt çalışmalarına ihtiyaç devam etmektedir.

Ekokardiyografi, iyi bir tarama aracıdır ancak “kesin tanı” için yetersizdir; yanlış pozitif RVSP yüksekliği çok yaygındır. Eşlik eden İAH, obezite, yüksek kardiyak debi durumları ve triküspit jetinin yetersiz olduğu durumlar yalancı sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle şüpheli her olguda sağ kalp kateterizasyonu (RHC) yapılmalıdır; mPAP ≥ 20 mmHg, PVR >2 WU ve PCWP ≤ 15 mmHg ölçütleri prekapiller PH lehinedir (1). Sistemik skleroz (SSc) hastalarında pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD) fenotipi; ciddi difüzyon kapasitesi azalması, belirgin hipoksemi ve HRCT’de santral venlerde septal kalınlaşma veya lenfatik ödem varlığında düşünülmelidir. Bu hastalarda prostasiklin tedavisi başlandığında akciğer ödemi gelişme riski artabilir. Bu nedenle tedavi, yavaş doz titrasyonu ve yakın hemodinamik izlem ile yürütülmeli; ileri olgularda akciğer transplantasyonu değerlendirilmelidir (8). Ayrıcı tanıda kronik tromboembolik PH (V/Q sintigrafisi ile dışlama), sol kalp hastalıkları (ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon bulguları) ve portal/pulmoner kapiller hipertansiyon gibi eşlikler de sistematik biçimde değerlendirilmelidir.

DETECT algoritması, SSc’de DLCO, NT-proBNP ve EKO parametrelerini birleştirerek

yüksek duyarlılık sağlamıştır (6). ASIG algoritması (Australian Scleroderma Interest Group) ise basit iki basamak (NT-proBNP ve FVC/DLCO oranı) ile ayırıcı gücü artırmayı hedefler; düşük kaynaklı ortamlarda uygulanabilirliği nedeniyle pratik bir alternatiftir (9). Klinik pratikte iki yaklaşımın da kullanımı mümkündür; kurum koşulları ve hasta profiline göre tercih edilebilir. Eşik değerlerin “mutlak” olmadığı, uzunlamasına trendlerin (ör. DLCO’da yıllık $>15\%$ düşüş) en az tek bir ölçüm kadar değerli olduğu unutulmamalıdır.

Patogeneze dayalı tedavi: “herkese aynı reçete” değil KDH-PAH tedavisinin omurgasını PAH-spesifik ilaçlar (ERA, PDE5i, prostanoid, sGC stimülatörü) oluşturur. Randomize çalışmalar (AMBITION, SERAPHIN, GRIPHON) ve alt grup analizleri, erken kombine tedavinin (özellikle ERA + PDE5i) semptom, hemodinami ve olay azaltımında üstün olduğunu göstermiştir (1,10–12). Ancak SSc-PAH’da yanıtın idiopatik PAH’ye kıyasla zayıf kalabildiği; sağ ventrikül rezervinin daha sınırlı, endotel/medya fibrozunun daha belirgin olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle yüksek riskte parenteral prostasiklin ile üçlü tedaviye erken geçiş geciktirilmemelidir.

SLE-PAH ve bazı MCTD olgularında immünsupresif tedavi (yüksek doz kortikosteroid + siklofosfamid; seçilmiş olgularda rituksimab) hemodinamik iyileşme sağlayabilir; bu durum SSc-PAH’da genellikle gözlenmez (2,13-16). Anti-IL-6 blokajı (tocilizumab) ve diğer hedefli ajanlara ait kanıtlar artmakla birlikte, hasta seçimi ve zamanlama hâlâ araştırma konusudur. Antifibrotik yaklaşımda nintedanib SSc-İAH’da kanıtlı olup, direkt PAH hemodinamisine etkisi sınırlıdır; buna rağmen İAH progresyonunu yavaşlatarak ikincil PH yükünü azaltması beklenir (17). Son yıllarda TGF- β /BMP eksenine müdahale eden ajanlar klinik pratiğe girmeye başlamıştır. Sotatercept (ActRIIA-Fc), vasküler proliferasyonu baskılayan “ligand tuzağı” mekanizması ile PAH’de 6DYT, PVR ve klinik olaylarda anlamlı iyileşme sağlamış; alt grup analizlerinde KDH-PAH hastalarında da sinyal gözlenmiştir; ancak SSc alt grubunda hasta sayıları az olduğundan sonuçlar temkinle

yorumlanmalıdır (18–19). Bu sınıf, ileri evre hastalarda kombine rejimlere eklenerek “remodelingi hedefleyen” bir paradigma dönüşümünü tetikleyebilir. Öte yandan maliyet-etkinlik, uzun dönem güvenilirlik (özellikle hemoglobin artışı, kan basıncı değişimleri) ve KDH-özel immün etkileşimler hakkında gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır. İdiyopatik PAH’de antikoagülasyon tartışmalı iken, SSc-PAH’de kanama riski (özofageal telanjiektaziler, gastrik anjiodisplaziler) ve olası mortalite artışı nedeniyle rutin antikoagülasyon önerilmemelidir; ancak eşlik eden tromboembolik hastalık, atriyal fibrilasyon veya mekanik kapak varlığında bireysel karar gerekir (1,20). Oksijen, diüretik ve demir tedavileri semptom kontrolünde önemlidir. Rehabilitasyon ve kontrollü egzersiz programları güvenli ve yararlıdır; fakat ileri sağ kalp yetmezliğinde doz titrasyonu gerektirir.

Prognozu belirleyen ana eksen: sağ ventrikül KDH-PAH’de mortalite en çok sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkilidir. Ekoda TAPSE, FAC; kardiyak MR’da SVEF ve sağ ventrikül volümleri güçlü belirteçlerdir (4,21). NT-proBNP ve troponin artışı, devam eden miyokardiyal stresin biyokimyasal yansımasıdır. ESC/ERS risk tablosu ve REVEAL 2.0 gibi çok parametrelili modeller, tedavi hedeflerini netleştirir: düşük risk fenotipine (DSÖ sınıf I–II, 6DYT >440 m, NT-proBNP normal/azalmış, normal/iyileşen hemodinami) ulaşmak birincil hedeftir (1,21).

Eşlik eden İAH ve fenotip odaklı yaklaşım SSc’de İAH, hem gaz değişimini bozarak hipoksik vazokonstriksiyona yol açar hem de ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artırır. İAH baskın fenotipte PAH spesifik ilaçlar dikkatle, tercihen uzman merkezlerde titrasyonla verilmelidir; çünkü aşırı vazodilatasyon hipoksemiye ağırlaştırabilir. Bu alt grupta antifibrotik tedavinin (nintedanib) progresyonu yavaşlatarak “ikincil PH yükünü” düşürmesi tedavi planının kritik bileşenidir (17). PVOD şüphesi olan olgularda agresif prostasiklin tedavisi yerine erken transplantasyon değerlendirmesi düşünülmelidir (8).

Kılavuzların önerdiği “yıllık tarama ve erken kombinasyon” stratejilerinin klinik sonuçlara yansımaları, organizasyonel faktörlere bağlıdır: romatoloji-kardiyoloji-göğüs hastalıkları ortak klinikleri, hızlandırılmış RHC erişimi, standardize raporlama ve hasta eğitimi kritik kaldıraçlardır. Gerçek yaşam verileri, uzman merkez takibinin sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir. Kısıtlı kaynaklı ortamlarda ASIG gibi daha basit algoritmalar, biyobelirteç temelli triya ile entegre edilebilir (9).

KDH-özel fenotiplerde (özellikle SSc-PAH) immün hedefli tedavilerin yeri ve zamanlaması (rituksimab, tocilizumab, abatacept) için daha geniş RCT'lere ihtiyaç vardır (13,16). Remodelingi hedefleyen yeni sınıflar (sotatercept ve benzerleri) için KDH alt gruplarında yeterli güçte alt grup analizleri ve uzun dönem güvenlik verileri gereklidir (18–19).

Sonuç

Konnektif doku hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon, erken dönemde sessiz seyri ve özgül olmayan semptomları nedeniyle sıklıkla geç tanınan, ancak yüksek mortaliteye sahip ciddi bir tablodur. Erken tanı için yüksek riskli hasta gruplarında sistematik tarama programlarının uygulanması ve multidisipliner yaklaşım büyük önem taşır. Güncel tedavi stratejileri, immünsupresif ve PAH-spesifik ilaçların fenotipe göre akılcı kombinasyonuna dayanmakta; özellikle sistemik skleroz olgularında erken kombine tedavi sağkalımı iyileştirmektedir. Yeni biyobelirteçler, görüntüleme yöntemleri ve hedefe yönelik ajanlar, gelecekte kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma bir derleme makalesi olduğu için etik kurul onayı gerekmemiştir.

Finansman: Derleme makalesi için herhangi bir kurum kuruluşun finans desteği alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Araştırma fikri: ACP; Çalışmanın tasarımı: ACP, KK, BA; Verilerin

toplanması: ACP; Verilerin analiz edilmesi: ACP, KK; Çalışma için verilerin yorumlanması: ACP, KK, BA; Taslak makalenin yazılması: ACP; Makalenin eleştirel gözle incelenmesi: ACP; Makale son halinin onaylanması: ACP, KK, BA.

Kaynaklar

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731.
2. Galiè N, Simonneau G, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Ghofrani A, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699.
4. Dong Y, Pan Y, Wang R, Wu Y, Ban C, He Y. Prognostic value of cardiac magnetic resonance–derived right ventricular remodeling parameters in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):010568.
5. Chen HA, Hsu TC, Yang HF, Sung YT, Chou YM, Luo SF, et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:82.
6. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–1349.
7. Sarı A, Satış H, Ayan G, Küçükşahin O, Kalyoncu U, Fidancı AA, et al. Survival in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension in the current treatment era—results from a nationwide study. *Clin Rheumatol*. 2024; 43(6):1919–1925.
8. Montani D, Lau EMT, Dorfmueller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1518–1534.
9. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Youssef P, Liew D, Proudman S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case–control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:143.
10. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan

- plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension (AMBITION). *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–844.
11. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (SERAPHIN). *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–818.
 12. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (GRIPHON). *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–2533.
 13. González-López L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2004;13(2):105–112.
 14. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 24;62.
 15. Düzgün Z, Kayıkçıoğlu LM, Aktan Ç, Bara B, Eroğlu FZ, Yağmur B, et al. Decreased circulating microRNA-21 and microRNA-143 are associated to pulmonary hypertension. *Turk J Med Sci*. 2023; 53(1):130-141.
 16. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger TA, Pinckney A, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(2):209–221.
 17. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *N Engl J Med*. 2019;381(18):1595–1607.
 18. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PULSAR). *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204–1215.
 19. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension (STELLAR). *N Engl J Med*. 2023;388(16):1478–1490.
 20. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL registry). *Circulation*. 2015;132(25):2403–2411.
 21. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Johns CS, Lewis RA, Capener D, et al. Cardiac MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2021;8(2):001558.
 22. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337.

Lomber Dejeneratif Patolojilere Bağlı Bel Ağrısında Faset Eklem Enjeksiyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi Başlıklı Makale Üzerine Yorum

Evaluation of the Effectiveness of Facet Joint Injection in Low Back Pain Due to Lumbar Degenerative Pathologies

Vedat Altuntaş^{1,*} 

¹ Antalya Şehir Hastanesi

Öz

Bu editöre mektupta, lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısında faset eklem enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendiren bir çalışma metodolojik ve kavramsal açıdan eleştirel olarak değerlendirilmiştir. Özellikle tanısız doğrulama eksikliği, yalnızca ağrı skorlarına dayalı sonuç ölçütleri, prosedürel detayların yetersiz raporlanması ve hasta grubunun heterojenliği tartışılmıştır. Ayrıca, fonksiyonel değerlendirme ölçeklerinin eksikliği ve uzun dönem takip verilerinin bulunmaması vurgulanmıştır. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak çalışmalar için daha standartize tanı kriterleri ve ayrıntılı metodolojik raporlama önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Faset eklem enjeksiyonu, bel ağrısı, medial dal bloğu, ağrı değerlendirmesi

Abstract

In this letter to the editor, a study evaluating the effectiveness of facet joint injections in low back pain due to lumbar degenerative pathologies is critically appraised from methodological and conceptual perspectives. Key issues including lack of diagnostic confirmation, reliance solely on pain scores, insufficient reporting of procedural details, and heterogeneity of the study population are discussed. Additionally, the absence of functional outcome measures and long-term follow-up is highlighted. Future studies with standardized diagnostic criteria and more detailed methodological reporting are recommended to strengthen clinical applicability.

Keywords: Facet joint injection, low back pain, medial branch block, pain assessment

Sayın Editör,

Derginizin 2025, ağustos sayısında basılan Erol ve arkadaşlarının “Lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısında faset eklem enjeksiyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi” başlıklı makalesini büyük bir ilgiyle okudum. Yazarlar, günlük klinik pratikte sık karşılaşılan ve klinik açıdan önemli bir konuyu ele almaları nedeniyle takdiri hak etmektedir. Çalışmaları, özellikle faset kaynaklı girişimlerin minimal invaziv tedavi yaklaşımları içindeki yeri açısından literatüre değerli katkılar sunmaktadır.

Bununla birlikte, bazı metodolojik ve kavramsal noktaların daha ayrıntılı olarak açıklanmasının faydalı olacağı kanaatindeyim. İlk olarak, faset eklem kaynaklı ağrıya ilişkin tanısal çerçevenin net olarak tanımlanmadığı görülmektedir. Aksiyel ağrı çoğu hastada mevcut olmakla birlikte, klinik bulgular tek başına yüksek özgüllükle faset kaynaklı ağrıyı ortaya koymak için yeterli değildir; zira patognomonik bir belirti veya bulgu bulunmamaktadır. Ayrıca, X-ray ve manyetik rezonans görüntüleme gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tanısal değildir; bilgisayarlı tomografi yapısal değişiklikleri gösterebilse de ağrının kaynağını spesifik olarak belirleyemez ve yüksek doz radyasyon içerir. Bu bağlamda, tanısal medial dal bloklarının faset kaynaklı ağrının doğrulanmasında referans yöntem olarak giderek daha fazla önerildiği bilinmektedir (2,3). Ancak çalışmada tanının tanısal medial dal blokları, kontrollü bloklar ya da belirli radyolojik kriterlerle doğrulanıp doğrulanmadığı belirtilmemiştir. Bu durum hem tanısal doğruluk hem de uygun hasta seçimi açısından bazı soru işaretleri doğurmaktadır. Ayrıca, tedavi etkinliğinin yalnızca ağrı skorları üzerinden değerlendirilmesi yeterli olmayabilir; zira fonksiyonel kısıtlılık kronik bel ağrısının temel bileşenlerinden biridir. Oswestry Disability Index gibi valide edilmiş fonksiyonel değerlendirme ölçeklerinin kullanılması, klinik etkinliğin daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır (4).

İkinci olarak, uygulamaya ilişkin bazı teknik detayların da gerekli olduğu düşünülmektedir. Faset girişimlerinin klinik gereklilik doğrultusunda çok seviyeli uygulanabildiği ve tekrarlanabildiği bilinmekle birlikte, çalışmada enjeksiyonların tek seviyeli mi yoksa çok seviyeli mi yapıldığı, tekrar girişim uygulanıp uygulanmadığı, enjeksiyon hacmi ve kullanılan ilaçların dozları açık olarak belirtilmemiştir (5). Bu bilgiler, hem çalışmanın tekrarlanabilirliği hem de literatürle karşılaştırılabilirliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Üçüncü olarak, çalışma grubunun heterojen olduğu dikkat çekmektedir. “Lomber dejeneratif patolojiler” ifadesi; disk dejenerasyonu, spinal stenoz, spondiloz ve faset artropatisi gibi geniş bir klinik yelpazeyi kapsamaktadır. Bu farklı patolojiler yeterince ayrıştırılmadığında, gözlenen ağrı azalmasının doğrudan faset eklem kaynaklı mekanizmalara bağlanması güçleşmektedir.

Son olarak, yazarlar VAS skorlarında anlamlı azalma bildirmiş olmakla birlikte, uzun dönem takip verilerinin bulunmaması tedavinin kalıcı etkinliğinin değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Standartlaştırılmış tanı kriterleri ve ayrıntılı prosedür protokolleri ile planlanacak ileriye dönük kontrollü çalışmalar, daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma faset kaynaklı girişimler sonrasında ağrı azalmasına ilişkin değerli ön veriler sunmaktadır. Ancak tanısal doğrulamanın daha net yapılması, hasta grubunun daha homojen seçilmesi ve prosedür detaylarının daha kapsamlı raporlanması, bulguların geçerliliğini ve klinik uygulanabilirliğini daha da güçlendirecektir. Yazarları bu önemli katkılarından dolayı tebrik eder, konuyla ilgili bilimsel tartışmayı teşvik ettikleri için teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Çıkar çatışması Çıkar çatışması yoktur.

Finansman Finansman yoktur.

Yazar Katkıları Editöre mektubun planlanmasından yazımına tamamen yazar sorumludur.

Kaynaklar

1. Erol T, Taşkın Y, Şahin AT. Lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısında faset eklem enjeksiyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi. *International Journal of Tokat Medical Sciences* 2025;17(2):45-50.
2. Van den Heuvel SAS, Cohen SPC, de Andrès Ares J, Van Boxem K, Kallewaard JW, Van Zundert J. 3. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2024;24(1):160-176.
3. Van Kleef M, Vanelderen P, Cohen SP, Lataster A, Van Zundert J, Mekhail N. 12. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2010 Sep-Oct;10(5):459-69.
4. Noh SH, Kim KT, Shin DA, Yun JH, Cho PG, Kim SH. Effectiveness of a Facet Joint Block Versus a Medial Branch Block in Spinal Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurospine.* 2025; 22(2):441-450.
5. Boswell MV, Colson JD, Spillane WF. Therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain Physician.* 2005; 8(1):101-14.

Yazarın yanıtı

Sayın Editör,

Okur tarafından makalemize yönelik sunulan dikkatli, yapıcı ve bilimsel değerlendirmeyi memnuniyetle okuduk. Yazarın vurguladığı noktalar, lomber faset eklem kaynaklı ağrının tanısal doğrulanması, uygun hasta seçimi, prosedür ayrıntılarının raporlanması ve klinik sonuçların yorumlanması açısından son derece önemlidir. Bu nedenle, söz konusu yorumların hem çalışmamızın bağlamını netleştirme hem de gelecekteki araştırmalar için metodolojik bir çerçeve oluşturma bakımından değerli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda temel amaç, lomber dejeneratif patolojiler nedeniyle bel ağrısı olan hastalarda faset eklem enjeksiyonu sonrasında ağrı skorlarındaki değişimi retrospektif olarak değerlendirmektir (1). Bu nedenle çalışma, faset kaynaklı ağrının tanısal üstünlüğünü ortaya koymak veya farklı girişimsel yöntemleri karşılaştırmak amacıyla tasarlanmamıştır. Altuntaş'ın da belirttiği gibi, faset eklem kaynaklı ağrı için tek başına patognomonik kabul edilen bir klinik bulgu bulunmamaktadır ve tanısal medial dal blokları uygun hasta seçimi açısından önemli bir doğrulama yöntemi olarak giderek daha fazla önerilmektedir (2). Mevcut çalışmanın geriye dönük tasarımı nedeniyle, tanısal medial dal bloklarının sistematik olarak uygulanmamış olması veya standart bir doğrulama protokolüyle kaydedilmemiş olması bulguların yorumlanmasında dikkate alınması gereken önemli bir sınırlılıktır.

Fonksiyonel sonuç ölçütlerine ilişkin eleştiriye de katılıyoruz. Kronik bel ağrısında ağrı şiddeti kadar fonksiyonel kısıtlılık da klinik etkinliğin temel bileşenlerinden biridir. Çalışmamızda retrospektif kayıtlar içinde en tutarlı şekilde ulaşılabilen parametre Visual Analog Scale skoru olduğu için analizler bu ölçüt üzerinden yürütülmüştür. Bununla birlikte, Oswestry Disability Index gibi valide edilmiş fonksiyonel ölçeklerin eklenmesi, tedavi yanıtının yalnızca ağrı azalmasıyla değil, günlük

yaşam aktivitelerine yansıyan fonksiyonel kazanımlarla birlikte değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Prosedürel ayrıntıların raporlanması konusunda yapılan değerlendirme de yerindedir. Faset eklem enjeksiyonlarında uygulanan seviye sayısı, enjeksiyon hacmi, kullanılan ilaçların dozu, tek veya çok seviyeli uygulama yapılması ve tekrar girişim gereksinimi hem klinik sonuçların yorumlanması hem de çalışmalar arası karşılaştırılabilirlik açısından önem taşımaktadır. Bu değişkenlerin prospektif ve standart bir protokol içinde kaydedilmesi, faset eklem enjeksiyonunun gerçek klinik etkisini daha güçlü biçimde ortaya koyacaktır.

Çalışma grubunun heterojenliği de dikkate alınması gereken bir başka noktadır. “Lomber dejeneratif patolojiler” ifadesi klinik pratikte disk dejenerasyonu, spondiloz, faset artropatisi ve spinal stenoz gibi birden fazla patolojiyi içeren geniş bir hasta grubunu tanımlayabilmektedir. Bu heterojenlik, çalışmanın gerçek yaşam verisi niteliğini artırmakla birlikte, ağrı azalmasının yalnızca faset eklem kaynaklı mekanizmalara bağlanmasını sınırlayabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda hastaların radyolojik ve klinik alt gruplara ayrılması, özellikle faset artropatisi baskın olan hastalarda tedavi yanıtının daha net değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Son olarak, uzun dönem takip verilerinin sınırlı olması nedeniyle çalışmamızın sonuçları kalıcı etkinlikten ziyade kısa dönem klinik yanıt bağlamında değerlendirilmelidir. Faset eklem enjeksiyonunun uzun dönem etkinliği, tekrar enjeksiyon gereksinimi ve fonksiyonel sonuçlara etkisi, daha uzun takip sürelerine sahip prospektif kontrollü çalışmalarla araştırılmalıdır. Bu bağlamda, sistematik derlemeler ve güncel kılavuzlar da faset girişimlerinde hasta seçimi, tanısal doğrulama ve standart uygulama protokollerinin önemini vurgulamaktadır (2,3).

Sonuç olarak, Altuntaş'ın değerlendirmeleri çalışmamızın sınırlılıklarını ve gelecekteki araştırma ihtiyaçlarını daha görünür hale getiren

değerli katkılar sunmaktadır. Çalışmamızın, faset eklem enjeksiyonlarının lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısı olan hastalardaki kısa dönem ağrı yanıtına ilişkin ön klinik veriler sağladığını; ancak bulguların tanısal doğrulama, hasta homojenliği, prosedür standardizasyonu ve uzun dönem takip açısından yukarıda belirtilen sınırlılıklar dikkate alınarak yorumlanması gerektiğini düşünüyoruz.

Saygılarımızla.

Kaynaklar

1. Erol T, Taşkın Y, Şahin AT. Lomber dejeneratif patolojilere bağlı bel ağrısında faset eklem enjeksiyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi. *International Journal of Tokat Medical Sciences* 2025;17(2):45-50.
2. Van den Heuvel SAS, Cohen SPC, de Andrès Ares J, Van Boxem K, Kallewaard JW, Van Zundert J. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2024;24(1):160-176.
3. Noh SH, Kim KT, Shin DA, Yun JH, Cho PG, Kim SH. Effectiveness of a facet joint block versus a medial branch block in spinal pain management: A systematic review and meta-analysis. *Neurospine.* 2025;22(2):441-450.