



**DOKSİLAMİN SÜKSİNAT VE PİRİDOKSİN HİDROKLORÜR İLAÇ
KULLANIMININ VE REÇETELENDİRİLMESİNİN TERATOJENİK RİSK
ALGISININ ARAŞTIRILMASI**

Cansel ÇALIŞKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Cansel ÇALIŞKAN

12/06/2025

DOKSİLAMİN SÜKSİNAT VE PİRİDOKSİN HİDROKLORÜR İLAÇ KULLANIMININ VE REÇETELENDİRİLMESİNİN TERATOJENİK RİSK ALGISININ

ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Cansel ÇALIŞKAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

Halk arasında "sabah bulantısı" olarak da adlandırılan gebelikte bulantı kusma, gebeliklerin yaklaşık %80'inde görülmektedir. Hiperemesis gravidarum; >3 kez kusma, ketonüri ve >3 kg kilo kaybı veya vücut ağırlığının %5 azalması olarak tanımlanan bulantı kusmanın en şiddetli formudur. Şiddetli dehidratasyon sonucu, fetüste büyüme gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, nöro-gelişimsel gecikme ve ölü doğum gibi ciddi komplikasyonlara oluşabilmektedir. Genellikle, doksilamin-piridoksin kombinasyonu 1. basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Piyasadaki geciktirilmiş salımlı ilaç formülasyonları 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin hidroklorür içermektedir. En sık görülen yan etkisi ($\geq$ %5) uyku halidir. Yapılan bazı teratojenite çalışmalarında, fetal organogenez dönemi ile GBK'nin başlangıç dönemleri birbiriyle denk geldiği için 1. trimesterde doksilamin-piridoksin kullanımı spina bifida, nöral tüp defekti, yarı dudak ve damak ve uzuv kısalığı gibi risklerin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız 2 kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda; Ankara Etlik Şehir Hastanesi'nden elde edilen hasta tıbbi verileri kullanılarak hiperemesis gravidarum tanısı alan kadınlarda doksilamin-piridoksinin kullanım şekli ve miktarı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. Doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisi gözlemlenmiştir ve orta derecede kullanım optimal sonuçlarla ilişkilendirilebilmektedir. Veriler, hamilelik sırasında doksilamin-piridoksin kombinasyonunun güvenlik profilini desteklemektedir ve kullanım modellerinde teratojenik riskin arttığına dair bir kanıt yoktur. İkinci kısımda ise eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları bilgisayar ortamında hazırlanan anket üzerinden araştırılmıştır. Eczacılarla yapılan ankette sonuçları eczacıların teratojenik endişe düzeyi arttıkça ilaç önerme sıklığının anlamlı derecede azaldığını göstermektedir ($\beta=-0,34$, $p<0,001$).

Bilim Kodu : 10103.07
Anahtar Kelimeler : Gebelik, sabah bulantısı, teratojenite, doksilamin süksinat, piridoksin hidroklorür
Sayfa Adedi : 88
Danışman : Doç. Dr. Onur Kenan ULUTAŞ

AN INVESTIGATION OF TERATOGENIC EFFECT RISK PERCEPTION IN THE
USE AND PRESCRIPTION OF DOXYLAMINE SUCCINATE AND PYRIDOXINE
HYDROCHLORIDE

(Master's Thesis)

Cansel ÇALIŞKAN

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

Nausea and vomiting during pregnancy, also known as "morning sickness" among the public, is seen in approximately 80% of pregnancies. Hyperemesis gravidarum is the most severe form of nausea and vomiting, defined as >3 episodes of vomiting, ketonuria, and >3 kg weight loss or 5% decrease in body weight. Severe dehydration can result in serious changes in fetal growth, such as stunted growth, low birth weight, premature birth, neurodevelopmental delay, and stillbirth. Generally, the doxylamine-pyridoxine combination is preferred as first-line treatment. The delayed-release drug formulations currently on the market contain 10 mg doxylamine succinate and 10 mg pyridoxine hydrochloride. The most common side effect ($\geq 5\%$) is somnolence. In some teratogenicity studies, the use of doxylamine-pyridoxine in the first trimester has been associated with an increased risk of spina bifida, neural tube defects, cleft lip and palate, and short limbs, since the period of fetal organogenesis coincides with the onset of nausea and vomiting during pregnancy. Our study consists of two parts. In the first part, the relationship between the type and amount of doxylamine-pyridoxine use and pregnancy outcomes in women diagnosed with hyperemesis gravidarum was investigated using patient medical data obtained from Ankara Etlik City Hospital. A nonlinear dose-response relationship has been observed, and moderate use may be associated with optimal results. Data support the safety profile of doxylamine-pyridoxine combination during pregnancy, with no evidence of increased teratogenic risk across usage patterns. In the second part, the knowledge, attitudes and practices of pharmacists regarding the use of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride combination during pregnancy were investigated through a computer-aided questionnaire. The results of the survey conducted with pharmacists show that as the level of teratogenic concerns of pharmacists increases, the frequency of drug recommendation decreases significantly ($\beta = -0.34$, $p < 0.001$).

Science Code : 10103.07
Key Words : Pregnancy, morning sickness, teratogenicity, doxylamine succinate, pyridoxine hydrochloride
Page Number : 88
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Onur Kenan ULUTAŞ

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, her aşamada rehberlik eden ve bana gösterdiği sabır ve anlayış ile sürecin başarıyla tamamlanmasına olanak sağlayan danışman hocam Doç. Dr. Onur Kenan ULUTAŞ'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Münire Funda Cevher Akdulum, Prof. Dr. Işıl İrem Budakoğlu ve Dr. Şeyma Osmanlıoğlu Coşkun'a,

Yüksek lisans ders dönemim boyunca bana katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim annem Mezune ÇALIŞKAN'a, babam İlhan ÇALIŞKAN'a ve canım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelikte Bulantı Kusma.....	3
2.2. Hiperemesis Gravidarum.....	3
2.2.1. Maternal komplikasyonlar.....	3
2.2.2. Fetal komplikasyonlar.....	5
2.2.3. Sosyoekonomik sonuçlar.....	5
2.3. Tanı.....	6
2.4. Ayırıcı Tanı.....	7
2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2.6. Epidemiyoloji.....	10
2.7. Türkiye'deki Epidemiyoloji Verileri.....	11
2.8. Patofizyoloji.....	11
2.8.1. Hormonal değişiklikler.....	12
2.8.2. Gastrointestinal motilite bozuklukları.....	12
2.8.3. <i>H.plori</i>	13
2.8.4. Genetik faktörler.....	13

	Sayfa
2.9. Tedavi.....	14
2.9.1. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar.....	14
2.9.2. Farmakolojik yaklaşımlar.....	16
2.10. Doksilamin-Piridoksin Tarihçesi.....	20
2.11. Teratojenik Riskler Üzerine Çalışmalar.....	21
2.12. Danışmanlık.....	24
2.12.1. Birincil sağlık hizmeti düzeyinde danışmanlık.....	24
2.12.2. Uzmanlık düzeyinde danışmanlık.....	25
2.12.3. Eczacı danışmanlığı.....	26
2.13. Hasta Eğitimi ve Sağlık Hizmeti Verenlerle Etkileşim.....	27
2.13.1. Birincil sağlık hizmeti düzeyinde rol ve sorumluluklar.....	28
2.13.2. İkinci ve üçüncü basamak sağlık hizmeti.....	28
2.13.3. Eczacıların sağlık ekibindeki rolü.....	28
2.14. Türkiye'de Mevcut Durum, Bilgi Eksiklikleri ve Araştırma Gereklilikleri.....	28
2.14.1. Epidemiyolojik veri eksikliği.....	29
2.14.2. Tedavi sonuçları ve ilaç güvenliği konusundaki bilgi boşluğu.....	29
2.14.3. Sağlık personeli bilgi ve tutum düzeylerindeki eksiklikler.....	30
2.14.4. Sağlık sistemi düzeyindeki zorluklar.....	30
2.14.5. Araştırma öncelikleri ve gelecek perspektifler.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1. Çalışma Tasarımı.....	33
3.2. Çalışma Popülasyonu ve Örneklem Büyüklüğü.....	33
3.3. Veri Toplama Methodu.....	36
3.4. Çalışma Ortamı.....	37

	Sayfa
3.5. Çalışmanın Amacı.....	37
3.6. Veri Karakterizasyonu.....	38
3.7. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Grup Demografisi ve Özellikleri.....	39
4.2. İlaç Zamanlaması ve Kullanım Şekilleri.....	39
4.3. Gruplara Göre Gebelik Sonuçları.....	41
4.4. Korelasyon Analizi.....	45
4.5. Eş zamanlı İlaç Analizi.....	45
4.6. Çoklu Regresyon Analizi.....	46
4.7. Eczacılarla Yapılan Ankete Dayalı Araştırma Bulguları.....	47
4.7.1. Demografik bulgular.....	47
4.7.2. Eczacıların bilgi düzeyi ve bilgi kaynakları.....	48
4.7.3. Danışmanlık uygulamaları ve gebe hasta değerlendirmesi.....	49
4.7.4. Doksilamin+piridoksin kullanımına yönelik tutum ve uygulamalar.....	50
4.7.5. Özgüven ve yeterlilik düzeyi.....	52
4.7.6. Korelasyon analizleri.....	52
4.7.7. Teratojenik endişe ile ilaç önerme sıklığı arasındaki ilişki düzeyi.....	54
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	79
Ek-1. Etik Komisyon.....	80
Ek-2. Eczacı Anketi.....	81

ÖZGEÇMİŞ.....	88
---------------	----



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. HG komplikasyonları ve sonuçları.....	4
Çizelge 2.2. GBK ve HG karşılaştırması.....	6
Çizelge 2.3. HG'nin uygulama kılavuzlarındaki klinik tanımları.....	7
Çizelge 2.4. Modifiye PUQE skorlaması.....	8
Çizelge 2.5. HG'nin ayırıcı tanısı.....	8
Çizelge 2.6. GBK tedavisinin farmakolojik basamakları.....	17
Çizelge 3.1. İlaç kullanımı olanlarda izlenmesi gereken konjenital anomaliler ve ICD-10 kodları.....	35
Çizelge 3.2. İlaç kullanımı olmayanlarda gebelik sonuçları ve izlenmesi gereken ICD-10 kodları.....	36
Çizelge 4.1. Doksilamin-piridoksin kullanım grubuna göre maternal özellikler.....	39
Çizelge 4.2. Gebeliğe göre ilaç zamanlaması.....	39
Çizelge 4.3. “Çizelge 4.2.” deki önemli bulgular için, belirli grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak farklar.....	40
Çizelge 4.4. Doksilamin-piridoksin kullanımı ile gebelik ve doğum sonuçları.....	41
Çizelge 4.5. “Çizelge 4.4.” bulguları için spesifik grupların karşılaştırılması.....	42
Çizelge 4.6. Doksilamin-piridoksin kullanımı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki.....	45
Çizelge 4.7. En yaygın eşzamanlı ilaçlar ve etkileri.....	45
Çizelge 4.8. Doğum ağırlığı için çoklu regresyon analizi.....	46
Çizelge 4.9. Gebelik haftası için çoklu regresyon analizi.....	46
Çizelge 4.10. Katılımcıların demografik özellikleri.....	47
Çizelge 4.11. Doksilamin+piridoksin kombinasyonu hakkında bilgi düzeyi.....	48

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.12. Bilgi kaynakları ve eğitim durumu.....	48
Çizelge 4.13. Gebe hasta profili ve danışmanlık uygulamaları.....	49
Çizelge 4.14. Danışmanlık içeriği ve yaklaşımlar.....	49
Çizelge 4.15. Doksilamin+Piridoksin hakkında tutum ve uygulamalar....	50
Çizelge 4.16. Eczacıların özgüven ve yeterlilik düzeyleri (5 üzerinden)..	52
Çizelge 4.17. Bilgi düzeyi ve endişe ilişkisi.....	52
Çizelge 4.18. Deneyim süresi ve özgüven ilişkisi.....	53
Çizelge 4.19. Eğitim alma durumu ve özgüven ilişkisi.....	54
Çizelge 4.20. İlaç önerme sıklığı üzerine (bağımlı değişken) teratojenik endişe.....	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil		Sayfa
Şekil 4.1.	Doksilamin-piridoksin miktarı ve doğum ağırlığı ve doğum haftası ilişkisi.....	43
Şekil 4.2.	Doksilamin-piridoksin kullanılan tablet sayısı aralığı ve doğum sonuçları ilişkisi.....	44
Şekil 4.3.	Bilgi tutum ve danışmanlık davranışları arasındaki ilişki.....	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
----------	-------------

%	Yüzde
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
m	Metre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
r	Korelasyon katsayısı
R ²	Belirtme katsayısı
sa	Saat

Kısaltmalar	Açıklamalar
-------------	-------------

β-hCG	<i>Beta-insan Koryonik Gonadotropin</i>
aOR	Düzeltilmiş olasılık oranı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CTZ	Kemoreseptör tetikleme bölgesi
EŞH	Etlik Şehir Hastanesi

Kısaltmalar**Açıklamalar****GA**

Güven aralığı

GBK

Gebelikte bulantı ve kusma

GDF15

Büyüme Farklılaşma Faktörü 15

GTT

Gebelikte geçici tirotoksikoz

HG

Hiperemesis gravidarum

H. pylori*Helicobacter pylori***ICD**

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

i.m.

İntramüsküler

i.v.

İntravenöz

max

Maksimum

min

Minimum

MKM

Majör konjenital malformasyon

OR

Olasılık oranı

p.o.

Oral yoldan

p.r.

Rektal yoldan

PUQE

Pregnancy Unique Quantification of Emesis

RR

Risk oranı

RSS

Artık kareler toplamı

RYR2

Ryanodin reseptörü 2

SH

Standart hata

T4

Tetraiyyodotironin

TPN

Toplam parenteral nütrisyon

TSH

Tiroid Stimulan Hormon

VKi

Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler gastrointestinal sistemi büyük ölçüde etkilemektedir. Halk arasında “sabah bulantısı” olarak da bilinen gebelikte bulantı kusma (GBK) bunlardan biridir. Gebeliklerin yaklaşık %70-80’inde görülmekle birlikte ilk semptomlar gebeliğin 4.-9. haftaları arasında ortaya çıkmaktadır. GBK hafif, orta ve şiddetli olmak üzere farklı şiddetlerde meydana gelebilmektedir. GBK’nin en şiddetli formu olan hiperemesis gravidarum (HG) dünya genelinde gebeliklerin %0,3-3,6’sında görülmektedir, ayrıca Çin’de yapılan bir çalışmada Asya’da en yüksek bildirilen prevalans değeri %10,8’dir [1].

HG gebelik sırasında şiddetli mide bulantısı ve kusma ile seyreden, sıvı ve elektrolit dengesizliğine, beslenme eksikliklerine ve kilo kaybına yol açan bir durumdur. Ayrıca erken gebelikte hastaneye yatışın en yaygın nedenidir. HG tanımlaması için yaygın olarak; günde üçten fazla kusma atağının eşlik ettiği ketonüri ve gebelik öncesi vücut ağırlığının %5’inden veya 3 kg’dan fazla kilo kaybı gibi kriterler incelenmektedir [2]. HG’de görülen şiddetli dehidratasyon sonucunda sıvı ve elektrolit dengesizlikleri meydana gelmektedir. Bu durum hem maternal hem de fetal bazı komplikasyonlara yol açmaktadır. Maternal komplikasyonlar olarak özofagus rüptürü, Wernicke ensefalopatisi, santral pontin miyelinoliz ve periferik nöropati görülebilmektedir. Fetal olarak büyüme gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, nöro-gelişimsel gecikme ve ölü doğum gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [1].

Semptomların şiddetini ölçmek için genellikle gebeliğe özgü bir kusma ve mide bulantısı nicelemesi olan “Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)” skorlaması kullanılarak hafif, orta ve şiddetli GBK tanısı konulmaktadır. Hafif şiddetli (PUQE skoru ≤ 6) GBK’de genellikle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Orta şiddetli (PUQE skoru 7-12) GBK’de zencefil, akupunktur ve akupresür gibi farmakolojik olmayan tedaviler tercih edilebilmektedir. Semptomların devam etmesi halinde farmakolojik tedaviye geçilerek 1. basamakta doksilamin-piridoksin kombinasyonu uygulanmaktadır. 2. basamak olarak ise antihistaminikler, dopamin ve serotonin antagonistleri tercih edilmektedir. Şiddetli GBK veya HG (PUQE skoru ≥ 13)’de kortikosteroidler, sıvı ve nütrisyon desteği gerekmekte olup genellikle hastaneye yatarak tedavi edilmektedir [3].

GBK ve HG semptomlarının başlaması ve tedavi uygulamaları fetal organogenez dönemine denk geldiği için tedavi uygulamalarında dikkat edilmesi gereken en önemli faktör teratojenite oluşma riskidir. Doksilamin-piridoksin kombinasyonu GBK ve HG'nin farmakolojik tedavisinde ilk tercih olduğundan dolayı birinci trimesterde kullanımı ile teratojenite oluşturma riski arasındaki ilişki günümüze kadar birçok çalışma tarafından araştırılmıştır.

Doksilamin-piridoksin kombinasyonu ilk kez disiklomin etkin maddesini de içererek Bendectin® adıyla 1956 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde piyasaya sürülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda disiklominin bağımsız bir antiemetik etkiye sahip olmadığı gösterilerek formülasyondan çıkarılmıştır. 1983'te Bendectin®, teratojenik etkiler hakkındaki davalar nedeniyle üretici firma tarafından gönüllü olarak Amerikan pazarından çekilmiştir [4]. Yapılan çalışmalar sonucunda Nisan 2013'te Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), GBK tedavisi için gebelik kategorisini A olarak belirleyerek tekrardan piyasaya sürülmüştür [5].

Teratojenite riskini tespit edebilmek için birçok epidemiyolojik çalışma (kohort, vaka-kontrol ve meta analizler) yapılmıştır. 1988 ve 1994'te yapılan 2 tane meta-analiz çalışmasında, 1. trimesterde doksilamin-piridoksin kombinasyonuna maruz kalmanın doğum defektleri riskinde bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir [6, 7]. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında bu ilaç kombinasyonunun 1. trimesterde kullanımı ile majör konjenital malformasyonlar (MKM) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Spina bifida, nöral tüp defekti, pilor stenozu, yarı dudak ve damak, defektli kalp kapakçıkları ve uzuv kısalığı gibi risklerin artışı ile doksilamin-piridoksin maruziyetinin ilişkili olduğu bulunmuştur [8-10]. 2021'de spesifite farkı (%5) ve sensitivite farkı (%12) dikkate alınarak yapılan son meta-analiz çalışmasında, doksilamin-piridoksin kullanımı ile merkezi sinir sistemi (MSS) defektleri arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür [11].

Çalışmamızın ilk kısmında HG tanısı alan gebelerin tıbbi veri kayıtları alınarak doksilamin-piridoksin kullanım şekli ve miktarı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. İkinci kısımda ise eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları bilgisayar ortamında hazırlanan anket üzerinden araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Bulantı Kusma

GBK genellikle başka bir neden olmaksızın ilk trimesterde başlayan bulantı, kusma ve/veya kuru öğürme semptomları olarak tanımlanır [12]. GBK, gebeliklerin yaklaşık %80'inde görülmektedir [13]. Halk arasında "sabah bulantısı" olarak da adlandırılmaktadır [14]. Ancak, GBK semptomları gün boyunca ve/veya gece boyunca ortaya çıkabilir. 160 gebeyi kapsayan bir çalışmada, %74'ü GBK semptomları bildirmiştir; bunların yalnızca %1,8'i "sabah bulantısı" yaşarken, %80'i gün boyunca GBK yaşamıştır [15]. Semptomlar genellikle gebeliğin 4-9. haftalar arasında başlar, 7-12. haftalar arasında zirveye ulaşır ve 16. haftadan sonra düzelmesine rağmen gebelerin %15-20'si 3. trimestere kadar ve %5'i doğuma kadar semptomları yaşamaya devam eder [13, 16].

2.2. Hiperemesis Gravidarum

Hiperemesis gravidarum (HG) ise GBK'nin en şiddetli formudur ve gebeliklerin %0,3-2'sinde görülür [13]. HG günde >3 kez kusma görülmesi, ketonüri ve >3 kg kilo kaybı veya vücut ağırlığının %5 azalması olarak tanımlanmaktadır [17]. HG'yi GBK'den ayırt edebilmek kritik öneme sahiptir çünkü tedavi yönetimi ve olası maternal ve fetal komplikasyonlar farklılık gösterebilmektedir [12]. HG sonucunda meydana gelebilecek komplikasyonlar Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir.

2.2.1. Maternal komplikasyonlar

Maternal komplikasyonlar olarak şiddetli dehidratasyon sonucu ortostatik hipotansiyon, taşikardi, cilt kuruluğu, letarji, Wernicke ensefalopatisi ve ruh hali değişiklikleri görülebilir. Serum elektrolit dengesizlikleri olarak hipokloremik metabolik alkaloz, hiponatremi ve hipokalemi meydana gelebilir. Amilaz, lipaz ve karaciğer fonksiyon enzimlerinde hafif yükselmeler de HG ile ilişkili olan diğer komplikasyonlardır [1, 18].

Dehidratasyon sonucu ciddi elektrolit dengesizlikleri meydana gelebilir, bunlardan en sık bildirileni hipokalemidir. Potasyum kalp ve iskelet kasının normal kasılması için gereklidir. Hipokalemi tedavi edilmezse ventriküler fibrilasyon, kardiyak arreste dönüşebilen Torsade de pointes gibi uzun QT aralığına ve aritmilere yol açabilir. HG'den etkilenen gebelerde kardiyak arrestin yanı sıra yeniden beslenme sendromu (açlık döneminden sonra sıvı ve elektrolitlerde ani değişimler) ve solunum sıkıntısı da şiddetli hipokalemi sonucunda görülebilir [19].

Çizelge 2.1. HG komplikasyonları ve sonuçları

Kategori	Komplikasyon/Sonuç	Açıklama	Referans
Maternal Komplikasyonlar	Dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri, ruhsal değişiklikler	Ortostatik hipotansiyon, taşikardi, hipokloremik alkaloz, hiponatremi, hipokalemi, Wernicke ensefalopatisi, amilaz/lipaz/karaciğer enzimlerinde yükselme	[1], [18]
	Şiddetli hipokalemi	Ventriküler fibrilasyon, Torsade de Pointes, kardiyak arrest, yeniden beslenme sendromu, solunum sıkıntısı	[19]
Fetal Komplikasyonlar	İntrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum	HG tüm gebelik boyunca sürebilir ve fetüsü etkileyebilir.	[1], [3], [20]
	Nöro-gelişimsel etkiler	Otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği, öğrenme gecikmeleri, duyuşal bütünleme bozuklukları, sosyal kaygı	[21], [22], [23]
	Diğer uzun vadeli etkiler	%20 daha düşük insülin duyarlılığı (ergenlik öncesi çocuklarda)	[21]
Sosyoekonomik Sonuçlar	Artmış sağlık hizmeti kullanımı, ekonomik yük	Daha sık hastaneye yatış, doktor kontrolü, acil servis başvurusu	[17], [24]

2.2.2. Fetal komplikasyonlar

HG genellikle organ oluşumunun başladığı dönemde ortaya çıkar ve tüm gebelik boyunca sürebilir, dolayısıyla fetal gelişimi ve bebeğin sonraki sağlığını etkileyebilir [3]. Fetüste büyüme gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, nöro-gelişimsel gecikme ve ölü doğum gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [1, 20]. Uzun vadeli sonuçlarla ilgili HG'li annelerden doğan çocuklar için çok az çalışma yapılmıştır [21]. Yapılan çalışmalardaki bulgular, HG'de görülen şiddetli mide bulantısı ve kusmanın, çocukların nöro-gelişimini olumsuz etkilediğini ve otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği, öğrenme güçlükleri veya gecikmeleri, duysal bütünleme veya işleme bozuklukları ve sosyal kaygı gibi potansiyel riskler taşıdığını göstermektedir. Ancak, HG'nin bilişsel gelişim üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir [22, 23]. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada ise şiddetli HG görülen annelerin ergenlik öncesi çocuklarında, HG görülmeyen annelerin çocuklarına kıyasla %20 oranında daha düşük insülin duyarlılığı olduğu görülmüştür [21].

2.2.3. Sosyoekonomik sonuçlar

GBK, gebelik boyunca hastaneye yatış için en yaygın endikasyonlardan biriyken, HG gebeliğin ilk yarısında hastaneye yatışın en yaygın nedenidir. Hospitalizasyonun yanı sıra, HG gebelik boyunca daha fazla doktor kontrollerine ve acil servislere müracaat etmeye yol açmaktadır. GBK'nin 2012 yılında ABD'de oluşturduğu toplam ekonomik yükün yıllık >1,7 milyar dolar ve her hasta için ortalama maliyetin 1827 dolar olduğu bildirilmiştir [17]. 2003/2004 yılları arasında HG'nin İngiltere Ulusal Sağlık Servisi'ne maliyetinin 36,5 milyon sterlin olduğu bildirilmiştir [24].

GBK ve HG'nin yükü yalnızca finansal değildir, duygusal ve psikososyal sağlığı da olumsuz yönde etkilemektedir. Etkilenen kadınlar genellikle HG'ye ikincil olarak depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu ile mücadele etmektedir [17]. Aynı zamanda HG görülen birçok kadında işini kaybetme ve iş yerinde zorluklarla karşılaşma gibi sosyoekonomik sonuçlar raporlanmıştır [1].

2.3. Tanı

1968'de, hafif veya orta şiddette GBK ile HG arasındaki ayrımın belirsiz ve zorlayıcı olduğu belirtildi. Günümüzde bile, HG'nin "sınırlarını" belirleyen uluslararası bir tanım henüz oluşturulamamıştır fakat genel kılavuzlar vakaların çoğuna uygulanabilmektedir (Çizelge 2.2.) [3].

Çizelge 2.2. GBK ve HG karşılaştırması

<i>GBK</i>	<i>HG</i>
Minimum(min) veya hiç kilo kaybı yok	Kilo kaybı (genellikle >%5)
Çoğu gün yeterli yiyecek ve içecek alımı	Günler, haftalar veya aylar boyunca yetersiz yiyecek ve içecek alımı
Mide bulantısı ve kusma rahatsız edicidir fakat günlük temel aktiviteleri engellemez.	Mide bulantısı ve kusma acı vericidir ve genellikle kişisel bakım gibi günlük aktiviteleri sınırlar.
Semptomlar genellikle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle yönetilebilir.	Tıbbi tedavi gereklidir
Semptomlar genellikle gebeliğin 14. haftası itibarıyla hafifler.	Semptomlar doğuma kadar devam edebilir veya gebeliğin sonlarına doğru hafifleyebilir.
Nadiren hastaneye yatış gerekir.	Genellikle hastaneye yatış gerekir

Uygulama kılavuzlarında HG tanımları mevcuttur ancak tanı koymak için gereken semptomlar ve ek kriterler farklılık göstermektedir. Farklı kılavuzlardaki HG'nin klinik tanımlamaları Çizelge 2.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. HG'nin uygulama kılavuzlarındaki klinik tanımları. ACOG, American College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

<i>Kılavuz</i>	<i>Gerekli Kriterler</i>	<i>Ek Kriterler</i>
RCOG Green Top Kılavuzu [25]	• Uzun süreli mide bulantısı ve/veya kusma • İlk trimesterde başlama • Başka hiçbir neden tanımlanmamıştır	• >%5 kilo kaybı • Dehidratasyon • Elektrolit dengesizliği
ACOG Uygulama Kılavuzu [26]	• Bulguları açıklayabilecek başka hastalıklar olmadığı zaman sürekli kusma	• Ketonüri • >%5 kilo kaybı • Elektrolit anomalileri • Tiroid ve karaciğer anomalileri
SOGC Klinik Uygulama Kılavuzları[27]	• Gebelikte sürekli kusma	• >%5 kilo kaybı • Elektrolit dengesizliği • Ketonüri

HG klinik bir tanıdır bununla birlikte araştırma çalışmalarında semptomların şiddetini ölçmek için PUQE skorlaması kullanılmaktadır [13]. PUQE, HG'nin 3 fiziksel semptomuna dayanır. Gebelerin bildirdiği şekilde, saat cinsinden günlük bulantı ve mide rahatsızlığı derecesini, bir gün içinde öğürme kusma ataklarının sayısını ve bir gün içinde öğürme ve bir şey çıkarmadan kuru kusma ataklarının sayısını puanlar. PUQE'nin toplam puanı 3 ile 15 arasında değişmektedir; 3-6 arasındaki bir puan hafif HG'yi, 7-12 arasındaki bir puan orta dereceli HG'yi ve ≥ 13 puan şiddetli HG'yi göstermektedir. PUQE skorlaması Çizelge 2.4.'de gösterilmiştir [28].

2.4. Ayırıcı Tanı

HG, gebelikte mide bulantısı ve kusmaya neden olabilen tek hastalık değildir [1]. HG bir dışlama tanısıdır [29]. Yukarıda belirtilen HG tanımlama zorluklarına ve HG'yi GBK'den ayırma zorluklarına rağmen güncel klinik uygulamalarda, şiddetli bulantı ve kusması olan gebelerde diğer nedenler elendikten sonra HG tanısı konulabilmektedir [3]. GBK gebeliğin 9. haftasından sonra başladığında veya safralı kusma, ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular, lökositoz veya

hipertansiyon mevcutsa alternatif tanılar düşünülmelidir. En sık gastroözofageal reflü olmak üzere eşlik eden durumlar da değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir [29].

Çizelge 2.5.'de HG için ayırıcı tanılar gösterilmiştir [30-33].

Çizelge 2.4. Modifiye PUQE skorlaması

Modifiye PUQE skorlama sistemi				
Bir günde ortalama ne kadar bulantı ve mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?				
Hiç	≤1 sa	2-3 sa	4-6 sa	>6 sa
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme ve kusmanız oluyor?				
≤7 kez	5-6 kez	3-4 kez	1-2 kez	Kusma yok
(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme veya bir şey çıkarmadan kuru kusma var?				
Yok	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Üç sorunun toplam puanı: ≤6 ise hafif GBK, 7-12 ise orta GBK, ≥13 ise ağır GBK olarak değerlendirilir.				
GBK: gebeliğe bağlı bulantı ve kusma.				

Çizelge 2.5. HG'nin ayırıcı tanısı

Gastrointestinal bozukluklar	Gastroenterit Gastroözofageal reflü hastalığı Kolesistit Hepatit Pankreatit Apandisit Peptik ülser hastalığı Gastroparezi Bağırsak tıkanıklığı
Endokrin ve metabolik bozukluklar	Hipertiroidizm Hiperparatiroidizm Hiperkalsemi Diyabetik ketoasidoz

Çizelge 2.5. (devam) HG'nin ayırıcı tanısı

Genitoüriner ve böbrek bozuklukları	Böbrek taşı hastalığı Piyelonefrit Üremi Yumurtalık torsiyonu
Nörolojik bozukluklar	Migren Psödotümör serebri Merkezi sinir sistemi tümörleri Vestibüler hastalık
Psikiyatrik bozukluklar	Madde kullanım bozuklukları—alkol zehirlenmesi ve yoksunluğu, opioid yoksunluğu, sedatif/hipnotik/anksiyolitik yoksunluk, uyarıcı intoksikasyonu Kanabinoid hiperemesis sendromu Yeme bozuklukları- anoreksiya nervoza, bulimia Antidepresan kesilme sendromu (gebeliğin doğrulanmasıyla ilacın ani kesilmesine bağlı)
Diğer	İlaçlar—antiaritmik, antihipertansif, narkotik, antikonvülzan, antibiyotik, demir takviyesi Siklik kusma sendromu

2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

HG'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup bir veya birden fazla faktörün hastalık mekanizmasına etki etmesi nedeniyle multifaktörel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1]. En yaygın teori, gebeliğin ilk trimesterindeki hormonal değişikliklerin; özellikle insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG), östrojen ve progesteronun GBK'ye neden olmalarıdır. Tiroid bozuklukları gibi diğer hormonal dengesizliklerin de GBK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipertiroidizmi olan kadınlarda şiddetli GBK semptomları yaşamaya daha yatkınlardır. İlk trimesterde mide bulantısı, gastrik disritmi ile de ilişkilidir. Kabızlık, gastroözofageal reflü, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı veya irritabl bağırsak sendromu gibi önceden var olan veya tedavi edilmemiş gastrointestinal rahatsızlıkları olan kadınlarda GBK semptomları daha şiddetli görülebilmektedir [34]. Bununla birlikte, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu da HG riskinin artışı ile ilişkilidir, ancak tek neden olarak kabul edilmez, katkıda bulunan bir faktör olarak dikkate alınmalıdır [1].

Bununla birlikte hamilelik sırasında HG gelişimiyle ilişkili risk faktörleri vardır. HG riskinin artması; çoğul gebelik, nulliparite, dişi fetüs, yeme bozuklukları gibi psikolojik rahatsızlıklar, hipertiroidizm, gebelik öncesinde yüksek ve düşük beden kitle indeksi ve metabolik bozukluklar gibi pek çok faktörle ilişkilidir [1, 17]. Molar veya çoklu gebeliklerde plasenta kütlesinin artması, daha yüksek HG riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak; östrojen içeren ilaçların tüketimi, harekete maruz kalma veya migren öyküsü nedeniyle hamilelik dışında mide bulantısı ve kusma yaşayan kadınların GBK riski daha yüksektir [35]. Genetik yatkınlık olarak anne veya kız kardeşte GBK öyküsü olması bir diğer risk faktörüdür. 1992'de ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, GBK oranının monozigotik ikizlerde kontrol grubu olan dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [17].

Gestasyonel yaştan 6 hafta öncesinde multivitamin kullanımına başlamak ise koruyucu faktörler arasında yer almaktadır [35].

2.6. Epidemiyoloji

GBK hamile kadınların büyük bir çoğunluğunu etkilerken, HG kadınların çok daha küçük bir kısmını etkilemektedir. Dünya çapında HG prevalansı gebeliklerin yaklaşık %0,3-3,6'sını kapsamaktadır. Çalışma popülasyonlarındaki farklı tanı kriterleri ve etnik çeşitlilik nedeniyle bu oran değişkenlik gösterebilir [17]. Çin'de yapılan bir çalışmada Asya'da en yüksek bildirilen prevalans değeri %10,8 olmakla birlikte, etnik kökeni Asyalı ve Orta Doğulu olan gebelerin daha yüksek HG prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir [18]. HG insidansındaki etnik çeşitlilik büyük nüfus araştırmaları tarafından desteklenmektedir. Yenidoğan taburcu verileriyle bağlantılı Kaliforniya'daki 520 739 doğumun incelendiği bir çalışmada %0,5 HG insidansı bildirilmiştir. Bu Kaliforniyalı nüfus içinde, beyaz olmayan ve Hispanik olmayan hastaların beyaz meslektaşlarına kıyasla daha yüksek HG oranlarına sahip olduğu bulunmuştur [36]. Einarson ve diğerlerinin yaptığı bir meta-analiz çalışmasında gebelerin %32,7'sinde kusma olmadan mide bulantısı olduğu görülmüştür ve %23,5'inde GBK üçüncü trimestere kadar devam etmiştir. GBK vakaların %40'ında hafif, %46'sında orta ve %14'ünde şiddetli olarak derecelendirilmiş olup HG prevalansı %1,1 [%95 Güven aralığı (GA): %0,8-%1,3] olarak gözlemlenmiştir [24]. Norveç'te, nüfusa dayalı bir çalışmada, genel HG insidansı %0,9 olarak bildirilmiştir

[37], ancak Norveç nüfusunun alt gruplarında (örneğin, Pakistanlı ve Türk kökenli kadınlar) daha yüksek HG oranları kaydedilmiştir. Norveç'te Pakistanlı ve Sahra Altı Afrika kökenli kadınların HG oranları sırasıyla %2,1 ve %3,1 iken, Hindistan ve Sri Lanka'da doğan kadınların bildirilen HG oranı %3,2'dir [38]. İngiltere'de yapılan bir araştırmada kadınların %2,1'inin HG nedeniyle hastaneye kaldırıldığı, siyahi ve Asya kökenli gebelerin etkilenme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [39]. Bazı Asyalı popülasyonlarda HG daha yüksek oranlarda kaydedilmiştir. Japonya'nın Kaizuka kentinde yapılan retrospektif kohort çalışmasında gebelikler %3,6 olan yüksek bir HG oranıyla ilişkilendirilmiştir [40]. Bildirilen verilerdeki bazı farklılıklar sosyoekonomik, kültürel ve/veya genetik farklılıklardan ve HG tanısı için kullanılan farklı kriterlerden kaynaklanıyor olabilir.

2.7. Türkiye'deki Epidemiyoloji Verileri

Timur ve diğerlerinin yaptığı hastane temelli ve tanımlayıcı bir araştırma çalışmasında, gebelerin %60,6'sında bulantı kusma olduğu ve %42'sinin hafif, %18,6'sının orta/ağır düzeyde GBK'sinin olduğu saptanmıştır [41]. Kiraatlı diğerlerinin Ankara ilinde bulunan bir eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen gebelerle yaptığı çalışmada, gebelerin %75,1'inde bulantı, %51,5'inde kusma şikayeti olduğu saptanmıştır [42]. 2010 yılında İzmir ilindeki bir devlet hastanesine başvuran gebelerle yapılan bir araştırmada, gebelerin %71,1'inde GBK görülmüştür. Gebelerin %46,6'sında bulantı kusma semptomlarının gebeliğin 7.-8. haftasında başladığı ve %42,5'inde semptomların 6.-10. hafta arasında sürdüğü belirlenmiştir [43].

2.8. Patofizyoloji

GBK ve HG'nin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup çalışmalar devam etmektedir. Hormonal değişikliklerin, gastrointestinal motilite bozukluklarının, psikolojik ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.8.1. Hormonal değişiklikler

Beta-insan koryonik gonadotropin (β -hCG)'nin serum konsantrasyonları ve GBK semptomları gebeliğin erken dönemlerinde aynı anda zirve yapmaktadır [3]. Yükselen hCG seviyeleri doğrudan veya dolaylı olarak bulantıyı etkileyen diğer hormonlarda (tiroid hormonları, estradiol gibi) artışa neden olarak beynin kusma merkezi olan kemoreseptör tetikleme bölgesi (CTZ)'ni etkileyebilir [17]. Progesteron düzeyleri de β -hCG gibi GBK semptomlarının en yüksek olduğu ilk trimesterde zirveye ulaşır bu nedenle GBK ve HG'nin endokrin etiyolojisinde rol oynadığı düşünölmektedir. Progesteron tek başına veya östrojenle birlikte kullanıldığında gastrik düz kas kasılmasını azaltır ve gastrik disritmilere neden olarak gastrointestinal sistem transit zamanı uzatır. Bu şekilde gastrik boşalmayı geciktirerek bulantı kusmaya neden olmaktadır [2, 17].

Tiroid bezi gebeliğin ilk trimesterinde uyarıldığı için gebelikte gestasyonel tirotoksikoz sıklıkla görölmektedir. Gebelikte geçici tirotoksikoz (GTT), β -hCG salgılanmasından kaynaklanır ve gebeliğin erken dönemlerinde yaygın görölen bir hipertiroidizm biçimidir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada, HG ile hastaneye yatırılan kadınların %45'inin GTT kriterlerini karşıladığı bulunmuştur [44]. Tiroid stimöle edici hormon (TSH) ve β -hCG aynı α alt birimini paylaştan glikoproteinlerdir. Bu nedenle, β -hCG TSH reseptörüyle çapraz reaksiyona girerek serbest tiroksin (T4) üretimini uyarabilir ve serum TSH'yi baskılayabilir. Yapılan çalışmalarda HG tanısı alan gebelerin %30-60'ında yüksek serbest T4 ve düşük TSH düzeyleri olduğu bildirilmiştir [17].

2.8.2. Gastrointestinal motilite bozuklukları

Hamilelik sırasında progesteron ve östrojen seviyeleri yükselir ve anormal gastrointestinal geçişe ve gastrik disritmilere yol açar [17]. Bu bozulmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hormonal sinyalizasyonun yavaş dalga gastrik ritimlerinde önemli bir bozulmaya neden olduğu düşünölmektedir. Östrojenin mide bulantısı oluşturan etkileri kısmen beyin sapındaki östrojen reseptör- α 'nın aktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir; bu da bağırsaktaki vagal kolesistokinin reseptörlerinin duyarlılığını artırarak gastrik boşalmayı yavaşlatır ve

gıda alımını azaltmak için subdiyafragmatik vagal afferent nöronları aktive ettiği bildirilmektedir [3].

2.8.3. *H. pylori*

Kronik *H. pylori* enfeksiyonunun HG riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Hollanda'da yapılan bir çalışmada günlük kusma yaşayan ve *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulan kadınların gebelikte kilo alımında ortalama 2,1 kg düşüş, bebeklerin doğum ağırlıklarında hafif bir azalma ve düşük gestasyonel yaş riskinde artış gözlemlenmiştir [45]. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında *H. pylori* enfeksiyonu ile HG arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Alt grup analizlerinde çıkan sonuçlar; Kuzey Amerika'daki (OR: 2,33, %95 GA: 0,63-8,62), Avrupa'daki (OR: 1,55; %95 GA: 0,83-2,91), Asya'daki (OR: 3,27; %95 GA: 2,18-4,91), Okyanusya'daki (OR: 10,93; %95 GA: 5,22-22,85) ve özellikle Afrika'daki (OR: 12,38; %95 GA: 7,12-21,54) araştırmalar *H. pylori*'nin HG ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiş ve HG için bir risk faktörü olarak belirlemiştir [46].

2.8.4. Genetik faktörler

Hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için yatkınlık oluşturan genleri belirlemeye yönelik araştırmalar devam etmektedir. HG'li ailelerin gen dizilimi, intraselüler kalsiyum salınım kanalında yer alan beynin kusma merkezinde ifade edilen ryanodin reseptörü 2 (RYR2)'yi kodlayan geninde ve tiroid hormonu hedef geninde mutasyonlar olduğunu göstermektedir. Gebeliklerin %60'ında HG'ye hipertiroidizm eşlik eder ve tirotropin reseptöründeki mutasyonlar HG ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid hormonu, siklik kusma sendromu ile ilişkilendirilen RYR2 geninin aşırı ekspresyonunu indükler. Hormon kaynaklı bulantı kusma ile birlikte ilerleyici tiroid disfonksiyonu ve/veya mutant RYR2'nin neden olduğu anormal RYR2 Ca^{2+} sinyallemesinin bir sonucu olarak GBK'den HG'ye doğru bir bozulma döngüsü oluşabilmektedir. Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan, selektif olmayan beta bloker olan propranolol, RYR2 fosforilasyonunu bloke ederek ekspresyonunu düşürür; bu nedenle HG ve şiddetli tirotoksikoz nedeniyle hastaneye kaldırılan bir hastanın tedavisinde başarıyla kullanılmıştır [47].

Plasental proteinler HG'ye genetik katkı ile ilişkilendirilmiştir. Placenta lokusunda veya çevresinde bulunan büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15) genotipinin HG için risk faktörleri olduğu bulunmuştur [48]. GDF15, placenta tarafından en yüksek seviyelerde üretilen bir hormondur. Genetik varyantlar, uzun süreli açlık ve hipertiroidizm gibi faktörler, maternal kan dolaşımında GDF15 seviyelerinin anormal derecede hızlı yükselmesine neden olabilirler. Gestasyonel 15. haftada artan GDF15 konsantrasyonu, ikinci trimesterde mide bulantısı-kusma ve maternal antiemetik kullanımıyla ilişkilidir. GDF15, beyindeki CTZ bölgesini uyararak etki eder, mide bulantısı ve kusmaya yol açabilir. HG'den etkilenen gebeliklerde, CTZ'de anormal derecede yüksek GDF15 seviyeleri görülmektedir [1, 3].

2.9. Tedavi

HG tedavisinde amaç annedeki semptomları iyileştirirken, hem anne hem de fetüs için riskleri en aza indirmektir [17].

Uygulanacak olan tedaviler semptomların sıklığına ve şiddetine göre değişmektedir. Hafif semptomları olan gebelerde (PUQE skoru ≤ 6), GBK semptomlarını azaltmak için yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri yeterli olabilmektedir. Buna ek olarak akupresür bantları, akupunktur veya zencefil kökü tozu kapsülleri gibi farmakolojik olmayan tamamlayıcı tedaviler uygulanabilir [34]. Orta GBK (PUQE skoru 7–12), tamamlayıcı tedaviye yanıt verebilir fakat iyileşme görülmezse farmakolojik tedaviye geçilmelidir. Şiddetli GBK ve HG (PUQE skoru >13) tedavisinde genellikle ayaktan veya hastaneye yatış yapılarak sıvı ve nütrisyon desteği sağlanması gerekebilir [3].

Tedavi rejimlerini farmakolojik ve farmakolojik olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.9.1. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar

Yaşam tarzı ve diyet değişikliği

Mide bulantısının olduğu tüm gebeliklerde semptomlarını azaltmak için yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri önerilmektedir. Diyet değişikliği olarak baharatlı, yağlı, acılı ve metalik tadı olan gıdalardan uzak durmak, yeterli sıvı almak (günde en az 2 litre), az ve sık yemek yemek, katı ve sıvı gıdaları karıştırmamak, öğün aralarında kuruyemiş

ve yüksek proteinli yiyecekler atıştırmak tavsiye edilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği olarak yeterli miktarda uyku almanın (geceleri 8 saat uyumak), sıcak ve havasız ortamlardan uzak durmanın, yemeklerden sonra diş fırçalamanın GBK semptomlarını azaltabileceği gösterilmiştir [16, 17].

Zencefil

Zencefilin antiemetik özellikleriyle ilişkili kesin etki mekanizması belirsizdir ancak serotonin reseptörlerini inhibe ettiği ve gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi üzerinde antiemetik etkiler gösterdiği görülmektedir. 2005'te yapılan bir incelemede altı randomize kontrollü çalışmadan dördü, zencefilin gebelik kaynaklı mide bulantısı ve kusmayı tedavi etmede etkili olduğunu ve sonuçların plaseboda daha üstün olduğunu göstermiştir. İkisi, gebelik mide bulantısı ve kusmasını tedavi etmede etkili olduğu kanıtlanmış olan B₆ vitaminine benzer bir etkinlik bildirmiştir. Günde 1000 mg'lık bir dozaj, herhangi bir olumsuz gebelik sonucu olmaksızın etkili olmuştur, bu nedenle günde 1000 mg veya daha düşük dozajlar güvenlik endişeleri olmadan kullanılabilir. Olumsuz etkiler arasında mide ekşimesi, ishal ve ağız tahrişi gibi hafif gastrointestinal etkiler olabilir, ancak bunlar genellikle nadirdir [49]. Zencefilin GBK tedavisinde güvenli, etkili ve ucuz bir çözüm olduğu ve GBK semptomlarının tedavisinde birinci basamak seçenek olarak veya diğer tedavilere ek olarak düşünülmesi gerektiği görülmektedir [16].

Akupresür ve akupunktur

Akupresür; vücuttaki belirli basınç noktalarından oluşan, elektrikli cihazlarla veya parmak, el ve dirsekle basınç uygulayarak uyarılan tamamlayıcı bir tıp tekniğidir. Çin tıbbına göre el bileğinin iç kısmında bulunan Perikard P6 (Nei guan) noktası bulantı ve kusma semptomlarını hafifletmede rol oynar. P6 noktasının uyarılması, akupunktur uzmanları tarafından binlerce yıldır kullanılmıştır [16]. Akupresür bilek bantları genellikle hamileliğin erken dönemlerinde mide bulantısı yaşayan kadınlar tarafından kullanılmaktadır [12].

2.9.2. Farmakolojik yaklaşımlar

Kusma refleksi, beyindeki kusma merkezi (postrema alanı) ve medulla oblongatada bulunan CTZ bölgesi tarafından kontrol edilmektedir. Beynin bu bölgelerine giden sinyaller farklı mediyatörler ve reseptörler aracılığıyla iletilir [50]. Serotonin (5-HT₃), dopamin (D₂), histamin (H₁) ve muskarinik reseptörler (M₁) üzerinde etkili olan ajanlar bu mediyatörlerden bazılarıdır [51].

GBK'nin tedavisinde antiemetikler, antihistaminikler, dopamin ve serotonin antagonistleri, kortikostreoidler, antasitler kullanılmaktadır [12]. Piridoksin ve doksilamin-piridoksin kombinasyonu 1. basamak tedavide yer almaktadır. 2. basamak tedavi olarak ise difenhidramin, metoklopramid ve ondansetron önerilmektedir [3]. Semptomları iyileştirmek için destekleyici tedaviye ek olarak, dehidratasyon veya elektrolit bozuklukları mevcut olduğunda sıvı replasmanı ve nütrisyon desteği ile düzeltme tedavisi uygulanır. Antiemetiklere, sıvı ve nütrisyon desteğine ek olarak, HG hastalarında ataksi, konfüzyon ve göz anomalilerine sebebiyet veren nörolojik bir hastalık olan Wernicke ensefalopatisini önlemek için tiamin replasmanı önemli ve endikedir [1].

GBK ve HG için tanımlanmış tek bir tedavi konusunda fikir birliği yoktur, tedaviler bireysel olarak planlanmalı ve yönetilmelidir. Bununla birlikte gebelikte güvenli ilaç kullanımı ve teratojenite riski de göz önünde bulundurulduğunda çeşitli farmakolojik tedavi yaklaşımları mevcuttur. GBK tedavisinde genellikle Çizelge 2.6.'de yer alan Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji tarafından önerilen farmakolojik tedavi basamakları kullanılmaktadır [16, 52].

Piridoksin (B₆ vitamini)

Piridoksin, H₁ reseptörlerini inhibe eden suda çözünen vitamindir. Vestibüler sistem üzerinde de dolaylı yoldan etki göstermektedir. Muskarinik reseptörleri bir miktar inhibe ederek kusma merkezinin uyarılmasını azaltmaktadır. GBK tedavisinde günde 3 veya 4 kez 10-25 mg arasında oral yoldan kullanımı önerilmektedir ve günlük maksimum dozu 200 mg'dır. Ayrıca, 600 mg zencefil ile birlikte günde 2 kereye kadar 37,5 mg piridoksin kullanılabilir. Günde >500 mg kronik piridoksin doz

alışmalarında duyuşsal nöropati görölmüştür [12]. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, piridoksinin plasebo ile karşılaştırıldığında gebeliğin erken dönemlerinde görölen orta veya şiddetli GBK semptomlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [53]. Bununla birlikte, doksilamin ile birlikte kullanıldığında bulantı kusmada daha etkili olduğu bulunmuştur [12].

Çizelge 2.6. GBK tedavisinin farmakolojik basamakları. Eğer düzelme olmazsa bir sonraki adıma geçilir [16,52]

Doksilamin-Piridoksin 10 mg/10mg kombinasyonunu (Diclectin®, geciktirilmiş salımlı) günde 4 tablete kadar verin (2 tane gece yatmadan, 1 adet sabah, 1 adet öğleden sonra). Semptomların şiddetine göre programı ve dozu ayarlayın*.	
Dimenhidrinatı her 4-6 saatte bir 50-100 mg po veya pr, 200 mg/gün'e kadar ekleyin (4 tablet Diclectin® kullanırken sık sık kusma yaşıyorsa, Diclectin® almadan 30-45 dakika öncesinde alın); veya veya her 4-6 saatte bir 12,5-25 mg prometazin po veya pr.	
Dehidrasyon yok	Dehidrasyon var
Aşağıdakilerden birisini ekle (Alfabetik sıralandırılmıştır) - Klorpromazin 10-25 mg her 4-6 sa po/i.m. veya 50-100 mg her 6-8 sa pr - Metoklopramid 5-10 mg her 8 sa i.m./po - Ondansetron 4-8 mg her 6-8 sa po - Proklorperazin 5-10 mg her 6-8 sa im/po - Prometazin 12,5-25 mg her 4-6 sa im, po veya pr	Rehidrasyon tedavisine başla - İ.v. sıvı replasmanı (yerel protokole göre)* - Multivitamin iv suplementasyonu - Dimenhidrinat 50 mg (50 mL salin, 20 dakikadan fazla) her 4-6 sa i.v.
NOT - Bu algoritmayı kullanmak, GBK'nın diğer nedenlerinin elendiğini varsayar. Herhangi bir adımda, belirtildiğinde TPN'yi değerlendir. - İstedığınız zaman aşağıdakilerden herhangi birini veya hepsini ekleyebilirsiniz: - Piridoksin 25-50 mg her 8 sa po* - Zencefil kökü tozu, kapsülü veya özütü^δ 1000 mg/gün'e kadar - Akupresür veya p6 noktası akupunktur *Çalışma, günlük 8 tablete kadar olan dozun majör malformasyon veya diğer yan etkiler için riski arttırmadığını göstermiştir. Diclectin® ve diğer h1 blokerlerinin olası yan etkilerini gözlemleyin. [*]Hiçbir çalışma NVP için çeşitli sıvı replasmanlarını karşılaştırmamıştır. ^{**}b6'nın 200 mg/gün'e kadar güvenliği doğrulandı. ^δ Zencefil ürünleri standartlaştırılmamıştır. ^{''} Oral defekt riskini arttırabileceği için gebeliğin ilk 10 haftasında steroidler önerilmemektedir.	Aşağıdakilerden birisini ekle (Alfabetik sıralandırılmıştır) - Klorpromazin 50-100 mg her 4-6 sa i.v. - Metoklopramid 5-10 mg her 8 sa iv - Proklorperazin 5-10 mg her 6-8 sa i.v. - Prometazin 12,5-25 mg her 4-6 sa i.v.
	Aşağıdakilerden 1 tanesini ekle - Metilprednisolon 15-20 mg her 8 sa i.v. veya 1 mg / sa 24 saate kadar sürekli " - Ondansetron her 12 saatte bir 15 dakika boyunca 8 mg iv

Doksilamin-piridoksin kombinasyonu

Piridoksin amino asitlerin, lipidlerin ve karbonhidratların metabolizması için gerekli bir koenzim olan suda çözünen bir vitamindir [16]. Doksilamin, H1 reseptörlerini bloke eden bir antihistaminiktir. Aynı zamanda antikolinerjik ve antimuskarinik aktivite de göstermektedir [34]. Doğrudan histaminin H1 reseptöründeki etkisini inhibe ederek, dolaylı olarak ise vestibüler sistemi etkileyerek CTZ'nin uyarılmasını azaltır ve antiemetik etki gösterir. Yaşam tarzı ve diyet değişiklikleriyle yapılan farmakolojik olmayan tedavinin başarısız olduğu durumlarda birinci basamak tedavi olarak doksilamin-piridoksin kombinasyonu önerilmektedir. Piyasadaki geciktirilmiş salımlı ilaç formülasyonları 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin hidroklorür içermektedir [14]. GBK tedavisinde önerilen kullanımında standart doz günde 4 tablettir ve yatmadan önce 2 tablet, sabah 1 ve öğleden sonra 1 tablet olarak alınması önerilir [16]. Başlangıç dozu, GBK'nin en az görüldüğü zaman olan gece yatmadan önce alınan 2 tablettir. Semptomlar yeterince kontrol altına alınamazsa, doz sabah bir tablet eklenerek artırılabilir. Semptomlar hala yeterince kontrol altına alınamazsa, öğleden sonra bir tablet daha eklenebilir [14]. Doksilaminin antikolinerjik özellikleri nedeniyle en sık görülen yan etkisi ($\geq$ %5) uyku halidir. Diğer yan etkileri arasında vertigo, ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar retansiyonu ve hipersensitivite vardır [5].

Antihistaminikler

Antihistaminikler, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer, vestibüler sistem üzerine etki ederek kusma merkezinin uyarılmasını inhibe ederler bu şekilde bulantı ve kusmayı azaltırlar. Dünya genelinde uzun yıllardır dimenhidrinat, meklizin ve prometazin GBK tedavisinde kullanılan antihistaminiklerdendir [3]. Kohort ve vaka-kontrol çalışmaları derlenerek yapılan bir meta analiz çalışmasında antihistaminikler güvenlik açısından değerlendirilmiş ve teratogenetik risk artışına neden olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, spontan düşükler, ölü doğum veya erken doğum risklerinde bir artış saptanmamıştır [54].

Antihistaminiklerden biri olan prometazin, aynı zamanda zayıf etkili dopamin antagonisti olarak da etki etmektedir. Prometazin semptomları hafifletmede oldukça

etkili olmasına rağmen sedasyon ve distoni gibi bazı maternal yan etkilere sahiptir [1].

Dopamin ve seratonin antagonistleri

Metoklopramid, droperidol, proklorperazin ve klorperazin HG'yi tedavi etmek için kullanılan dopamin antagonistleri grubundaki antiemetiklerdir [55]. Metoklopramid, merkezi sinir sistemindeki CTZ'deki D2 reseptörlerini ve daha yüksek dozlarda 5-HT₃ reseptörlerini antagonize ederek bulantı ve kusma semptomlarını azaltmaktadır [17].

Ondansetron, HG'yi tedavi etmek için kullanılan en sık reçete edilen serotonin antagonistidir ve kullanımı hızla artmaktadır. İncebağırsakta, vagus sinirinde ve CTZ'de serotonin HT-3 reseptörlerini antagonize ederek etkisini gösterir [1]. Avrupa'da ondansetron genellikle 3. basamak tedavide bir seçenek olarak kabul edilir. Yapılan son çalışmaların (>76 000 maruziyet) meta analizi ve incelemesi sonucunda, ondansetronun herhangi bir MKM riskinin artışıyla ilişkili olmadığı ancak yarık damak ve hipospadias gibi genitoüriner malformasyonlar için sürekli takip edilmesi gerektiği bildirildi [56]. 2012 tarihli bir çalışma, ondansetron kullanan annelerden doğan bebeklerde yarık damak oranında artış olduğunu bildirmektedir [10].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, kemoterapi kaynaklı mide bulantısı ve kusmanın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Motherisk tarafından yayınlanan bir çalışmada gebelikteki kullanımları, oral yarık damak/dudak insidansında küçük ancak önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir [57, 58]. Kortikosteroidlerin kullanımı, diğer ilaçların etkisiz olduğu ve Motherisk GBK algoritmasına göre yalnızca 10 haftalık gebelikten sonraki tedavi rejimlerinde yer almaktadır [16].

Sıvı ve nütrisyon tedavisi

Antiemetik tedaviye rağmen oral sıvıları tolere edemeyen ve/veya klinik dehidratasyon belirtileri gösteren HG hastalarına fetal intrauterin gelişme geriliği,

maternal dehidratasyonu ve yetersiz beslenmeyi önlemek için i.v. sıvı replasman tedavisi, enteral beslenme veya parantral beslenme uygulanması önerilmektedir [2, 17]. Toplam parantral nütrisyon (TPN) genellikle glikoz veya lipid emülsiyonlarından oluşan, kullanılabilir nitrojen, elektrolitler, eser elementler, su ve yağda çözünen vitaminler içeren protein olmayan bir kalori kaynağıdır [33]. TPN, herhangi bir gıda alımına toleransı olmayan yaşamı tehdit eden HG vakalarında, yeterli maternal beslenmeyi ve devam eden fetal büyümeyi sağlamak için kullanılmaktadır [16]. Yağ asidi metabolizmasından kaynaklanan ve fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabilen ketozisi önlemektedir [33]. TPN ile ilişkili yüksek risk nedeniyle (tromboz, metabolik bozukluklar ve enfeksiyöz komplikasyonlar) diğer tedavi yöntemleri başarısız olduğunda son çare olarak kullanılmalıdır [16]. Şiddetli hiponatremi (<120 mmol/L) ve hipokalemi, santral pontin miyelinolizis ve kardiyak aritmi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için yavaşça düzeltilmelidir [3]. Yeniden beslenme sendromu ve Wernicke ensefalopatisi riskini azaltmak için TPN tedavisi başlandığında tiamin de verilmelidir [59].

2.10. Doksilamin-Piridoksin Tarihçesi

Bu kombinasyon ilk olarak 1956 yılında ABD'de Bendectin® adıyla piyasaya sürülmüştür. Başlangıçta Bendectin®, 10 mg doksilamin süksinat, 10 mg piridoksin ve 10 mg disiklomin HCl'nin geciktirilmiş salınımlı bir kombinasyonu olarak formüle edilmiştir. Ancak 1976'da doksilamin, piridoksin HCl ve disiklomin üzerine yapılan çok yönlü bir çalışma, disiklominin bağımsız bir antiemetik etkiye sahip olmadığını göstermesi nedeniyle Bendectin®, 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin HCl içerecek şekilde yeniden formüle edilmiştir. Kanada'da Diclectin®, İngiltere ve Avustralya'da Debendox®, Almanya ve İsviçre'de Lenotan®, Avrupa ve Afrika'nın diğer ülkelerinde de farklı ticari isimler altında GBK için tercih edilen bir ilaç olarak yer bulmuştur [34]. 1956-1983 yılları arasında dünya çapında 33 milyondan fazla kadın tarafından yaygın olarak reçete edilmiş ve kullanıldığı bildirilmektedir. 1970'lerde, talidomid gibi Bendectin®'in de konjenital defektlere neden olduğunu iddia eden bir dizi dava açılmıştır. 1983' yılında Bendectin®, teratojenik etkiler hakkındaki davalar ve iddialar nedeniyle, hukuki süreç maliyet artışı nedeniyle üretici Merrell Dow Pharmaceuticals tarafından gönüllü olarak Amerikan pazarından çekilmiştir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, Bendectin®'in

piyasadan çekilmesini "kadınlara sebepsiz yere ilaç verilmemesinin tarihteki en kötü örneği" olarak tanımlamıştır [4, 14]. Bendectin® Amerikan pazarından çekildikten sonra kadınların şiddetli GBK tanısıyla hastaneye yatış oranları 2 katından daha fazla artış göstermiştir [4, 60]. Devam eden yıllarda Teratojenite riskini tespit edebilmek için yapılan epidemiyolojik çalışmalar (kohort, vaka-kontrol ve meta analizler) sonucunda malformasyon risklerinde artış olmadığı kararı verilerek Nisan 2013'te FDA tarafından GBK tedavisi için gebelik kategorisini A olarak belirlenen kombinasyon, Diclegis® ismiyle yeniden piyasada yer bulmuştur [5].

2.11. Teratojenik Riskler Üzerine Çalışmalar

GBK ve HG için farmakolojik tedavi uygulamalarındaki en önemli faktör, teratojenite oluşma riskidir. Fetal organogenez dönemi (gebeliğin 4.-10.haftası) ile GBK meydana geldiği başlangıç ve zirve dönemi birbiriyle denk gelmektedir [14]. Bu tedaviler genellikle embriyogenez devam ederken ilk trimester sırasında başlatılmaktadır.

Bendectin®'in Amerikan pazarından çekilmesinden bu yana FDA, 1983 ve 1999 yıllarında ilacın güvenliği veya etkinliği eksikliği nedeniyle piyasadan çekilmediğini iki kez belirtmiştir [14]. Bendectin®'in potansiyel teratojenitesini aydınlatabilmek için 1988 ve 1994 yıllarında, yapılan tüm kontrollü çalışmalar birleştirilerek bu ilaca ilk trimesterde maruziyet ile doğum defektleri arasındaki ilişki, iki ayrı meta-analiz çalışması tarafından araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda bu ilaç kombinasyonunun fetal güvenliği doğrulanmıştır. 1988'deki ilk meta-analiz, 12 kohort ve 5 vaka-kontrol çalışmasından elde edilen verilerle yapılmıştır. Çalışma tipi olarak olasılık oranları değerlendirildiğinde; kohort çalışmaları için özet olasılık oranı (OR: 0,95; %95 GA: 0,62-1,45) ve vaka-kontrol çalışmaları için (OR: 1,27; %95 GA: 0,83-1,94) bulunmuştur. Yapılan bu meta analiz, genel özet olasılık olarak (OR: 1,01; %95 GA: 0,66–1,55) oranını vererek ilaca maruziyet ve malformasyonlar arasında bir ilişki bulamamıştır [6]. İkinci meta-analiz, 1993'e kadar bildirilen tüm kohort ve vaka-kontrol çalışmalarından gelen veriler birleştirilerek yürütülmüştür. Kardiyak defektler, santral sinir sistemi malformasyonları, uzuv kısalığı defektleri, pilor stenoz, nöral tüp defektleri, ağız yarıkları ve genital sistem malformasyonları için ayrı analizler yapılmıştır. Herhangi bir doğumda ilk trimesterde Bendectin®'e maruz

kalmayla ilişkili oluşabilecek tüm malformasyonların birleştirilmiş riski (OR: 0,95; %95 GA: 0,88–1,04) olarak tahmin edilmiştir. Uzun kısıklı defektleri için birleştirilmiş risk (OR: 1,12; %95 GA: 0,83-1,48), pilor stenoz için ise (OR: 1,04; %95 GA: 0,85-1,29) bulunmuştur [7].

2003'te yapılan bir çalışmada, 1970-1990 arasındaki yıllık doğum defektlerinin prevalans verilerini, ABD Hastalık Kontrol Merkezi'nin ülke çapındaki Doğum Kusuru İzleme Programı'ndan spesifik doğum kusurları için inceleyerek değerlendirmiştir. ABD'de Bendectin®'nin piyasadan çekilmesiyle eş zamanlı olarak, genel ve spesifik doğum defektlerinin görülme sıklığında bir azalma olmadığı için, Bendectin® kullanımı ve doğum defektleri arasında bir ilişki olmadığı düşünüldüğü raporlanmıştır [60].

2019 yılında yapılan bir kohort çalışmasında, 1. trimesterde antiemetiklere maruz kalmanın neden olduğu MKM riskini ölçmeyi amaçlamışlardır. 1998–2015 yılları arasında Quebec Gebelik Kohortu kullanılarak çalışma popülasyonuna tekil gebeliği olanlar ve canlı doğum yapanlar dahil edilmiştir. Feto-toksik ilaç kullanımı, kromozomal anomali ve çoğul gebeliği olanlar dışlanmıştır. 1. trimesterde doksilamin-piridoksin maruziyeti, MKM riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (aOR: 1,07; %95 GA: 1,03-1,11; 3945 maruz kalan vaka). Özellikle spina bifida (aOR: 1,87; %95 GA: 1,11–3,14; 23 maruz kalan vaka), sinir sistemi defektleri (aOR: 1,25; %95 GA: 1,06–1,47; 225 maruz kalan vaka) ve kas-iskelet sistemi defektleri (aOR: 1,08; %95 GA: 1,02–1,14; 1735 maruz kalan vaka)'nin artışı ile doksilamin-piridoksin maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [8].

1997–2004 yılları arasında Ulusal Doğum Defektleri Önleme Çalışması'dan elde edilen verileri kullanarak çok merkezli, popülasyona dayalı bir vaka-kontrol çalışmasında gebelerin %67,1'inde 1. trimesterde GBK görülmüştür; bunların %15,4'ü GBK için en az bir ilaç kullanmıştır. 1. trimesterde doksilamin-piridoksin maruziyetinin nöral tüp defektleri riskini arttırdığı (aOR: 1,84; %95 GA: 0,71–4,78) bildirilmiştir [10].

1982 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 1. trimesterde doksilamin-piridoksin kullanımı ile 16 tane MKM arasındaki ilişki araştırılmıştır. Pilon stenozu

(OR: 4,33; %95 GA: 1,75-10,75), defektli kalp kapakçıkları (OR: 2,99; %95 GA: 1,02-8,74), spina bifida (OR: 2,99; %95 GA: 0,67-13,40), yarık dudak ve damak (OR: 2,21; %95 GA: 0,50-9,64) ve uzuv kısalığı (OR: 4,19; %95 GA: 0,48-36,3) risklerinin artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Doksilaminin antikolinergik etkisinden dolayı, vagus veya parasempatik ganglionlar tarafından abdominal iç organların hatalı innervasyonuna neden olarak bu malformasyonların etiyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir [9].

1984 yılında yapılan bir kohort çalışmasında, ilk trimesterde Bendectin® kullanımı ile infantil hipertrofik pilor stenozu arasındaki risk oranını (RR: 2,5; %95 GA: 1,2-5,2) olarak tahmin etmişlerdir. Anneler Bendectin® için yazılan reçete sayısına göre ayrıldığında; gebeliklerinde sadece bir reçete yazılan kadınlarda rölatif risk (RR: 1,2; %95 GA: 0,4-4,4) olarak, ≥5 reçete yazılanlarda ise rölatif risk (RR: 7,6; %95 GA: 4,9-11,6) olarak bulunmuştur [61].

2021 yılında yapılan 20 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde, doksilamin-piridoksin kullanımı ile MSS defektleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (OR: 1,25; %95 GA: 1,08–1,44). Ancak bu çalışmada; konjenital defektli bebek doğuran annelerin ilacı daha az kullanma olasılığı (spesifite farkı %5) olduğundan ilaca maruziyetin yanlış sınıflandırması, ilaç kullanan annelerin daha sık tıbbi takip alması nedeniyle MSS defektlerinin daha iyi tanı almasından dolayı (sensitivite farkı %12) sonuçların yanlış sınıflandırması meydana gelmiştir. Bu faktörler düzeltildiğinde, MSS defektleri için (OR: 1,13; %95 GA: 0,99-1,29) olarak yenilenmiştir [11].

Yine diğer bir çalışmada, GBK'nin ve Diclectin® ile tedavisinin çocuk nöro-gelişimi üzerindeki etkilerini belirlemek için anne-çocuk çiftleri üzerinde gözlemsel kohort çalışması yürütülmüştür. Çalışma grubu GBK'si olan ve Diclectin® kullanan, GBK'si olan ve Diclectin® kullanmayan ve GBK görülmeyen annelerden doğan çocuklardan oluşmaktadır. Gebelik sırasında ve doğumdan 6-9 ay sonra annelerle yapılan telefon görüşmeleri ile gebelik, doğum ve erken çocuk gelişimi hakkında bilgiler sağlanmıştır. 3-7 yaş arasındaki çocuklara kapsamlı bir psikolojik test seti uygulanarak bu ilaç kombinasyonunun fetal beyin gelişimini olumsuz yönde etkilemediği ve GBK'yi tedavi etmek için güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir [62].

2.12. Danışmanlık

GBK ve HG yönetiminde etkili danışmanlık hizmetleri hem maternal hem de fetal sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Danışmanlık süreci, hastalığın doğası, tedavi seçenekleri, olası komplikasyonlar ve ilaç güvenliği konularında kapsamlı bilgilendirmeyi içermelidir.

2.12.1. Birincil sağlık hizmeti düzeyinde danışmanlık

Birincil sağlık hizmeti sağlayıcıları, GBK semptomları olan gebelerin ilk değerlendirmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu düzeyde sağlanan danışmanlık hizmetleri aşağıdaki bileşenleri içermelidir.

Erken tanı ve değerlendirme

Gebelerin GBK semptomlarının şiddetini objektif olarak değerlendirmek için PUQE skorlama sisteminin uygulanması ve semptomların hafif (≤ 6), orta (7-12) veya şiddetli (≥ 13) olarak sınıflandırılması gerekmektedir [3, 28]. Bu değerlendirme, uygun tedavi modalitesinin seçilmesi ve sevk kararının verilmesi açısından esastır.

Risk faktörlerinin belirlenmesi

Danışmanlık sürecinde HG gelişimi için risk faktörleri sistematik olarak sorgulanmalıdır. Çoğul gebelik, nulliparite, dişi fetüs, yeme bozuklukları, hipertiroidizm, aşırı düşük veya yüksek beden kitle indeksi, genetik yatkınlık (anne veya kız kardeşte GBK öyküsü) gibi faktörlerin varlığı değerlendirilmelidir [1, 17, 35].

Tedavi başlanmazsa gelişebilecek komplikasyonların açıklanması

Danışmanlık kapsamında, tedavi almayan veya yetersiz tedavi alan gebelerde gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonlar aşağıda belirtildiği gibi detaylı olarak açıklanmalıdır.

Maternal komplikasyonlar

Dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri, ruhsal değişiklikler, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, hipokloremik alkaloz, hiponatremi, hipokalemi, Wernicke ensefalopatisi, amilaz/lipaz/karaciğer enzimlerinde yükselme gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir [1, 18]. Özellikle şiddetli hipokalemi durumunda ventriküler fibrilasyon, Torsade de Pointes, kardiyak arrest, yeniden beslenme sendromu ve solunum sıkıntısı gibi yaşamı tehdit edici komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir [19].

Fetal komplikasyonlar

İntrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. HG tüm gebelik boyunca sürebilir ve fetüsü etkileyebilir [1, 3, 20]. Uzun vadeli nöro-gelişimsel etkiler arasında otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği, öğrenme gecikmeleri, duyuşal bütünleme bozuklukları ve sosyal kaygı yer almaktadır [21, 22, 23]. Ayrıca HG'li annelerden doğan çocuklarda %20 daha düşük insülin duyarlılığı rapor edilmiştir [21].

Sosyoekonomik sonuçlar

Artmış sağlık hizmeti kullanımı, daha sık hastaneye yatış, doktor kontrolü ve acil servis başvuruları gözlenmektedir [17, 24]. Ekonomik yük açısından ABD'de 2012 yılında 185 milyon dolar, İngiltere'de 53,3 milyon dolar maliyet oluşturduğu bildirilmektedir [24].

2.12.2. Uzmanlık düzeyinde danışmanlık

Obstetrik uzmanlar tarafından sağlanan danışmanlık hizmetleri, karmaşık vakaların yönetimi ve ileri düzey tedavi modalitelerinin uygulanması açısından kritiktir. Bu düzeyde danışmanlık aşağıda belirtilen unsurları kapsamalıdır.

Farmakolojik tedavi seçeneklerinin detaylı açıklanması

Doksilamin-piridoksin kombinasyonunun etki mekanizması, dozaj şeması, olası yan etkiler ve teratojenik risk profilinin detaylı olarak açıklanması gerekmektedir. İkinci ve üçüncü basamak tedavi seçenekleri olan antihistaminikler, dopamin ve serotonin antagonistleri, kortikosteroidlerin endikasyonları ve risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır [3, 16].

Teratojenik risk değerlendirmesi

Doksilamin-piridoksin kombinasyonunun teratojenik risk profili hakkında güncel bilimsel literatür ışığında detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Son meta-analiz çalışmasında merkezi sinir sistemi defektleri ile anlamlı ilişki bulunmasına rağmen, metodolojik sınırlılıklar göz önünde bulundurulduğunda risk-yarar değerlendirmesinin bireysel olarak yapılması gerektiği vurgulanmalıdır [11].

Hastaneye yatış endikasyonları

Refrakter semptomlar, başarısız ayaktan tedavi, şiddetli dehidratasyon veya elektrolit bozukluğu durumunda hastaneye yatış endikasyonlarının net olarak açıklanmasının gerekli olduğu yapılan çalışmalardan çıkarılabilmektedir [35].

2.12.3. Eczacı danışmanlığı

Birincil basamak sağlık hizmeti arasında eczacılar yer almaktadır. Eczacılar, halkın doğrudan ulaşabileceği randevusuz çalışan yapıları nedeniyle halk tarafından da ilk tercih edilen önemli bir konumdadır. Gebelik ve gebelikte ilaç kullanımı gibi önemli konularda da eczacı davranış ve tutumu ve bu tutum çerçevesinde sundukları danışmanlığın yönü önemli bir parametre olarak ortaya çıkabilecek durumdadır.

Lakin mevcut literatürde eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu kullanımı konusundaki bilgi düzeyleri, tutumları ve danışmanlık uygulamalarının değerlendirildiği bir bilgi bulunmamaktadır. **Eczacı danışmanlığının kapsamında** doğru dozaj ve kullanım şeklinin açıklanması, olası yan etkilerin ve etkileşimlerin bildirilmesi, teratojenik risk değerlendirmesi, tedavi

uyumunun artırılması için stratejilerin geliştirilmesi gibi konuları yer almakta olup eczacılar, gebe kadınların ilaç tedavisi sürecinde kritik rol oynamakta ve danışmanlık hizmetlerinin kalitesi hasta uyumunu ve tedavi sonuçlarını doğrudan etkilemektedir.

2.13. Hasta Eğitimi ve Sağlık Hizmeti Verenlerle Etkileşim

Gebelikte bulantı kusma ve hiperemesis gravidarum yönetiminde hasta eğitimi, tedavi uyumunun artırılması ve optimal sonuçların elde edilmesi açısından vazgeçilmez bir bileşendir. Eğitim programları, hastalığın doğası, tedavi seçenekleri, yaşam tarzı modifikasyonları ve komplikasyonların önlenmesi konularında kapsamlı bilgilendirmeyi içermelidir. **Prekonsepsiyonel eğitim olarak, folik asit ve multivitamin kullanımının**, gebe kalmadan en az bir ay önce folik asit içeren multivitaminin günlük olarak alınması, sadece nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalilerin riskini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda gebelikte mide bulantısı ve kusmanın sıklığının ve şiddetinin azalmasıyla da ilişkilendirildiği [52], bilinmekte olup, anne eğitimini bir parçası haline de getirilebilir.

Yine son bilimsel veriler ışığında teratojenik risk değerlendirmesi yapılmalı, FDA A kategorisi olmasına rağmen son meta-analiz bulgularının da dikkate alınarak dengeli bir yaklaşım benimsenmelidir [11]. Bu bilgi ve yaklaşımlar anne adaylarının, gebelerin konuyu anlamasında sorunlara yol açabilir, konunun değerlendirilmesinde anne adaylarının ve gebelerin eczacılar ve diğer 1. ve 2. basamak sağlık danışmanlarından alacağı danışmanlık hizmeti ve yönlendirmeler oldukça önemli hale gelmektedir.

HG ve GBK yönetiminde multidisipliner yaklaşım, optimal hasta sonuçlarının elde edilmesi için vazgeçilmez bir gerekliliktir. Sağlık ekibinin koordineli çalışması hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

2.13.1. Birincil sağlık hizmeti düzeyinde rol ve sorumluluklar

Aile hekimleri ve ebeler, erken tanı, risk değerlendirmesi, PUQE skorlaması uygulaması, farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin uygulanması ve zamanında sevk kararının verilmesi konularında kritik rol oynamaktadırlar. Gereksiz gecikmelerin önlenmesi için HG'li kadınların zamanında sevk edilmesinin sağlanması birincil sağlık hizmeti sağlayıcılarının temel sorumluluğu olarak tanımlanmaktadır [35].

2.13.2. İkinci ve        basamak sağlık hizmeti

Karmaşık vakaların yönetimi, farmakolojik tedavi protokollerinin uygulanması, hastaneye yatış kararının verilmesi ve maternal-fetal takip konularında kadın doğum uzmanlarının liderlik rolü üstlendiği bildirilmektedir [35].

2.13.3. Eczacıların sağlık ekibindeki rolü

Eczacılar **farmasötik bakım**, ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi, dozaj optimizasyonu, yan etki takibi ve hasta uyumunun artırılması konularında uzman katkı sağlanması gerekmektedir. **Hasta danışmanlığı**, teratojenik risk konusunda güncel ve kanıta dayalı bilgilendirme yapılması, eczacıların bu konudaki bilgi düzeylerinin bir parçasıdır. Fakat bilimsel literatürde, doksilamin süksinat tedavisi ve eczacıların bu konudaki rolü konusunda önemli bir çalışma gözlemlenmemiştir.

Bu çalışmanın ikinci kısmında eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bu değerlendirme sonuçları, eczacıların sağlık ekibindeki rollerinin güçlendirilmesi için kritik veri sağlayacaktır.

2.14. Türkiye'de Mevcut Durum, Bilgi Eksiklikleri ve Araştırma Gereklilikleri

Türkiye'de HG ve GBK konusundaki mevcut bilgi birikimine bakıldığında, önemli eksikliklerin ve araştırma gereksinimlerinin olduğu görülmektedir. Bu durum hem hasta sonuçlarının optimizasyonu hem de sağlık hizmeti kalitesinin artırılması açısından acil müdahale gerektiren bir konudur.

2.14.1. Epidemiyolojik veri eksiklikleri

Türkiye'de GBK ve HG'nin gerçek prevalansı konusunda güncel ve kapsamlı veriler sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda Timur ve diğerlerinin yaptığı hastane temelli çalışmada gebelerin %60,6'sında bulantı kusma saptanırken [41], Kıraatlı ve diğerlerinin Ankara'da yaptığı çalışmada bu oran %75,1 olarak bildirilmiştir [42]. İzmir'de yapılan bir araştırmada ise %71,1 oranında GBK görülmüştür [43]. Bu veriler arasındaki farklılıklar, standart tanı kriterlerinin kullanılmaması, farklı popülasyonlar ve metodolojik heterojenite ile açıklanabilir.

Ulusal düzeyde standardizasyon ihtiyacı: Türkiye genelinde standart tanı kriterlerinin kullanıldığı, PUQE skorlaması gibi objektif değerlendirme araçlarının uygulandığı, popülasyon temelli prevalans çalışmalarının yapılması kritik bir gereksinimdir. Dünya genelinde bildirilen %0,3-3,6 prevalans oranları [17] ile Türkiye verilerinin karşılaştırılabilmesi için metodolojik standardizasyon şarttır.

2.14.2. Tedavi sonuçları ve ilaç güvenliği konusundaki bilgi boşluğu

Türkiye'de doksilamin-piridoksin kombinasyonunun (Prilam Dr®, Prifemyn Dr®) kullanım şekli, etkinliği ve güvenliği konusunda prospektif, kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu durum, optimal tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve teratojenik risk değerlendirmesinin yapılması açısından önemli bir engel oluşturmaktadır.

Gerçek dünya verilerinin eksikliği, hastaların fiilen nasıl tedavi edildiği, hangi dozaj şemalarının uygulandığı, tedavi uyumunun nasıl olduğu ve gebelik sonuçlarının ne şekilde etkilendiği konusunda sistematik veriler sınırlıdır. Dünya genelinde, HG tanısı alan kadınlarda doksilamin-piridoksin kullanım şekli ve miktarı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi konusunda, kritik bilgi boşluğu bulunmaktadır.

Teratojenik risk değerlendirmesi: Uluslararası literatürde doksilamin-piridoksin kombinasyonunun teratojenik risk profili konusunda çelişkili bulgular bulunmaktadır [8-11]. Türk popülasyonunda bu riski değerlendiren kapsamlı çalışmaların yokluğu, klinisyenlerin kanıta dayalı kararlar vermesini güçleştirmektedir.

2.14.3. Sağlık personeli bilgi ve tutum düzeylerindeki eksiklikler

1. Eczacı bilgi düzeyi ve danışmanlık kalitesi: Eczacılar, gebe kadınların ilaç tedavisi sürecinde kritik rol oynadıkları halde, Türkiye'de eczacıların gebelikte doksilamin-piridoksin kullanımı konusundaki bilgi düzeyleri, tutumları ve danışmanlık uygulamaları sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

2. Multidisipliner yaklaşım eksiklikleri: Türkiye'de HG yönetiminde multidisipliner yaklaşımın ne ölçüde uygulandığı, ekip koordinasyonunun nasıl sağlandığı ve hangi protokollerin kullanıldığı konusunda sistematik değerlendirmeler bulunmamaktadır.

2.14.4. Sağlık Sistemi Düzeyindeki Zorluklar

1. Standart protokol eksikliği: Türkiye'de GBK ve HG yönetimi için ulusal düzeyde kabul görmüş, kanıta dayalı klinik protokoller bulunmamaktadır. Bu durum, hastalar arasında bakım kalitesinde farklılıklara ve optimal olmayan sonuçlara yol açabilmektedir.

2. Sağlık hizmeti maliyetleri: GBK ve HG'nin Türkiye sağlık sistemine getirdiği ekonomik yük sistematik olarak hesaplanmamıştır. Hastaneye yatış süreleri, acil servis başvuruları, doktor kontrolü sıklığı gibi sağlık hizmeti kullanım göstergelerinin analizi, kaynak planlaması ve maliyet-etkinlik değerlendirmeleri için kritik önem taşımaktadır.

2.14.5. Araştırma öncelikleri ve gelecek perspektifler

Türkiye'de özellikle HG'nin uzun vadeli maternal ve fetal sonuçlarını değerlendiren, geniş örneklemli, kohort çalışmalarının yapılması eksik bilginin ortadan kaldırılması ve çocuk ve aile gelişiminin desteklenmesi için öncelikli olarak ortaya çıkmaktadır. Doksilamin-piridoksin kombinasyonunun etkinlik, teratojenik etki analizi, Türkiye sağlık sistemi perspektifinden değerlendirilmesinde açık bulunmakta bu yönde çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Yapılacak bir kohort çalışması birincil sağlık hizmeti düzeyinde GBK ve HG risk değerlendirmesi, PUQE skorlaması ve tedavi protokollerini içeren klinik karar destek

sistemlerinin geliştirilmesine destek sağlayabilecektir. Birinci ve ikinci basamak sağlık hizmeti sunan doktor ve eczacılar için de bilgi miktar ve kalitesinde artış sağlanabilecektir.

HG vakalarının sistematik olarak izlenebilmesi, tedavi sonuçlarının değerlendirilebilmesi ve araştırma verilerinin toplanabilmesi için standart elektronik sağlık kayıt sistemlerinin geliştirilmesi sağlanabilecektir.

Yine sağlık hizmeti veren birincil ve ikincil basamakta yer alanların bilgi ve tutum düzeyleri, özellikle, eczacıların bilgi düzeylerindeki eksiklikleri ortaya koyarak, hedefli eğitim programlarının geliştirilmesi için temel veri sağlayabilecek çalışmalar arasında sayılabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, Türkiye’de konuya ilişkin mevcut bilgi eksikliklerinin giderilmesine yönelik önemli katkılar sağlamayı amaçlamaktadır. Çalışma kapsamında, **HG** tanısı almış kadınlarda **doksilamin-piridoksin** kombinasyonunun kullanım şekli ve dozları ile **gebelik sonuçları** arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu değerlendirme, **optimal tedavi protokollerinin oluşturulmasına yönelik bilimsel veri sağlamak** açısından kritik öneme sahiptir.

Ayrıca, eczacıların HG ve GBK yönetimine ilişkin **bilgi, tutum ve uygulama düzeylerinin belirlenmesi**, bu alanda **hedefe yönelik eğitim programlarının geliştirilmesi** ve **eczacılık danışmanlık hizmetlerinin kalitesinin artırılması** için temel oluşturacaktır.

Elde edilecek bulguların, Türkiye’de GBK ve HG yönetiminde **kanıta dayalı klinik uygulamaların geliştirilmesi**, **sağlık personeline yönelik eğitim içeriklerinin oluşturulması** ve **ulusal klinik rehberlerin hazırlanması** süreçlerine bilimsel katkı sunması hedeflenmektedir.

3.1. Çalışma Tasarımı

Araştırmamız 2 kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım, hastane popülasyonunun retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Veriler, Ankara ilinde bulunan Ankara Etlik Şehir Hastanesi (EŞH)’nin kadın doğum poliklinikleri ve kliniklerinden 28 Eylül 2022 - 1 Mart 2025 tarihleri arasında HG tedavisi için kabul edilen kadınların ve bu annelerden doğan bebeklerin tıbbi kayıtlarından toplanmıştır. Veri toplama Keydata sistemi üzerinden 24 Şubat 2025 - 4 Mayıs 2025 tarihleri arasında gerçekleşmiştir. İkinci kısım ise Ankara ilinde bulunan serbest eczane eczacıları ile bilgisayar ortamında yapılan anket çalışmasından alınan verilere dayanmaktadır.

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Örneklem Büyüklüğü

Çalışma popülasyonu, 2022-2025 yılları arasında EŞH’ye kabul edilerek doğumunu EŞH’de gerçekleştiren, Keydata sisteminde dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak hiperemesis gravidarum tanısıyla tespiti yapılan ve aşağıda belirtilen

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-10 tanı kodlarını karşılayan tüm kadınlardan oluşmaktadır:

- Gebelik için: Z33, Z34 ve Z35
- Hiperemesis gravidarum için: O21.0, O21.1, O21.2 ve O21.9
- Tekil doğum tanısı için: O80 ve O82

Dışlama Kriterleri (ICD-10 Kodları)

1. Çoğul Gebelik: O30

2. Kronik Hastalıklar:

- E10-E14: Diabetes mellitus
- I10-15: Hipertansif hastalıklar
- O24: Gebelikte diabetes mellitus
- E00-E07: Tiroid bozuklukları
- F10-F19: Alkol ve madde kullanım bozuklukları

3. Fetal Anomaliler:

- O35: Fetal anomali için maternal bakım
- Q00-Q99: Konjenital malformasyonlar

EŞH’de yukarıda belirtilen kriterlere uyan, doksilamin-piridoksin kombinasyonunu kullanan gebelerden doğan bebeklerde konjenital anomali tespiti için Çizelge 3.1.’de belirtilen ICD-10 kodları araştırılmıştır.

Çizelge 3.1. İlaç kullanımı olanlarda izlenmesi gereken konjenital anomaliler ve ICD-10 kodları

<i>Anomali Kategorisi</i>	<i>Spesifik Anomaliler</i>	<i>ICD-10 Kodları</i>	<i>İzleme Gerekçesi</i>
Merkezi Sinir Sistemi	- Anensefali - Ensefalosel - Spina bifida - Hidrosefali	- Q00 - Q01 - Q05 - Q03	- Antihistaminik komponentin nöral gelişime teorik etkisi - Tarihsel olarak ilaç teratojenite çalışmalarında standart incelenen parametre
Kardiyovasküler Sistem	- Ventriküler septal defekt - Atriyal septal defekt - Fallot tetralojisi - Büyük damar anomalileri	- Q21.0 - Q21.1 - Q21.3 - Q25-Q26	- Tarihsel olarak antihistaminikler için incelenen parametre - Kardiyak gelişim üzerine potansiyel etkiler - Yüksek prevalans nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi gerekir
Orofasiyal Defektler	- Yarık damak - Yarık dudak - Yarık damak ile yarık dudak	- Q35 - Q36 - Q37	- İlaç teratojenite çalışmalarında standart incelenen parametre - Yüz gelişimi organogenez döneminde tamamlanır (ilacın en sık kullanıldığı dönem)
Gastrointestinal Sistem	- Özofagus atrezisi - Duodenal atrezi - Anüs imperforatus - Hirschsprung hastalığı	- Q39.0-Q39.1 - Q41.0 - Q42.3 - Q43.1	- İlacın gastroistestinal sistem üzerindeki antikolinergik etkileri - Gastroistestinal sistem gelişimi organogenez döneminde kritiktir
Ürogenital Sistem	- Renal agenezi - Polikistik böbrek - Hipospadias - Kriptorşidizm	- Q60.0-Q60.2 - Q61.1-Q61.3 - Q54 - Q53	- Antihistaminik etkinin hormonal etkileşim potansiyeli - Üriner retansiyon gibi antikolinergik etkilerin teorik uzantısı
İskelet Sistemi	- Redüksiyon defektleri - Polidaktili - Sindaktili - Kalça çıkığı	- Q71-Q73 - Q69 - Q70 - Q65	- Uzun gelişimi erken gebelikte tamamlanır - Genel teratojenite izleminde standart parametre

EŞH’de yukarıda belirtilen kriterlere uyan, doksilamin-piridoksin kombinasyonunu kullanmayan gebelerden doğan bebeklerde ise Çizelge 3.2.’ de belirtilen ICD-10 kodları araştırılmıştır.

Çizelge 3.2. İlaç kullanımı olmayanlarda gebelik sonuçları ve izlenmesi gereken ICD-10 kodları

<i>Gebelik Sonucu</i>	<i>Alt Kategoriler</i>	<i>ICD-10 Kodları</i>	<i>İzleme Gerekçesi</i>
Prematürite	- Aşırı preterm doğum (<28 hafta) - Orta-ileri preterm doğum (28-32 hafta) - İlimli preterm doğum (32-36 hafta)	- P07.2 - P07.3 - O60	- Tedavi edilmeyen hiperemesis gravidarum preterm doğum riskini artırabilir - İlaç tedavisinin bu riski azaltıp azaltmadığı değerlendirilmelidir
Doğum Ağırlığı	- Aşırı düşük doğum ağırlığı (<1000 g) - Çok düşük doğum ağırlığı (1000-1499 g) - Düşük doğum ağırlığı (1500-2499 g)	- P07.0 - P07.1 - P07.1	- Tedavi edilmeyen hiperemesis ile ilişkili maternal malnütrisyon düşük doğum ağırlığına yol açabilir - İlaç tedavisinin bu parametrede iyileşme sağlayıp sağlamadığı
Büyüme Kısıtlılığı	- Simetrik İntrauterin gelişme geriliği - Asimetrik İntrauterin gelişme geriliği	- P05.0- P05.1 - P05.2 - O36.5	- Hiperemesis gravidarumun tedavi edilmemesi fetal büyümeyi etkileyebilir - İlaç tedavisinin uygun fetal büyümeyi destekleyip desteklemediği
Fetal/Perinatal Ölüm	- İntrauterin ölüm - Ölü doğum - Erken neonatal ölüm	- P95 - O36.4 - P07.0	- Şiddetli tedavi edilmemiş hiperemesis gravidarum fetal/neonatal sonuçları olumsuz etkileyebilir - İlaç tedavisinin bu olumsuz sonuçları azaltıp azaltmadığı

3.3. Veri Toplama Methodu

Çalışmanın birinci kısmında hastalar, Keydata isimli entegre Hastane Bilgi Yönetim Sistemi uygulaması kullanılarak belirlendi. Veri taramaları Keydata sisteminde, İstatistik modülünde (sürüm v5.6.0.2749), “tarihten itibaren” (28.09.2022) ve “tarihe kadar” (01.03.2025) taraması yapılarak ve ICD-10 kodları O21.1, O21.0, O21.2 ve

O21.9 kullanılarak EŞH'de doğum yapan gebelerin teşhisi gerçekleştirildi. Doğan bebeklerde veri taramaları yine Keydata sistemi üzerinden “tarihten itibaren” (28.09.2022) ve “tarihe kadar” (04.05.2025) Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2.’de belirtilen ICD-10 kodları kullanılarak yapıldı. Çalışmanın ikinci kısmında ise “Google Forms” uygulaması kullanılarak serbest eczane eczacılarına ulaşıldı.

3.4. Çalışma Ortamı

Çalışmamızın ilk kısmı, 2024 yılı istatistik verilerine göre yılda yaklaşık 23 000 doğumun gerçekleştiği EŞH Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde yürütülmüştür. EŞH Türkiye Cumhuriyeti'ndeki yaklaşık 4000 yatak kapasite sahip en büyük hastane olup Ankara ilinde yer almaktadır. Çalışmamızın ikinci kısmı ise, Ankara ilinde bulunan serbest eczane eczacılarını kapsamaktadır.

3.5. Çalışmanın Amacı

Tez çalışması kapsamında yapılan ilk kısımdaki bu analiz, hiperemesis gravidarum tanısı alan kadınlarda doksilamin-piridoksin kullanım şekli ve miktarı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemektedir. Doğrudan hasta tıbbi çizelgelerinden elde edilen kesin verileri kullanarak, bu çalışma, bu ilacın farklı kullanım modellerinin hamilelik sonuçlarını etkileyip etkilemediğini, özellikle uygulama zamanlamasına, doza ve eşzamanlı ilaçlara dikkat ederek araştırmaktadır.

Eczacılarla yapılan ankete dayalı araştırmanın ikinci kısmı, eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu (Prilam Dr[®], Prifemyn Dr[®]) kullanımı konusundaki bilgi düzeyleri, tutumları ve danışmanlık uygulamalarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bulguların, eczacıların bu ilaç kombinasyonunun teratojenik riskleri hakkındaki bilgi düzeylerinin değişkenlik gösterip göstermediğini ve bu durumun gebelere yönelik danışmanlık hizmetlerini etkileyip etkilemediğini ortaya koymaktadır. Çalışma ayrıca, eczacıların gebelikte ilaç kullanımı konusunda daha fazla eğitime ihtiyaç duyulup duyulmadığını ortaya koymayı da amaçlamaktadır.

3.6. Veri Kategorizasyonu

Doksilamin-piridoksin kullanım şekillerine göre hastalar dört ayrı gruba ayrılmıştır:

Grup 1: Kullanım Yok

- Hiperemesis gravidarum O21.0, O21.1, O21.2, O21.9 tanısı almış ama doksilamin-piridoksin kullanımı olmayan gebeler.

Grup 2: Düşük Kullanım

- "1/1X1" gibi desenlere sahip hastalar (bir kutu, günde bir kez bir tablet)
- Tedavi süresi boyunca ≤ 30 tablete eşdeğer toplam alım miktarı

Grup 3: Orta Düzeyde Kullanım

- "1/1X2", "1/2X1" gibi paternleri olan hastalar (bir kutu, birden fazla günlük doz)
- Tedavi süresi boyunca 31-60 tablete eşdeğer toplam alım

Grup 4: Yüksek Kullanım

- "2/2X1", "3/3X1", "1/4X1" veya daha yüksek desenlere sahip hastalar
- Tedavi süresi boyunca > 60 tablete eşdeğer toplam alım miktarı

3.7. İstatistiksel Analiz

- Her grup için tanımlayıcı istatistikler
- Sürekli değişkenler için ANOVA testi (gebelik yaşı, doğum ağırlığı vb.)
- Kategorik değişkenler için ki-kare testleri (malformasyon oranları, doğum yöntemi)
- İlaç kullanımı ve sonuçlar arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon katsayıları
- Eşzamanlı ilaçları ve diğer faktörleri kontrol etmek için çoklu regresyon istatistiksel karşılaştırma yöntemleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grup Demografisi ve Özellikleri

Çizelge 4.1. Doksilamin-piridoksin kullanım grubuna göre maternal özellikler

Özellik	Kullanım Yok (n=43)	Düşük Kullanım (n=84)	Orta Düzeyde Kullanım (n=108)	Yüksek Kullanım (n=27)	p-değeri
Yaş (yıl)	28,2 ± 4,7	27,6 ± 5,1	28,3 ± 4,9	27,9 ± 5,3	0,74
Yükseklik (cm)	161,3 ± 5,7	162,1 ± 6,2	161,7 ± 5,9	162,4 ± 6,0	0,83
Ağırlık (kg)	76,2 ± 13,5	75,8 ± 14,1	76,7 ± 13,7	77,3 ± 15,2	0,91
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	29,3 ± 5,1	28,9 ± 5,3	29,4 ± 5,0	29,6 ± 5,5	0,87
Nullipar (%)	32,6	35,7	33,3	29,6	0,92
Önceki sezaryen (%)	41,9	38,1	40,7	44,4	0,89

Dört kullanım grubu arasında maternal özelliklerde önemli bir fark yoktur, hasta grubu popülasyonları homojenitesini göstermektedir.

4.2. İlaç Zamanlaması ve Kullanım Şekilleri

Çizelge 4.2. Gebeliğe göre ilaç zamanlaması. *İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Zamanlama Parametresi	Kullanım Yok (n=43)	Düşük Kullanım (n=84)	Orta Düzeyde Kullanım (n=108)	Yüksek Kullanım (n=27)	p-değeri
Hamilelik teşhisinden reçeteye kadar geçen haftalar	6,3 ± 2,8	5,8 ± 3,1	5,5 ± 2,7	5,1 ± 2,5	0,03*
İlk trimester reçetesi (%)	65,1	72,6	77,8	81,5	0,04*
İkinci trimester reçetesi (%)	34,9	27,4	22,2	18,5	0,04*

Daha yüksek kullanım gruplarındaki hastalar, hamileliğin erken dönemlerinde reçete alma eğiliminde olduğu görülmüştür ve tedaviyi daha uzun süre sürdürmüşlerdir.

Çizelge 4.2.'deki önemli bulgular için, belirli grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak farklar Çizelge 4.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. "Çizelge 4.2." deki önemli bulgular için, belirli grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak farklar

Zamanlama Parametresi	Anlamlı Grup Karşılaştırmaları (p<0,05)
Hamilelik teşhisinden reçeteye kadar geçen haftalar	Kullanım Yok'a karşı Orta Kullanım (p=0,04), Kullanım Yok'a karşı Yüksek Kullanım (p=0,02)
İlk trimester reçetesi (%)	Kullanım Yok'a karşı Orta Kullanım (p=0,03), Kullanım Yok'a karşı Yüksek Kullanım (p=0,01)
İkinci trimester reçetesi (%)	Kullanım Yok'a karşı Orta Kullanım (p=0,03), Kullanım Yok'a karşı Yüksek Kullanım (p=0,01)

Veriler, daha yüksek kullanım gruplarındaki (Orta ve Yüksek) kadınların, Kullanım Yok grubuna kıyasla tanıdan sonra önemli ölçüde daha erken reçete aldığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, daha yüksek kullanım gruplarındaki kadınların, Kullanım Yok grubuna kıyasla ilk trimesterde reçetelerini alma olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

4.3. Gruplara Göre Gebelik Sonuçları

Çizelge 4.4. Doksilamin-piridoksin kullanımı ile gebelik ve doğum sonuçları.
*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Sonuç	Kullanım Yok (n=43)	Düşük Kullanım (n=84)	Orta Düzeyde Kullanım (n=108)	Yüksek Kullanım (n=27)	p- değeri
Doğumda gebelik yaşı (hafta)	38,2 ± 1,7	38,6 ± 1,5	39,1 ± 1,3	38,7 ± 1,6	0,02*
Doğum ağırlığı (g)	3076 ± 423	3153 ± 411	3228 ± 395	3162 ± 428	0,04*
Doğum boyu (cm)	49,1 ± 2,2	49,7 ± 2,0	50,3 ± 1,9	49,9 ± 2,1	0,03*
APGAR puanı (1 dk)	8,3 ± 0,9	8,5 ± 0,8	8,7 ± 0,7	8,5 ± 0,8	0,09
APGAR puanı (5 dk)	9,1 ± 0,7	9,2 ± 0,6	9,3 ± 0,5	9,2 ± 0,6	0,31
Erken doğum <37 hafta (%)	11,6	8,3	5,6	7,4	0,04*
Düşük doğum ağırlığı <2500 g (%)	14,0	10,7	7,4	11,1	0,03*
Malformasyon mevcut (%)	7,0	6,0	5,6	7,4	0,89
Sezaryen doğum (%)	46,5	45,2	44,4	48,1	0,91

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum uzunluğu ve erken doğum ve düşük doğum ağırlığı oranlarında önemli farklılıklar gözlenmiştir ve orta derecede kullanım grubu en olumlu sonuçları göstermektedir. Bununla birlikte, gruplar arasında

malformasyon oranları veya sezaryen doğum oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çizelge 4.4.'teki anlamlı bulgular için, post-hoc analiz (Bonferroni-düzeltilmesi), anlamlı farklılıklarla birlikte aşağıdaki spesifik grup karşılaştırmalarını ortaya koymaktadır.

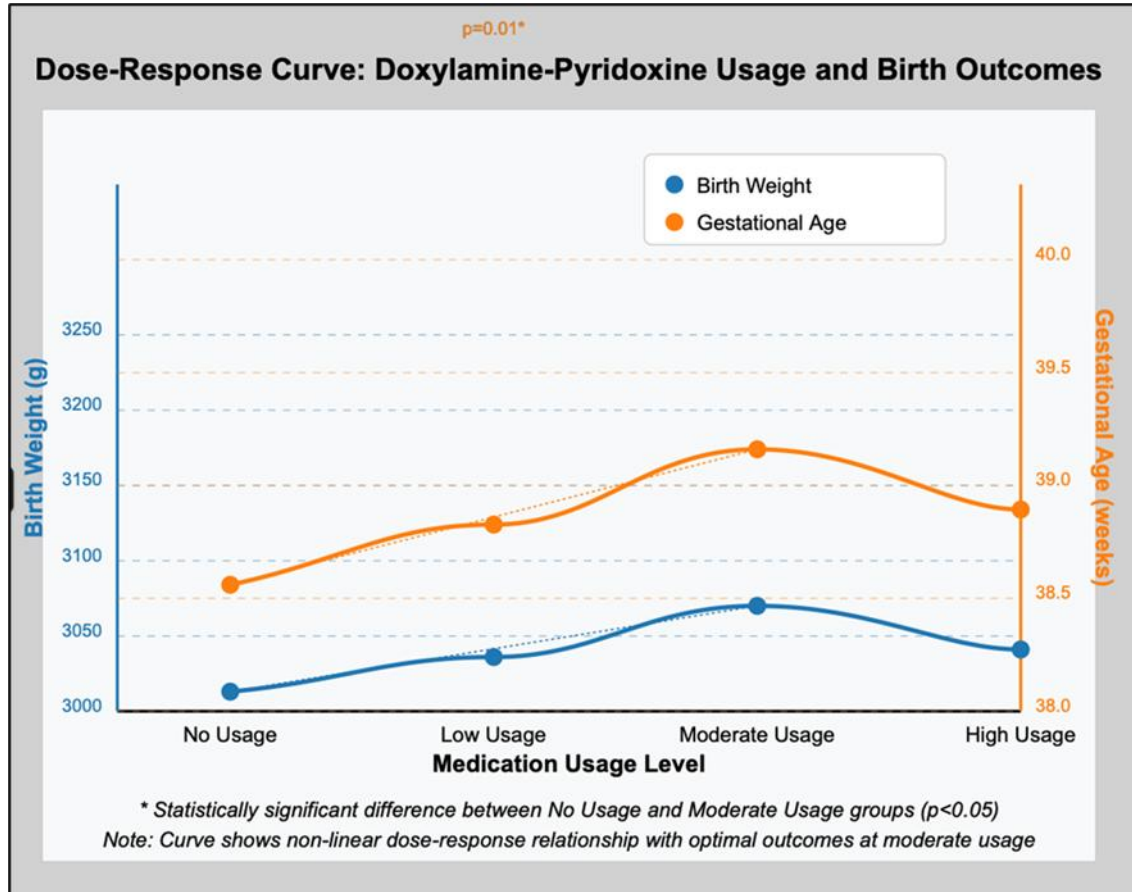
Çizelge 4.5. “Çizelge 4.4.” bulguları için spesifik grupların karşılaştırılması

Sonuç	Anlamlı Grup Karşılaştırmaları (p<0.05)
Doğumda gebelik yaşı	Kullanım Yok'a karşı Orta Kullanım (p=0,01), Düşük Kullanım'a karşı Orta Kullanım (p=0,04)
Doğum ağırlığı	Kullanım Yok'a karşı Orta Kullanım (p=0,01), Kullanım Yok'a karşı Düşük Kullanım (p=0,04)
Doğum uzunluğu	Kullanım Yok ve Orta Kullanım (p=0,02)
Erken doğum <37 hafta	Kullanım Yok ve Orta Kullanım (p = 0,03)
Düşük doğum ağırlığı <2500 g	Kullanım Yok ve Orta Kullanım (p=0,02)

En tutarlı karşılaştırmalar arası istatistiksel fark, yukarıda listelenen tüm sonuçlarda önemli farklılıkların bulunduğu Kullanım Yok ve Orta Kullanım grupları arasındaki karşılaştırmada ortaya çıkmaktadır. Orta Kullanım grubu, Kullanım Yok grubuna kıyasla sürekli olarak daha iyi sonuçlar göstermektedir. Diğer grup karşılaştırmaları arasındaki farklar (örneğin, Yüksek Kullanım ve Orta Kullanım, Yüksek Kullanım ve Kullanım Yok) çoğu sonuç için istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlenmiştir.

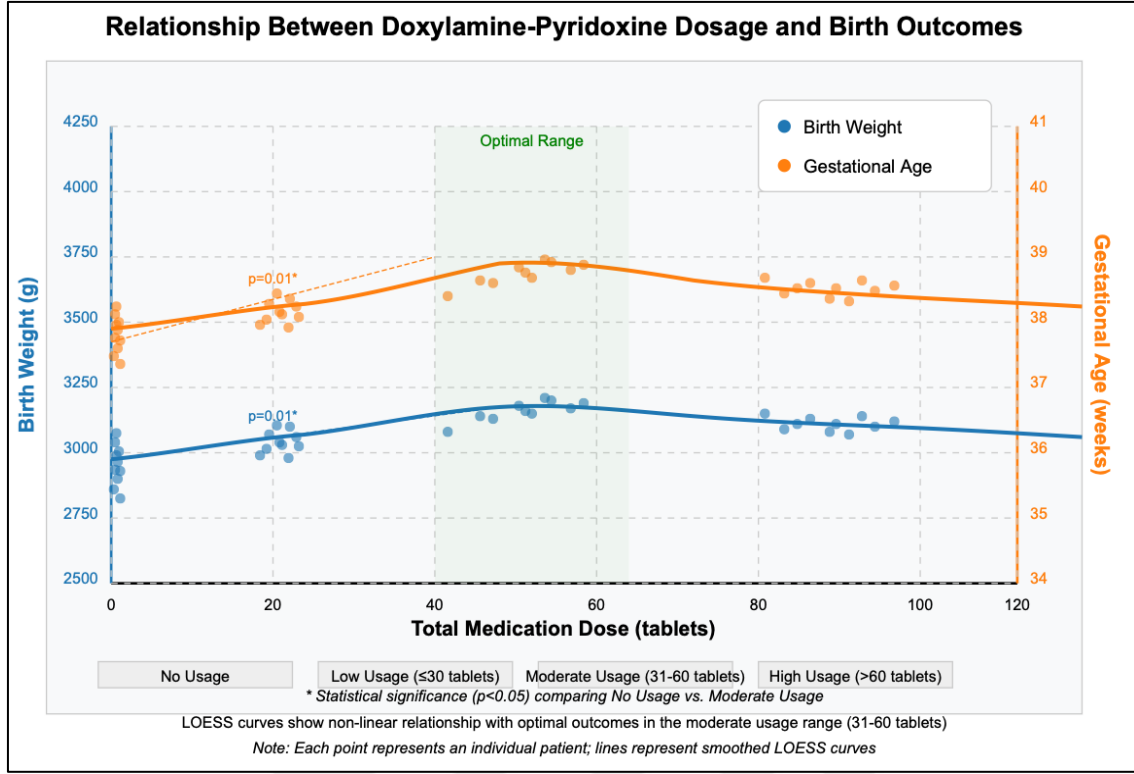
En tutarlı ve anlamlı farklılıklar, Kullanım Yok ve Orta Kullanım grupları arasında gözlenirken, Orta Kullanım grubu tüm önemli parametrelerde daha iyi sonuçlar gösterdiği saptanmıştır.

İlginc bir şekilde, Yüksek Kullanım grubu çoğu sonuç için Kullanım Yok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermediği görülmektedir. Bu görselleştirmede görülebilen ters U şeklindeki doz-yanıt eğrisini oluşturduğu saptanmıştır.



Şekil 4.1. Doksilamin-piridoksin miktarı ve doğum ağırlığı ve doğum haftası ilişkisi

Doz-yanıt eğrisi görselleştirmesi, doksilamin-piridoksin kullanımı ile önemli gebelik sonuçları arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi açıkça göstermektedir. Hem doğum ağırlığı hem de gebelik yaşı, orta derecede kullanımla ilişkili en iyi sonuçlarla birlikte ters U şeklinde bir model göstermektedir.



Şekil 4.2. Doksilamin-piridoksin kullanılan tablet sayısı aralığı ve doğum sonuçları ilişkisi

Görselleştirmeden önemli gözlemler:

1. **Doğum Ağırlığı:** Kullanım Yok'tan (3076 g) Düşük Kullanıma (3153 g) ve Orta Kullanıma (3228 g) yükselir, ardından Yüksek Kullanım (3162 g) ile biraz azalır. Hiç Kullanım Yok ve Orta Kullanım (152 g) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$).
2. **Gebelik Yaşı:** Benzer bir model gösterir, Kullanım Yok'tan (38,2 hafta) Düşük Kullanıma (38,6 hafta) ve Orta Kullanıma (39,1 hafta) yükselir, ardından Yüksek Kullanım (38,7 hafta) ile azalır. Yine Hiç Kullanım ile Orta Kullanım (0,9 hafta) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$).

4.4. Korelasyon Analizi

Çizelge 4.6. Doksilamin-piridoksin kullanımı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki.

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Sonuç	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri
Doğumda gebelik yaşı	0,23	0,01*
Doğum ağırlığı	0,21	0,02*
Doğum uzunluğu	0,19	0,03*
APGAR puanı (1 dk)	0,13	0,08
APGAR puanı (5 dk)	0,09	0,22
Erken doğum oluşumu	-0,18	0,02*
Düşük doğum ağırlığı oluşumu	-0,17	0,02*
Malformasyon oluşumu	-0,03	0,67
Sezaryen doğum olayı	0,02	0,78

İlaç kullanımı ile gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum süresi arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır. İlaç kullanımı ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında negatif korelasyonlar gözlenmiştir.

4.5. Eş Zamanlı İlaç Analizi

Çizelge 4.7. En yaygın eşzamanlı ilaçlar ve etkileri. † Doksilamin-piridoksin kullanımı için ayarlanmıştır

Eşzamanlı Tedavisi	İlaç	Frekans (%)	Doğum Ağırlığına Etkisi (g)†	Gebelik Yaşına Etkisi (hafta)†
Prizin®		18,7	+12 ($p=0,71$)	+0,2 ($p=0,53$)
Augmentin® 875 mg		16,0	-28 ($p=0,42$)	-0,3 ($p=0,31$)
Piyeloseptil® 100 mg		14,5	-15 ($p=0,63$)	-0,1 ($p=0,74$)
Sulcid® 750 mg		11,2	-22 ($p=0,51$)	-0,2 ($p=0,48$)
Metpamid®		8,7	+5 ($p=0,89$)	+0,1 ($p=0,81$)
Levotiron®		7,6	-31 ($p=0,39$)	-0,3 ($p=0,33$)
Cezol®		5,8	-18 ($p=0,62$)	-0,1 ($p=0,75$)
Oksapar®		4,3	+8 ($p=0,84$)	+0,1 ($p=0,79$)

Yaygın eşzamanlı ilaçların hiçbiri, doksilamin-piridoksin kullanımını kontrol ederken doğum sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

4.6. Çoklu Regresyon Analizi

Çizelge 4.8. Doğum ağırlığı için çoklu regresyon analizi. *İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Değişken	Katsayı	Standart Hata	p-değeri
Doksilamin-piridoksin kullanımı olmaması			
- Düşük kullanım	+77	36	0,03*
- Orta düzeyde kullanım	+152	44	0,001*
- Yüksek kullanım	+86	51	0,09
Anne yaşı	-8	5	0,11
Anne VKİ'si	+12	4	0,003*
Gebelik yaşı	+183	17	<0,001*
Eşlik	+42	21	0,04*
Eşzamanlı antibiyotikler	-26	38	0,49
Eşzamanlı antiemetik	+14	41	0,73
Eşzamanlı tiroid ilaçları	-33	45	0,46

Potansiyel karışıklıkları kontrol eden çoklu regresyon modelinde, orta derecede doksilamin-piridoksin kullanımı, artan doğum ağırlığı ile önemli ölçüde ilişkili kalmıştır ve kullanımsız kullanıma kıyasla tahmini +152 g etkisi vardır.

Çizelge 4.9. Gebelik haftası için çoklu regresyon analizi. *İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Değişken	Katsayı	Standart Hata	p-değeri
Doksilamin-piridoksin kullanımı olmaması			
- Düşük kullanım	+0,4	0,2	0,04*
- Orta düzeyde kullanım	+0,9	0,3	0,003*
- Yüksek kullanım	+0,5	0,3	0,09
Anne yaşı	-0,04	0,03	0,18
Anne VKİ'si	-0,02	0,02	0,31
Eşlik	+0,2	0,1	0,05*
Erken doğum	-1,2	0,4	0,003*
Eşzamanlı antibiyotikler	-0,3	0,2	0,13
Eşzamanlı antiemetik	+0,1	0,2	0,62
Eşzamanlı tiroid ilaçları	-0,2	0,3	0,51

Doğum ağırlığına benzer şekilde, orta derecede doksilamin-piridoksin kullanımı, doğumda artan gebelik yaşı ile önemli ölçüde ilişkiliydi ve kullanım olmamasına kıyasla tahmini +0,9 haftalık bir etki oluşturmaktadır.

4.7. Eczacılarla Yapılan Ankete Dayalı Araştırma Bulguları

4.7.1. Demografik bulgular

Çizelge 4.10. Katılımcıların demografik özellikleri

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	20-30	27	24,3
	31-40	18	16,2
	41-50	42	37,8
	51+	24	21,6
Cinsiyet	Kadın	86	76,1
	Erkek	27	23,9
Eğitim Düzeyi	Lisans	90	79,6
	Yüksek Lisans	20	17,7
	Doktora	2	1,8
	Uzman Eczacı	1	0,9
Deneyim Süresi	1-5 yıl	27	23,9
	6-10 yıl	12	10,6
	11-15 yıl	8	7,1
	16-20 yıl	16	14,2
	>20 yıl	50	44,2
Eczane Lokasyonu	Semt eczanesi	50	44,6
	ASM/Sağlık Ocağı çevresi	36	32,1
	Hastane çevresi	17	15,2
	Diğer	9	8,1

Katılımcıların yaş ortalaması 41,14 [min=22, maksimum (maks)=65] olup, çoğunluğunu 41-50 yaş aralığındaki eczacılar oluşturmaktadır (%37,8). Katılımcıların çoğunluğu kadın eczacılardan (%76,1) oluşmakta ve büyük çoğunluğu lisans mezunudur (%79,6). Mesleki deneyim açısından katılımcıların %44,2'si 20 yıldan fazla deneyime sahiptir. Eczanelerin çoğunluğu semt eczanesi (%44,6) veya aile sağlığı merkezi/sağlık ocağı çevresinde (%32,1) bulunmaktadır.

4.7.2. Eczacıların bilgi düzeyi ve bilgi kaynakları

Çizelge 4.11. Doksilamin+piridoksin kombinasyonu hakkında bilgi düzeyi

Bilgi Alanı	Biliyorum	Bilmiyorum
Teratojenik risk kategorisi	69 (%59,5)	47 (%40,5)
Yan etkiler ve ilaç etkileşimleri	58 (%51,3)	55 (%48,7)
Gebelerde kullanım süresi	65 (%57,0)	49 (%43,0)

Çizelge 4.12. Bilgi kaynakları ve eğitim durumu

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilgi Kaynakları	İlaç veri tabanları	85	75,2
	İlaç prospektüsü	82	72,6
	Bilimsel makale	55	48,7
	Hekime danışma	50	44,2
	Ders notları	27	23,9
	Kitap	17	15,0
Güvenlilik verileri kaynakları	Eczane uygulamaları (Rx Media Pharma vb.)	75	66,4
	İlaç prospektüsleri	67	59,3
	İlaç veri tabanları	29	25,7
	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu verileri	24	21,2
Lisans sonrası eğitim	Hayır	102	89,5
	Evet	12	10,5
Eğitim yeterliliği değerlendirilmesi	Hayır	57	50,0
	Kısmen yeterli	48	42,1
	Evet	9	7,9

Eczacıların yaklaşık %60'ı doksilamin+piridoksin kombinasyonunun teratojenik risk kategorisini bildiğini, %51,3'ü yan etkileri ve ilaç etkileşimlerini bildiğini, %57'si ise gebelerde kullanım süresini bildiğini belirtmiştir.

Bilgi kaynağı olarak en çok kullanılan araçlar ilaç veri tabanları (%75,2) ve ilaç prospektüsleridir (%72,6). Güvenlilik verilerinin takibi için ise en çok Rx Media Pharma gibi eczane uygulamaları (%66,4) ve ilaç prospektüsleri (%59,3) kullanılmaktadır.

Önemli bir bulgumuz, eczacıların sadece %10,5'inin gebelikte ilaç kullanımına yönelik lisans sonrası eğitim almış olmasıdır. Katılımcıların %50'si bu konudaki eğitimleri yetersiz bulurken, yalnızca %7,9'u eğitimleri yeterli bulmaktadır.

4.7.3. Danışmanlık uygulamaları ve gebe hasta değerlendirmesi

Çizelge 4.13. Gebe hasta profili ve danışmanlık uygulamaları

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebe hasta oranı	%1-4	41	35,9
	%5-9	34	29,8
	%10-24	18	15,8
	<%1	16	14,0
	>%25	5	4,4
Anti-emetik bilgi talebi	Nadiren	54	47,4
	Hayır/Hiç	46	40,4
	Evet/Çok	14	12,3
Bilgi düzeyi-tedavi tercihi ilişkisi	Evet, etkiliyor	96	84,2
	Hayır, etkilemiyor	9	7,9
	Kararsızım	9	7,9
Bilgi ihtiyacı değerlendirmesi	Evet	101	88,6
	Hayır	11	9,6
	Kararsızım	2	1,8

Çizelge 4.14. Danışmanlık içeriği ve yaklaşımlar

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Danışmanlık talep konuları	Gebelikte ilaç güvenliği	74	65,5
	İlaçlara bağlı yan etkiler	61	54,0
	İlaç-gebelik ilişkisi	55	48,7
	Alternatif tedaviler	26	23,0
Bilgi iletim yöntemleri	Doğrudan konuşma	111	98,2
	Web sitesi/dijital platform	9	8,0
	Broşür/bilgilendirme materyali	7	6,2
	Bilimsel kaynaklar	4	3,5
Bulantı-kusma için öneriler	Hekime yönlendirme	91	80,5
	Doksilamin+piridoksin	49	43,4
	Yaşam tarzı değişikliği	40	35,4
	Diyet değişikliği	31	27,4
	Zencefil	28	24,8
	Metoklopramid	12	10,6

Eczanelere başvuran hastalar arasında gebelerin oranı ağırlıklı olarak %1-4 (%35,9) ve %5-9 (%29,8) aralığındadır. Eczacıların %47,4'ü nadiren, %40,4'ü ise hiç antiemetik ilaçların teratojenik riskleri hakkında bilgi talebiyle karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir.

Eczacıların büyük çoğunluğu (%84,2), gebelerin toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler konusundaki bilgi düzeyinin tedavi tercihlerini etkilediğini düşünmektedir. Ayrıca, %88,6'sı gebelerin bu konularda daha fazla bilgi edinme ihtiyacı olduğunu ifade etmiştir.

Gebelerden gelen danışmanlık taleplerinin en fazla gebelikte ilaç güvenliği (%65,5), ilaçlara bağlı yan etkiler (%54,0) ve ilaç-gebelik ilişkisi (%48,7) konularında olduğu görülmüştür. Eczacılar bilgi iletiminde neredeyse tamamıyla (%98,2) doğrudan konuşma yöntemini tercih etmektedir.

Gebelikte bulantı ve kusma şikayeti için eczacıların %80,5'i hekime yönlendirme yaparken, %43,4'ü doksilamin+piridoksin kombinasyonu önermekte, %35,4'ü yaşam tarzı değişikliği, %27,4'ü diyet değişikliği ve %24,8'i zencefil gibi alternatif yöntemler önermektedir.

4.7.4. Doksilamin+piridoksin kullanımına yönelik tutum ve uygulamalar

Çizelge 4.15. Doksilamin+piridoksin hakkında tutum ve uygulamalar

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Önerme durumu	Evet, öneriyorum	70	62,0
	Farmakolojik olmayan yöntem tercih	22	19,5
	Teratojenik düşünme	12	10,6
	Fayda sağlamadığı düşünme	7	6,2
Reçete karşılaşma sıklığı	Nadiren (ayda 1-2)	60	53,1
	Bazen (ayda 3-5)	31	27,4
	Sık (ayda 6-10)	12	10,6
	Hiç	9	8,0
	Çok sık (ayda >10)	1	0,9

Çizelge 4.15. (devam) Doksilamin+piridoksin hakkında tutum ve uygulamalar

Değişken	Kategoriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Danışmanlık zorlukları	İlacın güvenliği	52	46,0
	Tedavi süresi	34	30,1
	Doz ve kullanım	34	30,1
	Yan etkiler	27	23,9
Hekim iletişimi	Hayır	104	92,0
	Evet	9	8,0
Farmakovijilans bildirimi	Hayır	112	99,1
	Evet	2	0,9
Yan etki geri bildirimi	Hayır	101	89,4
	Evet, beklenen	10	8,8
	Evet, beklenmeyen	1	0,9

Eczacıların %62'si gebelere doksilamin+piridoksin kombinasyonunu önerdiğini belirtirken, %19,5'i farmakolojik olmayan yöntemleri tercih ettiğini, %10,6'sı ilacı teratojenik bulduğunu, %6,2'si ise fayda sağlamadığını düşündüğünü ifade etmiştir.

Katılımcıların %53,1'i ayda 1-2 kez, %27,4'ü ise ayda 3-5 kez doksilamin+piridoksin reçetesiyle karşılaştıklarını belirtmiştir.

Eczacıların danışmanlık verirken en çok zorlandıkları konular sırasıyla ilacın güvenliği (%46), tedavi süresi (%30,1) ve doz ve kullanım talimatları (%30,1) olarak belirtilmiştir.

Dikkat çekici bir bulgu, eczacıların yalnızca %8'inin doksilamin+piridoksin reçetesi yazan hekimle ilaç güvenliliği konusunda iletişime geçmiş olması ve sadece %0,9'unun farmakovijilans merkezine advers etki bildirimi yapmış olmasıdır. Katılımcıların %89,4'ü gebelerden ilaca bağlı yan etki geribildirimi almadıklarını belirtmiştir.

Eczacıların doksilamin+piridoksin kombinasyonunun gebelerde kullanımına yönelik endişe düzeyi ortalaması 5 üzerinden 2,6 olarak tespit edilmiştir.

4.7.5. Özgüven ve yeterlilik düzeyleri

Çizelge 4.16. Eczacıların özgüven ve yeterlilik düzeyleri (5 üzerinden)

Alan	Ortalama	Min	Maks
Gebelikte ilaç kullanımı bilgisi	3,24	1	5
Gebelikte ilaç danışmanlığı özgüveni	3,14	1	5
Risk iletişimi özgüveni	3,11	1	5
İlaç dışı yaklaşım bilgisi	3,04	1	5
Bilgi güncelleme sıklığı	2,99	1	5
Risk iletişimi bilgisi	2,98	1	5
İlaç dışı yaklaşım özgüveni	2,93	1	5
Doksilamin+piridoksin bilgisi	2,90	1	5
Doksilamin+piridoksin danışmanlığı	2,85	1	5
Risk iletişimi yeterliliği	2,87	1	5

Eczacılar en yüksek özgüven/yeterlilik puanını gebelikte genel ilaç kullanımı bilgisi konusunda (3,24/5) gösterirken, en düşük özgüveni doksilamin+piridoksin danışmanlığı konusunda (2,85/5) göstermişlerdir. Genel olarak, tüm alanlarda orta düzeyde bir özgüven gözlenmiştir.

4.7.6. Korelasyon analizleri

Çizelge 4.17. Bilgi düzeyi ve endişe ilişkisi

Teratojenik Risk Bilgisi	Ortalama Endişe Düzeyi	Kişi Sayısı
Biliyor	2,60	69
Bilmiyor	2,61	47

Teratojenik risk kategorisi bilgisine sahip olan ve olmayan eczacılar arasındaki endişe düzeyi farklılığının istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır.

Hesaplanan p-değeri (0,962), geleneksel anlamlılık seviyesi olan 0,05'ten büyük olduğundan, teratojenik risk bilgisine sahip olan ve olmayan eczacılar arasındaki

endişe düzeyi farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, eczacıların doksilamin-piridoksin kombinasyonunun teratojenik risk kategorisi hakkındaki bilgi düzeylerinin, ilaca yönelik endişe düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, teratojenik risk bilgisinin tek başına endişe düzeyini belirlemediğini, endişenin daha karmaşık faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.18. Deneyim süresi ve özgüven ilişkisi

Deneyim Süresi	Ortalama Özgüven (5 üzerinden)
1-5 yıl	2,88
6-10 yıl	2,75
11-15 yıl	3,13
16-20 yıl	2,94
>20 yıl	2,82

Farklı deneyim sürelerine sahip eczacılar arasındaki özgüven düzeyi farklılıklarının istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Hesaplanan F-değeri (0,281) ve p-değeri (0,889), geleneksel anlamlılık seviyesi olan 0,05'ten büyük olduğundan, farklı deneyim sürelerine sahip eczacılar arasındaki özgüven düzeyi farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu sonuç, mesleki deneyim süresinin, eczacıların doksilamin-piridoksin kombinasyonu konusundaki özgüven düzeyleri üzerinde önemli bir belirleyici olmadığını göstermektedir. En yüksek ortalama özgüven puanına sahip olan 11-15 yıl deneyimli grup ile en düşük ortalama özgüven puanına sahip 6-10 yıl deneyimli grup arasındaki fark (0,38 puan), istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bu durum, özgüven düzeyinin sadece deneyim süresine bağlı olmadığını, başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.19. Eğitim alma durumu ve özgüven ilişkisi

Eğitim Durumu	Ortalama Özgüven (5 üzerinden)
Eğitim almış	3,92
Eğitim almamış	3,16

Lisans sonrası eğitim alan ve almayan eczacılar arasındaki özgüven düzeyi farklılığının istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır.

Hesaplanan p-değeri (0,017), geleneksel anlamlılık seviyesi olan 0,05'ten küçük olduğundan, lisans sonrası eğitim alan ve almayan eczacılar arasındaki özgüven düzeyi farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu sonuç, gebelikte ilaç kullanımı konusunda lisans sonrası eğitim almanın, eczacıların özgüven düzeyleri üzerinde önemli ve olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Eğitim alan eczacıların ortalama özgüven puanı (3,92), eğitim almayan eczacıların ortalama puanından (3,16) 0,76 puan daha yüksektir. Bu fark, 5 puanlık bir ölçekte önemli bir fark olarak değerlendirilebilir ve lisans sonrası eğitimin gebelikte ilaç danışmanlığı konusunda eczacıların özgüvenini artırmadaki önemini vurgulamaktadır.

4.7.7. Teratojenik endişe ile ilaç önerme sıklığı arasındaki ilişki düzeyi

Teratojenik endişe (bağımsız değişken, XX) ile ilaç önerme sıklığı (bağımlı değişken, YY) arasındaki ilişkinin nasıl hesaplandığı adım adım açıklanmaktadır.

Regresyon modelinin kurulması

Basit lineer regresyon modeli:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \epsilon$$

- β_0 : Sabit terim (y kesişim)
- β_1 : Teratojenik endişenin ilaç önerme sıklığı üzerindeki etkisi
- ϵ : Hata terimi

Katsayıların hesaplanması

β_1 : Eğim katsayısı

$$\beta_1 = \frac{\text{Kovaryans}(X,Y)}{\text{Varyans}(X)} \quad (4.1)$$

Kovaryans:

$$\text{Cov}(X,Y) = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n-1} \quad (4.2)$$

Varyans:

$$\text{Var}(X) = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \quad (4.3)$$

Örnek Hesaplama:

- $\bar{x} = 3,2$
- $\bar{y} = 4,5$
- $\text{Cov}(X,Y) = -2,1$
- $\text{Var}(X) = 6,2$

$$\beta_1 = 6,2 - 2,1 = -0,34$$

β_0 : Sabit terim

$$\beta_0 = (\bar{y}) - \beta_1 \times (\bar{x}) = 4,5 - (-0,34 \times 3,2) = 4,5 + 1,09 = 5,59$$

İstatistiksel anlamlılık testi

Standart Hata (SH):

$$\text{SH}(\beta_1) = \sqrt{\frac{\text{Artık Kareler Toplamı (RSS)}}{(n-2) \times \text{Var}(X)}} \quad (4.4)$$

$$RSS = \sum (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (4.5)$$

$n=200$, $\text{Var}(X) = 6,2$, $RSS=180$

$$SH(\beta_1) = \sqrt{\frac{180}{(200-2) \times 6,2}} = \sqrt{\frac{180}{1227,6}} = 0,12$$

t-İstatistiği:

$$t = \beta_1 / SH(\beta_1) = -0,34 / 0,12 = -2,83$$

p-Değeri:

- Serbestlik derecesi (df) = $n-2 = 198$
- t-dağılım tablosu veya yazılım ile $t = -2,83$ için $p < 0,001$

Sonuçların bilimsel yorumu

$\beta_1 = -0,34$ ($p < 0,001$):

Teratojenik endişe düzeyindeki **her 1 birim artış**, ilaç önerme sıklığını **0,34 birim azaltığı saptanmıştır**.

Örneklendirmek gerekirse, endişe skoru 3'ten 4'e çıkan bir eczacı, ayda ortalama 0,34 kez daha az doksilamin + piridoksin kullanımını öneriyor/hastayı yönlendiriyor.

İstatistiksel anlamlılığı değerlendirildiğinde,

- $p < 0,001$, yani bu ilişkinin şans eseri ortaya çıkma olasılığı %0,1'den az.
- GA: $\beta_1 = -0,34 \pm 1,96 \times 0,12 = [-0,57, -0,11]$
- Aralık 0'ı içermediği için ilişki anlamlıdır.

Model uyumunun değerlendirilmesinde ise,

Belirtme katsayısı (R^2):

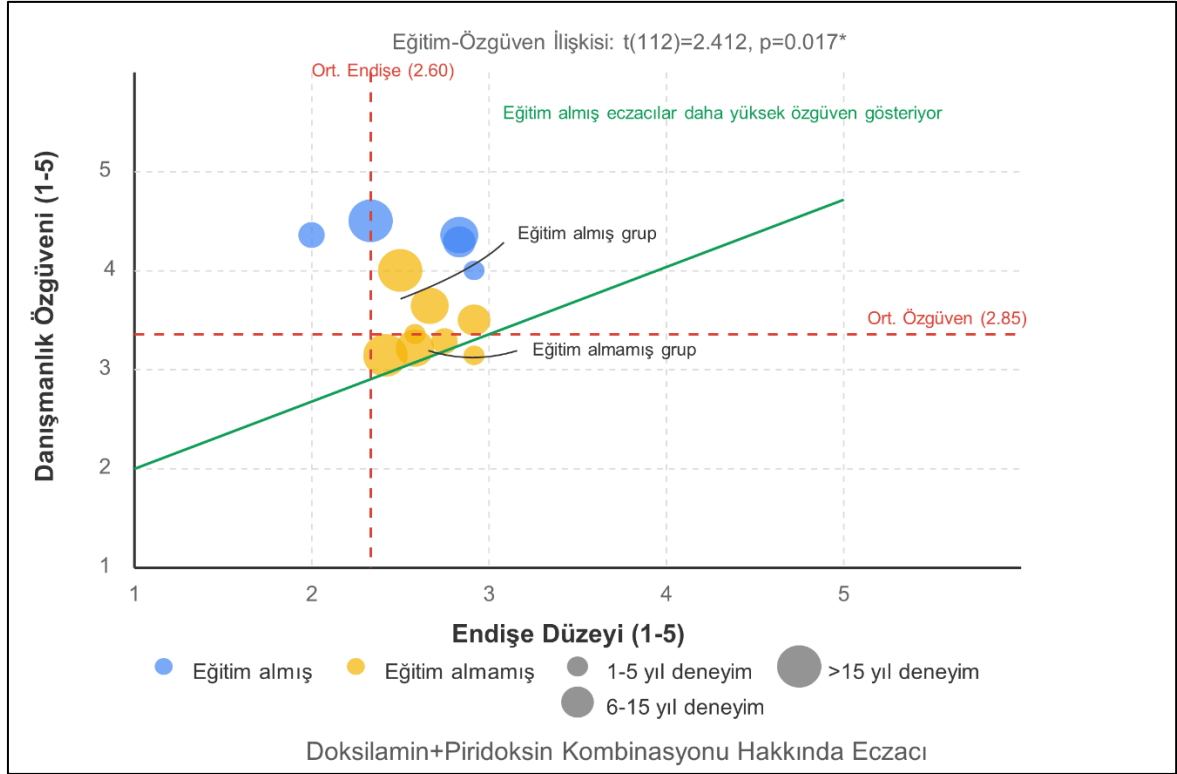
$$R^2 = \text{Açıklanan Varyans} / \text{Toplam Varyans} = 0,15$$

Model, ilaç önerme sıklığındaki varyansın %15'ini açıklayabilmiştir. Düşük R^2 , diğer faktörlerin (örneğin eğitim, hasta profili) de etkili olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.20. İlaç önerme sıklığı üzerine (bağımlı değişken) teratojenik endişe

Bağımsız Değişken	β (Standartlaştırılmamış Katsayı)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
Teratojenik Endişe	-0,34	0,12	-2,83	< 0.001	(-0,57-0,11)
Kesişim (β_0)	5,59	0,45	12,42	< 0,001	(4,71-6,47)

- β Katsayısı: Teratojenik endişedeki **1 birim artış**, ilaç önerme sıklığını **0,34 birim azaltmaktadır**. $p < 0,001$, ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Güven aralığı sıfırı içermediği için etki gerçek ve tutarlıdır.
- $R^2 = 0,15$, modelin düşük-orta düzeyde açıklayıcılığı olduğunu gösterir. Bu, diğer faktörlerin (hasta profili, eğitim düzeyi vb.) de etkili olabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 4.3. Bilgi tutum ve danışmanlık davranışları arasındaki ilişki. X-ekseni: Endişe düzeyi (1-5 ölçeğinde), Y-ekseni: Danışmanlık özgüveni (1-5 ölçeğinde), Nokta büyüklüğü: Mesleki deneyim süresi (daha büyük noktalar daha fazla deneyimi temsil eder), Nokta rengi: Mavi noktalar lisans sonrası eğitim almış eczacıları, turuncu noktalar ise eğitim almamış eczacıları gösterir.

Lisans sonrası eğitim almış eczacıların daha yüksek özgüven seviyesine sahip olduğu Şekil 4.3.'te açıkça gösterilmektedir. Ancak endişe düzeyi ile bilgi düzeyi arasında belirgin bir ilişki gözlenmemektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen bulgular, doksilamin-piridoksin kullanım sıklığı ile gebelik sonuçları arasında kompleks bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Hamilelik teşhisinden reçete yazılmasına kadar geçen sürenin kullanım sıklığı arttıkça azalması (Kullanım Yok: $6,3 \pm 2,8$ hafta $\rightarrow$ Yüksek Kullanım: $5,1 \pm 2,5$ hafta, $p=0,03$) ve yüksek kullanım gruplarında ilk trimester reçete yazma oranının artması ($\%65,1$ 'den $\%81,5$ 'e, $p=0,04$), erken müdahale ile yüksek toplam ilaç kullanımı arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu düşündürmektedir. Bu durum, semptomların şiddeti arttıkça hem erken tedavi başlama hem de uzun süreli kullanım ihtiyacının doğabileceğini göstermektedir.

Gebelik sonuçları açısından dikkat çekici olan bulgu, orta düzeyde kullanım grubunun optimal sonuçlar göstermesidir. Bu grup, doğum ağırlığı (3228 ± 395 g), gebelik yaşı ($39,1 \pm 1,3$ hafta) ve doğum uzunluğu ($50,3 \pm 1,9$ cm) parametrelerinde en yüksek değerleri kaydetmiştir. Özellikle kullanım yok grubu ile orta kullanım grubu arasındaki anlamlı farklılıklar (doğum ağırlığı farkı: 152 g, $p=0,01$; gebelik yaşı farkı: 0,9 hafta, $p=0,01$), ters U şeklindeki doz-yanıt eğrisinin varlığını desteklemektedir.

Yüksek kullanım grubunun çoğu parametrede kullanım yok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermemesi (örneğin, doğum ağırlığı: 3162 ± 428 g, $p>0,05$), maksimal doz artışının optimal fayda sağlamadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, literatürde bildirilmeyen ve dikkat çekici bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Muhtemel açıklamalar arasında, yüksek doz gerektiren hastaların inherent olarak daha yüksek riskli gebelik profiline sahip olması veya aşırı dozajın farmakokinetik dengede istenmeyen değişikliklere neden olması sayılabilir.

Korelasyon analizlerinde doksilamin-piridoksin kullanımı ile doğum ağırlığı ($r=0,21$, $p=0,02$), gebelik yaşı ($r=0,23$, $p=0,01$) ve doğum uzunluğu ($r=0,19$, $p=0,03$) arasında pozitif korelasyonlar, erken doğum ($r=-0,18$, $p=0,02$) ve düşük doğum ağırlığı ($r=-0,17$, $p=0,02$) ile negatif korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu istatistiksel ilişkiler, ilacın perinatal sonuçlar üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğine dair kanıt sunmaktadır.

Eşzamanlı ilaç analizinde, en yaygın kullanılan eşzamanlı ilaçların (Prizin® %18,7, Augmentin® %16,0) hiçbirinin doksilamin-piridoksin kontrol edildiğinde doğum sonuçları üzerinde istatistiksel anlamlı etki göstermemesi (tüm p değerleri >0,05), gözlenen perinatal iyileşmelerin öncelikle doksilamin-piridoksin ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Eczacılarla yapılan anket çalışmasının sonuçları, klinik uygulamadaki bilgi boşluklarını ortaya koymaktadır. Lisans sonrası eğitim alan eczacıların özgüven puanlarının anlamlı derecede yüksek olması (3,92'ye karşı 3,16; p=0,017), sürekli mesleki gelişimin önemini vurgulamaktadır. Katılımcıların sadece %10,5'inin gebelikte ilaç kullanımı konusunda spesifik eğitim alması ve %50'sinin mevcut eğitimi yetersiz bulması, eczacılık müfredatında bu alanın güçlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Bu çalışmanın bulguları ışığında, doksilamin-piridoksin tedavisinde "daha fazla, daha iyi" paradigmasının geçerli olmadığı, optimal doz aralığının (yaklaşık 31-60 tablet toplam kullanım) terapötik etkililik açısından kritik önem taşıdığı sonucuna varılabilir. Klinik pratikte, semptom kontrolünü sağlayacak minimal etkili doz yaklaşımının benimsenmesi hem maternal hem de fetal sonuçları optimize edebilir.

Doz-yanıt ilişkisi

Doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisi gözlemlenmiştir ve orta derecede kullanım optimal sonuçlarla ilişkilendirilebilmektedir. Kullanım yapılmamasıyla karşılaştırıldığında, orta derecede kullanım, potansiyel karıştırıcıları kontrol ettikten sonra bile daha uzun gebelik yaşı (+0,9 hafta), daha yüksek doğum ağırlığı (+152 g) ve daha büyük doğum uzunluğu (+1,2 cm) ile ilişkilendirilebilmektedir.

Doksilamin-piridoksin gecikmeli salınım kombinasyonunun optimal tedavisi üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Diclectin®'nin Kanada'da önerilen standart dozu, vücut ağırlığından veya semptomların şiddetinden bağımsız olarak günde 4 tablete kadardır. 2001'de yapılan gözlemsel prospektif bir çalışmada, GBK görülen kadınların önerilen standart dozdan daha yüksek doz alımlarındaki fetal ve maternal güvenliğini değerlendirilmiştir. GBK görülen 123 kadına önerilen standart dozda 1-4 tablet/gün, 102 kadına ise önerilenden daha yüksek dozda (supradoz) 5-12

tablet/gün verilmiştir. Uygulanan dozlar 0,1 mg/kg ile 2,0 mg/kg (1-12 tablet) arasında değişmektedir. GBK'nin ortalama süresi supradoz grubunda önemli ölçüde daha uzun bulunmuştur ($25,3 \pm 9,6$ haftaya karşı $21,7 \pm 10,6$ hafta, $p = 0,008$). GBK, supradoz grubunda $31,4 \pm 9,5$ haftaya kadar devam ederken standart doz grubunda bu süre $27,4 \pm 10,4$ haftadır ($p = 0,005$). Bununla birlikte, rehidratasyon için hastaneye yatış oranı supradoz grubunda daha yüksek olup ($47/102$ 'ye karşı $26/123$, $p < 0,0001$), standart doz grubuna göre iki kat daha fazla hastaneye yatış sayısı görülmüştür (ortalama $1,03 \pm 1,4$ 'e karşı $0,5 \pm 1,2$, $p = 0,002$). Doğum ağırlığını etkileyen belirleyicilerin çoklu regresyon analizi yapıldığında, doğum ağırlığının gebelik öncesi maternal ağırlığa ve gestasyonel yaşa göre değiştiği, Diclectin® dozu ve tedavi süresi parametreleri ile ilişkili olmadığı bulunmuştur [63].

2003'te yapılan gözlemsel prospektif bir çalışmada, Diclectin®'nin suboptimal kullanım oranları incelenmiştir. PUQE puanlama sistemiyle tanımlanan orta ve şiddetli GBK'ye rağmen, kadınların çoğu önerilen günlük 4 tablet dozu yerine günde 2 tablet Diclectin® kullanmaktadır. Dozun ortalama olarak günde 4 tablete çıkarılmasının ardından, bulantı süresinde (4 saatten 3 saate, $P < 0,001$), kusma sıklığında (ortalama günde 1,6'dan 1,3'e, $P = 0,02$) ve genel PUQE puanında (ortalama 7,5'ten 6,1'e, $P < 0,001$) önemli bir azalma olmuştur. GBK'si olan kadınlara genellikle subterapötik dozlarda Diclectin® verilmektedir, bunun yerine vücut ağırlığına ve semptomların şiddetine göre gebelerde optimum dozun belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir [64].

Veenendaal ve diğerlerinin yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, HG'li kadınların gestasyonel yaşından küçük bebeğe sahip olma yüzdesi için dört çalışma ele alınarak incelenmiştir. Kontrol grubundaki gebeliklerde gestasyonel yaşından küçük bebeğe sahibi olma olasılığı %12,7 iken, bu oran HG görülen gebeliklerin %17,9'unda meydana gelerek daha yüksek bir oranda görülmüştür (OR: 1,28; %95 GA: 1,02-1,60) [65].

HG'nin etkileri ile gebelik sırasında annenin kilo alımı arasındaki ilişki üç çalışma tarafından araştırılmıştır. Hepsi, gebelik sırasında daha düşük kilo alımı veya kilo kaybı ile düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz neonatal sonuçlar arasında bir ilişki bulmuştur [66-68]. Bir çalışmada, HG gebelikleri kontrollerle karşılaştırıldığında küçük gestasyonel yaş ile ilgili bir fark bildirilmemiştir, ancak gebelik sırasında < 7 kg

kilo alan HG kadınları, ≥ 7 kg kilo alan HG kadınlarıyla karşılaştırıldığında, gestasyonel yaşından küçük bebek riski artmıştır (OR: 1,5; %95 GA: 1,0–2,2). Bu çalışma ayrıca, < 7 kg kilo alan kadınların bebeklerinin 5. dakika APGAR skorunun < 7 (OR: 5,0; %95 GA: 2,6-9,6) olma riski HG olmayan kadınların bebeklerine kıyasla artmıştır [66].

Zamanlama etkisi

Tedaviye daha erken başlanması (ilk trimester içinde) daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilebilmektedir, bu da hiperemesis gravidarumun hızlı yönetiminin faydalı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, önceki gebeliklerinde şiddetli GBK ve/veya HG yaşayan kadınlar incelenmiştir. Bir grup, pozitif gebelik testi sonucu ile önleyici olarak Diclectin® kullanımına başlamıştır. Kontrol grubu ise GBK'nin ilk semptomları görülmeye başladıktan sonra Diclectin®'e başlamıştır. Önleyici grupta orta-şiddetli GBK vakalarının kontrol grubuna kıyasla 2,5 kat daha az olduğunu görülmüştür (%15,4'e karşı %39,13, $P = 0,05$). Ayrıca, Diclectin®'in önleyici kullanımı, önceki gebelik ile şimdiki gebelik arasında HG'de %43,3'lük bir azalma sağlarken, kontrol grubunda bu azalma %17,2 olarak bulunmuştur [69].

Güvenlik profili

Kullanım grupları arasında malformasyon oranlarında önemli bir fark gözlenmemiştir, bu da değişen kullanım modellerinde bile hamilelik sırasında doksilamin-piridoksinin güvenliğini desteklemektedir.

1988 ve 1994 yıllarında ilk trimesterde Bendectin® kullanımının potansiyel teratojenitesini incelemek amacıyla tüm kontrollü çalışmaları birleştiren iki ayrı meta-analiz yürütülmüştür. Kalp defektleri, uzuv defektleri, ağız ve damak yarıkları ve genital sistem malformasyonları gibi konjenital malformasyonlar için ayrı analizler yapılmıştır. Sırasıyla risk tahminleri şöyledir: genel özet olasılık oranı (OR: 1,01; %95 GA: 0,66-1,55), birleştirilmiş göreceli risk tahmini (RR: 0,95; %95 GA: 0,88-1,04)'dır. Her iki çalışmada da malformasyon oranlarında genel bir artış

görülmemiştir. İlk trimesterde Bendectin® kullanımı ile doğum defekti riski arasında bir ilişki bulunmamıştır [6,7].

Kanada'da, önerilen (1-4 tablet) (n = 123) veya önerilenden daha yüksek (5-12 tablet) (n = 102) dozlarda Diclectin® alan 225 kadında olumsuz maternal ve fetal etkilerin ve gebelik sonuçlarının sıklığını belirlemeyi amaçlayan gözlemsel, prospektif bir çalışma yürütülmüştür. Sonuçlar, vücut ağırlığının kilogramı başına hesaplandığında, standarttan daha yüksek Diclectin® dozunun, maternal olumsuz etki sıklığını veya olumsuz gebelik sonuçlarını etkilemediğini göstermiştir [63].

Gebelikte doksilamin-piridoksin kombinasyonunun kullanımı ve fetal güvenliği uzun yıllardır kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Aselton ve diğerleri, birinci trimester doksilamin-piridoksin maruziyetiyle ilişkili pilor stenozu riskinin arttığını göstermiştir (OR: 2,5; %95 GA: 1,2-5,2; 13 maruz kalan vaka) [61]. Eskenazi ve diğerleri, birinci trimesterde doksilamin-piridoksin kullanımının pilor stenozu (OR: 4,33; %95 GA: 1,75-10,75; altı maruz kalan vaka), defektli kalp kapakçıkları (OR: 2,99; %95 GA: 1,02-8,74; dört maruz kalan vaka), spina bifida (OR: 2,99; %95 GA: 0,67-13,40; iki maruz kalan vaka), yarık dudak ve damak (OR: 2,21; %95 GA: 0,50-9,64; iki maruz kalan vaka) ve uzuv küçülmesi (OR: 4,19; %95 GA: 0,48-36,3; bir maruz kalan vaka) riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur [9]. Daha yakın zamanda, Berard ve diğerleri tarafından yapılan kohort çalışmasında, ilk trimesterde doksilamin-piridoksine maruz kalmanın neden olduğu MKM riskini ölçebilmek için genel gebeliğin ilk günündeki anne yaşı, refah durumu, kentsel yerleşimci olma, gebeliğin ilk gününden önceki yılda acil servise başvuru/hastaneye yatış, ayakta ve yatarak GBK tanısı, obezite, hipertansiyon, diyabet, astım, epilepsi ve depresyon gibi annede eşlik eden hastalıklar, gebeliğin ilk gününden önceki 6 ayda ve ilk trimesterde folik asit maruziyeti, tütün ve alkol bağımlılığı, mevcut gebelik sırasında reçete edilen diğer ilaçların sayısı gibi olası karıştırıcı değişkenler belirlenerek aOR değerleri bulunmuştur. Birinci trimesterde doksilamin-piridoksin maruziyeti genel MKM (aOR: 1,07; %95 GA: 1,03-1,11), spina bifida (aOR: 1,87; %95 GA: 1,11–3,14), sinir sistemi defektleri (aOR: 1,25; %95 GA: 1,06–1,47) ve kas-iskelet sistemi defektleri (aOR: 1,08; %95 GA: 1,02–1,14) risklerinde artışla ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda gebeliğin maruziyeti, sonuçlar ve olası karıştırıcılar hakkında ayrıntılı analize olanak tanıyan, verilerin bireysel düzeyde bağlantısı olan nüfusa dayalı prospektif

bir gebelik kohortu kullanılması bu çalışmanın güçlü yönleridir. Reçete edilme üzerinden ve anne raporlarına göre ilaç maruziyeti belirlendiği için verilere erişimde sigara içme durumu, düşük doz reçetesiz folik asit kullanımı ve alkol alımı hakkında yeterli bilgi olmaması bazı zayıf yönleri arasında yer almaktadır [8].

Biffi ve diğerlerinin yaptığı 20 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde, ilk trimesterde doksilamin-piridoksin kullanımı ile merkezi sinir sistemi defektleri arasındaki ilişki konjenital defektli bebek doğuran annelerin ilacı daha az kullanma olasılığı (spesifite farkı %5) olduğundan ilaca maruziyetin yanlış sınıflandırması ve ilaç kullanan annelerin daha sık tıbbi takip alması nedeniyle MSS defektlerinin daha iyi tanı almasından dolayı (sensitivite farkı %12) sonuçların yanlış sınıflandırması gibi faktörler düzeltilerek MSS defektleri için (OR: 1,13; %95 GA: 0,99-1,29) olarak anlamlı bulunmuş ve yenilenmiştir [11]. Bérard ve diğerleri spina bifida ve kas-iskelet sistemi defektleri riskinin arttığını bildirmiş olsalar da bu çalışma üç nedenden dolayı MSS malformasyonlarına odaklanmıştır. Birincisi, nöral tüpün kapanması, antiemetik ilaç talebinin makul olmadığı gebeliğin ilk haftalarında gerçekleşmektedir. İkincisi, ilk reçetenin ortalama gebelik yaşının yaklaşık 8,2 hafta olduğu bildirilmiştir (gebelikten yaklaşık 6,2 hafta sonra), fakat nöral tüpün kapanması gebelikten yaklaşık 28 gün sonra tamamlanmaktadır. Son olarak kas-iskelet sistemi defektleri, MSS'dekilere kıyasla doksilamin-piridoksin maruziyetiyle çok daha zayıf bir şekilde ilişkilendirilmiştir (OR: 1,08 ve 1,25'in zamanında bildirilen tahminler) [8].

Yaptığımız bu tez çalışması, çalışma tasarımı olarak verilere hastane veri tabanı (ilaç adı, başlangıç tarihi, dozaj, süre) ile reçete bazlı yaklaşım, olası karıştırıcı değişkenler belirlenerek analizlerin yapılması, ICD-10 kodlarına dayalı tanımlar ve çalışma popülasyonunu için belirlediğimiz dışlama kriterleri gibi bazı noktalarda Berard ve diğerlerinin [8] yaptığı kohort çalışması ile benzerlikler taşımaktadır. Ancak, çalışma sonuçlarımız doksilamin-piridoksin kombinasyonunun kullanım grupları arasında malformasyon oranlarında önemli bir fark gözlenmemiş olup 1988 ve 1994 yıllarında yapılan iki meta-analiz çalışmasının [6 ,7] sonuçları gibi MKM riskinde bir artışa neden olmadığı ve gebelikte doksilamin-piridoksin kombinasyonunun kullanımının güvenlik profilini destekleyen niteliktedir.

Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı

Kullanılmayan gruptaki hastaların erken doğum oranları daha yüksek olduğu görülmektedir (%11,6'ya karşı orta derecede kullanımda %5,6) ve düşük doğum ağırlığı (%14,0'a karşı Orta derecede kullanımda %7,4), bu da yeterli tedavinin bu olumsuz sonuçları azaltabileceğini düşündürmektedir.

Veenendaal ve diğerlerinin 2011'de yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, yeterince yönetilmeyen şiddetli GBK veya HG'si olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı, gestasyon yaşına göre küçük, erken doğum gibi olumsuz gebelik sonucu risklerinin arttığı görülmüştür. Ancak APGAR skorlarında, konjenital anomalilerde ve perinatal ölümden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir [65].

İncelenen beş çalışmada gebelik sırasında HG görülen kadınların düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) bebeğe sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [36, 66, 70-72]. Doğum ağırlığı <2500 g olan düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma oranı HG gebeliklerinin %6,4'ünde görülürken, kontrol gebeliklerinde bu oran %5,0'dir (OR: 1,42; %95 GA: 1,27-1,58) [65].

Erken doğum hakkında rapor veren sekiz çalışma bu meta-analize dahil edilmiştir [66, 67, 70-75]. HG görülen gebeliklerin %7,4'ünde erken doğum meydana gelirken, kontrol gebeliklerinde bu oran %5,8 olarak görülmüştür. Gebelikte meydana gelen HG, 37. gebelik haftasından önce doğum yapma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (OR: 1,32; %95 GA:1,04-1,68) [65].

Bunların yanı sıra, yapılan bazı çalışmalar GBK'nin fetüs için olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuştur. Weigel ve diğerlerinin yaptığı 11 çalışmanın meta-analizi, GBK ile düşük riskinin azalması arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu (ortak OR: 0,36; %95 GA: 0,32-0,42) ve perinatal mortalite ile tutarlı bir ilişki olmadığını göstermiştir [76]. Yapılan bir diğer çalışmada ise, GBK'si olmayan kadınlarda GBK'si olan kadınlara kıyasla daha yüksek oranda fetal ölüm gerçekleştiği görülmüştür [77].

Literatürde GBK'nin gelişmekte olan fetüsü nasıl koruduğu tam olarak açık olmamakla birlikte, çalışmaların birçoğu tedavi edilmeyen şiddetli GBK veya HG

sonucunda düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabileceğini göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada literatürdeki verilerle uyumlu olarak, GBK görülen ve ilaç tedavisi uygulanmayan grupta, doksilamin-piridoksin ilaç kombinasyonu ile tedavi uygulanan gruplara göre daha yüksek oranlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlıklarının meydana geldiği görülmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, doksilamin-piridoksin kombinasyonu ile yapılan yeterli ilaç tedavisinin ve HG'nin iyi yönetimi ile gebelik komplikasyonlarının oluşma riskinin daha düşük olacağını göstermektedir.

Eşzamanlı ilaçlar

Eş zamanlı kullanılan ilaçların analizi, önemli bir karıştırıcı etki ortaya koymamış olup, gözlemlenen faydaların öncelikli olarak doksilamin-piridoksin'e atfedilebileceğini düşündürmektedir.

Eczacıların gebelikte doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları incelenmiştir. Bulgularımız, birkaç önemli noktayı ortaya koymaktadır.

Bilgi düzeyi yetersizliği

Eczacıların yaklaşık %40'ı, doksilamin+piridoksin kombinasyonunun teratojenik risk kategorisini bilmediğini belirtmektedir. Bu, gebelere doğru danışmanlık hizmeti sunma açısından önemli bir eksikliktir.

Eğitim ihtiyacı

Eczacıların sadece %10,5'i gebelikte ilaç kullanımına yönelik lisans sonrası eğitim almıştır ve %50'si mevcut eğitimleri yetersiz bulmaktadır. Eğitim alanların özgüven düzeyinin belirgin şekilde daha yüksek olması, eğitimin önemini vurgulamaktadır.

Bilgi-uygulama uyumsuzluğu

Teratojenik risk konusunda bilgi sahibi olduğunu belirten eczacılar ile bilgi sahibi olmadığını belirtenler arasında endişe düzeyi açısından anlamlı bir fark olmaması, bilgi ile uygulama arasında bir kopukluk olabileceğini düşündürmektedir.

İletişim eksikliği

Eczacıların yalnızca %8'i doksilamin+piridoksin reçetesi yazan hekimlerle iletişime geçmiş ve sadece %0,9'u farmakovijilans merkezine advers etki bildirimini yapmıştır. Bu durum, sağlık profesyonelleri arasında iletişim eksikliğini göstermektedir.

Danışmanlık hizmetlerinin geliştirilmesi

Gebelerin %88,6'sının toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler konusunda daha fazla bilgi edinme ihtiyacı olduğu düşünülmekte, ancak bilgi iletiminde neredeyse sadece doğrudan konuşma yöntemi kullanılmaktadır. Yazılı materyaller, dijital platformlar gibi alternatif bilgi iletim yöntemlerinin geliştirilmesi faydalı olabilir.

Analiz sonuçları

Eczacıların teratojenik endişe düzeyi arttıkça ilaç önerme sıklığının anlamlı derecede azaldığını göstermektedir ($\beta=-0,34$, $p<0,001$). Bu bulgu, eczacıların risk algısının klinik kararlarını doğrudan etkilediğini ve gebelerin tedaviye erişimini sınırlayabileceğini ortaya koymaktadır. Modelin düşük R^2 değeri (%15), ilaç önerme davranışını şekillendiren diğer faktörlerin (örneğin hasta talepleri, ekonomik kısıtlar) araştırılması gerektiğini desteklemektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın ilk kısmında araştırılan doksilamin-piridoksin kullanım şekli ve miktarı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki hasta tıbbi çizelgelerinden incelendiğinde elde edilen veriler sonucunda:

1. Hamilelik sırasında doksilamin-piridoksin'in güvenlik profilini desteklemektedir ve kullanım modellerinde teratojenik riskin arttığına dair bir kanıt yoktur.
2. Orta derecede kullanım optimal görünmektedir, bu da bu ilaç için terapötik bir pencere olabileceğini düşündürmektedir.
3. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda tedaviye erken başlanması erken doğum ve düşük doğum ağırlığına karşı koruyucu etki gösterebilir.
4. Reçete edilen ancak doksilamin-piridoksin kullanmayan hastalar, olumsuz sonuçlar için daha yüksek risk altında olabilir ve bu da reçete edilen tedaviye uyumun önemini vurgulamaktadır.
5. Tedavinin faydaları, gebelik sonuçlarında ölçülebilir iyileşmeleri içerecek şekilde semptom kontrolünün ötesine uzanıyor gibi görünmektedir.

Çalışmamızın ikinci kısmını oluşturan serbest eczacılara yönelik yapılan anket araştırmasının bulguları ışığında, eczacılara yönelik gebelikte ilaç kullanımı ve özellikle doksilamin+piridoksin kombinasyonu hakkında daha kapsamlı eğitimler düzenlenmesi, bilimsel kanıta dayalı rehberlerin geliştirilmesi ve sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimin güçlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, eczacıların farmakovijilans bildirimlerinin artırılması için teşvik edilmeleri ve gebelere yönelik bilgilendirme materyallerinin çeşitlendirilmesi, gebelerin doğru bilgiye erişimini kolaylaştırabilir. Sonuç olarak bu araştırma, eczacıların gebelikte doksilamin+piridoksin kullanımı konusundaki bilgi düzeylerinin artırılması ve danışmanlık hizmetlerinin iyileştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu sayede, gebelere sunulan hizmetin kalitesi artırılarak hem annenin hem de fetüsün sağlığının korunmasına katkıda bulunulabilir.



KAYNAKLAR

1. Brox, C. (2022). *Evaluation of antiemetic treatment of women hospitalised for Hyperemesis gravidarum at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania*, Master's Thesis, The University of Bergen Faculty of Medicine, Bergen, 7-27.
2. Lee, N. M., and Saha, S. (2011). Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 40(2), 309-334, vii.
3. Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K., Roseboom, T. J., Vikanes, Å., Painter, R.C., and Mullin, P. M. (2019). Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Review Disease Primers*, 5(1), 62.
4. Neutel, C. I., and Johansen, H. L. (1995). Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Canadian Journal of Public Health*, 86(1), 66-70.
5. İnternet: (October, 2022). Diclegis (Doxylamine Succinate; Pyridoxine Hydrochloride). *Administration United States Food and Drug*. Web: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.processadresinden> 10 Mayıs 2025'de alınmıştır.
6. Einarson, T. R., Leeder, J. S., and Koren, G. (1988). A method for meta-analysis of epidemiological studies. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 22(10), 813-824.
7. McKeigue, P. M., Lamm, S. H., Linn, S., and Kutcher, J. S. (1994). Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*, 50(1), 27-37.
8. Bérard, A., Sheehy, O., Gorgui, J., Zhao, J. P., Soares de Moura, C., and Bernatsky, S. (2019). New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 116, 39-48.
9. Eskenazi, B., and Bracken, M. B. (1982). Bendectin (Debendox®) as a risk factor for pyloric stenosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 144(8), 919-924.
10. Anderka, M., Mitchell, A. A., Louik, C., Werler, M. M., Hernández-Díaz, S., and Rasmussen, S. A. (2012). Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Research Part A Clinical Molecular Teratology*, 94(1), 22-30.
11. Biffi, A., Rea, F., Locatelli, A., Cetin, I., Filippelli, A., and Corrao, G. (2021). Misleading meta-analyses of observational studies may generate unjustified alarms: The case of medications for nausea and vomiting in pregnancy. *Pharmacological Research*, 163, 105229.
12. Lowe, S., Bowyer, L., Beech, A., Robinson, H., Armstrong, G., Marnoch, C., and Grzeskowiak, L. (2019). *Guideline for the management of nausea and vomiting*

- in pregnancy and hyperemesis gravidarum*. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, 7-50.
13. Abramowitz, A., Miller, E. S., and Wisner, K. L. (2017). Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Archives of Women's Mental Health*, 20(3), 363-372.
 14. Nuangchamnong, N., and Niebyl, J. (2014). Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *International Journal of Women's Health*, 6, 401-409.
 15. Lacroix, R., Eason, E., and Melzack, R. (2000). Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(4), 931-937.
 16. Ebrahimi, N., Maltepe, C., and Einarson, A. (2010). Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *International Journal of Women's Health*, 2, 241-248.
 17. Austin, K., Wilson, K., and Saha, S. (2019). Hyperemesis Gravidarum. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(2), 226-241.
 18. London, V., Grube, S., Sherer, D. M., and Abulafia, O. (2017). Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*, 100(3-4), 161-171.
 19. Walch, A., Duke, M., Auty, T., and Wong, A. (2018). Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2018, 4687587.
 20. Fiaschi, L., Nelson-Piercy, C., and Tata, L. J. (2016). Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Human Reproduction*, 31(8), 1675-1684.
 21. Ayyavoo, A., Derraik, J. G., Hofman, P. L., Biggs, J., Bloomfield, F. H., Cormack, B. E., Stone, P., and Cutfield, W. S. (2013). Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(8), 3263-3268.
 22. Fejzo, M. S., Magtira, A., Schoenberg, F. P., Macgibbon, K., and Mullin, P. M. (2015). Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 189, 79-84.
 23. Fejzo, M., Kam, A., Laguna, A., MacGibbon, K., and Mullin, P. (2019). Analysis of neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum reveals increased reporting of autism spectrum disorder. *Reproductive Toxicology*, 84, 59-64.
 24. Einarson, T. R., Piwko, C., and Koren, G. (2013). Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 20(2), e171-183.

25. Nelson-Piercy, C., Dean, C., Shehmar, M., Gadsby, R., O'Hara, M., Hodson, K., and Nana, M. (2024). The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 131(7), e1-e30.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Practice bulletin no. 153: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 126(3), 12-24.
27. Arsenault, M. Y., Lane, C. A., MacKinnon, C. J., Bartellas, E., Cargill, Y. M., Klein, M. C., Martel, M. J., Sprague, A. E., and Wilson, A. K. (2002). The management of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 24(10), 817-831; quiz 832-813.
28. Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C., and Bérard, A. (2008). Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(1), 71.e1-7.
29. Gill, S. K., Maltepe, C., Mastali, K., and Koren, G. (2009). The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International*, 2009, 585269.
30. Goodwin, T. M. (1998). Hyperemesis gravidarum. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 41(3), 597-605.
31. Herrell, H. E. (2014). Nausea and vomiting of pregnancy. *American Family Physician*, 89(12), 965-970.
32. Quigley, E. M., Hasler, W. L., and Parkman, H. P. (2001). AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*, 120(1), 263-286.
33. Wegrzyniak, L. J., Repke, J. T., and Ural, S. H. (2012). Treatment of hyperemesis gravidarum. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 5(2), 78-84.
34. Madjunkova, S., Maltepe, C., and Koren, G. (2014). The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Pediatric Drugs*, 16(3), 199-211.
35. İnternet: Jennings, L. K. (July, 2023). Hyperemesis Gravidarum. *Statpearls*. Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/> adresinden 12 Mayıs 2025'de alınmıştır.
36. Bailit, J. L. (2005). Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(3 Pt 1), 811-814.
37. Grijbovski, A. M., Vikanes, A., Stoltenberg, C., and Magnus, P. (2008). Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 87(1), 20-25.

38. Vikanes, A., Grjibovski, A. M., Vangen, S., and Magnus, P. (2008). Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: a study of 900,074 pregnancies in Norway, 1967-2005. *Scandinavian Journal of Public Health*, 36(2), 135-142.
39. Fiaschi, L., Nelson-Piercy, C., Deb, S., King, R., and Tata, L. J. (2019). Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(10), 1201-1211.
40. Matsuo, K., Ushioda, N., Nagamatsu, M., and Kimura, T. (2007). Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 64(4), 213-216.
41. Timur Taşhan, S., ve Kızılırmak, A. (2011). Erken gebelikte bulantı kusma sıklığı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 10(3), 281-286.
42. Kıratlı, D., ve Yavan, T. (2021). Gebelikte Bulantı Kusma Yaşama Durumu, Etkileyen Faktörler ve Baş Etme Yöntemlerinin Belirlenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 21-29.
43. Karataş, T. (2010). *Gebelikte bulantı kusma ile sosyal destek arasındaki ilişki*, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 42.
44. Sun, S., Qiu, X., and Zhou, J. (2014). Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(6), 1567-1572.
45. Grooten, I. J., Den Hollander, W. J., Roseboom, T. J., Kuipers, E. J., Jaddoe, V. W., Gaillard, R., and Painter, R. C. (2017). Helicobacter pylori infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(5), 512.e511-512.e519.
46. Li, L., Li, L., Zhou, X., Xiao, S., Gu, H., and Zhang, G. (2015). Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 278905.
47. Fejzo, M. S., Myhre, R., Colodro-Conde, L., MacGibbon, K. W., Sinsheimer, J. S., Reddy, M. V., Pajukanta, P., Nyholt, D. R., Wright, M. J., Martin, N. G., Engel, S. M., Medland, S.E., Magnus, P., and Mullin, P. M. (2017). Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 439, 308-316.
48. Fejzo, M. S., Sazonova, O. V., Sathirapongsasuti, J. F., Hallgrímsdóttir, I. B., Vacic, V., MacGibbon, K. W., Schoenberg, F. P., Mancuso, N., Slamon, D. J., and Mullin, P. M. (2018). Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature Communications*, 9(1), 1178.
49. White, B. (2007). Ginger: an overview. *American Family Physician*, 75(11), 1689-1691.

50. Miller, A. D., and Leslie, R. A. (1994). The area postrema and vomiting. *Frontiers in neuroendocrinology*, 15(4), 301-320.
51. Denholm, L., and Gallagher, G. (2018). Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 19(9), 513-516.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. (2018). *Obstetrics and Gynecology*, 131(1), e15-e30.
53. Vutyavanich, T., Wongtra-ngan, S., and Ruangsri, R. (1995). Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 173(3 Pt 1), 881-884.
54. Etwel, F., Faught, L. H., Rieder, M. J., and Koren, G. (2017). The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*, 40(2), 121-132.
55. Bsat, F. A., Hoffman, D. E., and Seubert, D. E. (2003). Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *Journal of Perinatology*, 23(7), 531-535.
56. Kaplan, Y. C., Richardson, J. L., Keskin-Arslan, E., Erol-Coskun, H., and Kennedy, D. (2019). Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 86, 1-13.
57. Park-Wyllie, L., Mazzotta, P., Pastuszak, A., Moretti, M. E., Beique, L., Hunnisett, L., Friesen, M. H., Jacobson, S., Kasapinovic, S., Chang, D., Diav-Citrin, O., Chitayat, D., Nulman, I., and Einarson, T. R., Koren, G. (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6), 385-392.
58. Bandoli, G., Palmsten, K., Forbess Smith, C. J., and Chambers, C. D. (2017). A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 43(3), 489-502.
59. Majumdar, S., and Dada, B. (2010). Refeeding syndrome: a serious and potentially life-threatening complication of severe hyperemesis gravidarum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30(4), 416-417.
60. Kutcher, J. S., Engle, A., Firth, J., and Lamm, S. H. (2003). Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Research Part A Clinical Molecular Teratology*, 67(2), 88-97.
61. Aselton, P., Jick, H., Chentow, S. J., Perera, D. R., Hunter, J. R., and Rothman, K. J. (1984). Pyloric stenosis and maternal Bendectin exposure. *American Journal of Epidemiology*, 120(2), 251-256.

62. Nulman, I., Rovet, J., Barrera, M., Knittel-Keren, D., Feldman, B. M., and Koren, G. (2009). Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. *The Journal of Pediatrics*, 155(1), 45-50, 50.e1-2.
63. Atanackovic, G., Navioz, Y., Moretti, M. E., and Koren, G. (2001). The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(8), 842-845.
64. Boskovic, R., Einarson, A., Maltepe, C., Wolpin, J., and Koren, G. (2003). Diclectin therapy for nausea and vomiting of pregnancy: effects of optimal dosing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 25(10), 830-833.
65. Veenendaal, M. V., Van Abeelen, A. F., Painter, R. C., Van der Post, J. A., and Roseboom, T. J. (2011). Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 118(11), 1302-1313.
66. Dodds, L., Fell, D. B., Joseph, K. S., Allen, V. M., and Butler, B. (2006). Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and Gynecology*, 107(2 Pt 1), 285-292.
67. Paauw, J. D., Bierling, S., Cook, C. R., and Davis, A. T. (2005). Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(2), 93-96.
68. Vilming, B., and Nesheim, B. I. (2000). Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 79(8), 640-643.
69. Maltepe, C., and Koren, G. (2013). Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology International*, 2013, 809787.
70. Tan, P. C., Jacob, R., Quek, K. F., and Omar, S. Z. (2007). Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 33(4), 457-464.
71. Schiff, M. A., Reed, S. D., and Daling, J. R. (2004). The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(1), 27-30.
72. Zhang, J., and Cai, W. W. (1991). Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology*, 2(6), 454-457.
73. Hallak, M., Tsalamandris, K., Dombrowski, M. P., Isada, N. B., Pryde, P. G., and Evans, M. I. (1996). Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *The Journal of Reproductive Medicine*, 41(11), 871-874.

74. Tsang, I. S., Katz, V. L., and Wells, S. D. (1996). Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 55(3), 231-235.
75. Roseboom, T. J., Ravelli, A. C., Van der Post, J. A., and Painter, R. C. (2011). Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 156(1), 56-59.
76. Weigel, R. M., and Weigel, M. M. (1989). Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 96(11), 1312-1318.
77. Tierson, F. D., Olsen, C. L., and Hook, E. B. (1986). Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(5), 1017-1022.





EKLER

EK-1. Etik Komisyon

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.06.2025-E.1267834



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1267834
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

20.06.2025

DAĞITIM YERLERİNE

Araştırmacı grubu Onur Kenan ULUTAŞ, Figen KARADOĞAN, Cansel ÇALIŞKAN ve Nesligül AYDURAN'dan oluşan, Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı **Yüksek Lisans Öğrencisi Cansel ÇALIŞKAN'ın**, Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç.Dr.Onur Kenan ULUTAŞ** ve Governors State University IL, **Assoc. Prof. Figen KARADOĞAN'ın** danışmanlığında yürüttüğü "**Doksilamin Süksinat ve Piridoksin Hidroklorür İlaç Kullanımının ve Reçetelendirilmesinin Teratojenik Etki Risk Algısının Araştırılması**" başlıklı araştırma öneriniz Komisyonumuzun **24.12.2024** tarih ve **21** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 1109

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

DAĞITIM

Gereği:

Sayın Doç. Dr. Onur Kenan ULUTAŞ

Bilgi:

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

EK-2. Eczacı Anketi

Yaşınız (belirtiniz):
Cinsiyetiniz
☐ Kadın ☐ Erkek ☐ Nabinari/Transseksüel/Cinsiyetsiz/Diğer Tanımlama Kullananlar
Eğitim Düzeyiniz:
☐ Lisans (4 veya 5 sene) / Eczacı ☐ Uzman Eczacı (EUS sınavı sonrası Klinik Eczacılık, Fitofarmasi gibi) ☐ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Toplum eczacılığındaki deneyim süreniz:
☐ 1-5 yıl ☐ 6-10 yıl ☐ 11-15 yıl ☐ 16-20 yıl ☐ >20 yıl
Eczanenizin lokasyonunu belirtiniz:
☐ Semt eczanesi ☐ Hastane çevresi eczane ☐ Aile Sağlığı Merkezi / Sağlık Ocağı çevresi eczane ☐ Diğer:.....
Eczanenize başvuran hastaların/danışanların çoğunluğunun sosyo-ekonomik düzeyi nasıldır?
☐ Düşük ☐ Ortalama ☐ Yüksek
Eczanenize danışmanlık/hizmet almak üzere başvuran hastalar arasında gebeler hasta profilinizin yüzde kaçını oluşturmaktadır?
☐ >%25 ☐ %10-24 ☐ %5-9 ☐ %1-4 ☐ <%1 ☐ Diğer:.....
Sık sık gebeler tarafından anti-emetik ilaçların (örn. PRILAM DR®) teratojenik riskleri hakkında bilgi talebiyle karşılaşıyor musunuz?
☐ Evet/Çok ☐ Nadiren ☐ Hayır/Hiç

EK-2. (devam) Eczacı Anketi

Eczenenize başvuran gebeler, hangi konularda danışmanlık talep etmektedir? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ Gebelikte ilacın kullanımı, gebelik ve fetüs üzerine güvenliği ve etkinliği hakkında bilgi ☐ İlaçların kullanımına bağlı yan etkiler ve olası riskler hakkında bilgi ☐ İlaç kullanımı ile gebelik dönemi arasındaki ilişki hakkında bilgi ☐ Alternatif tedavi yöntemleri hakkında bilgi ☐ Diğer:.....
Toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler hakkında gebelere nasıl bilgi iletiyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ Doğrudan konuşarak ve sorularını yanıtlayarak ☐ Açıklayıcı broşürler veya bilgilendirme materyalleri dağıtarak ☐ Uzmanlarca hazırlanmış web sitesi içerikleri veya dijital platform paylaşımı yaparak ☐ Bilimsel (yazılı) kaynaklar veya makaleler göndererek ☐ Diğer:.....
Gebelerin, toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler konusundaki bilgi düzeyi ile tedavi tercihleri arasında bir ilişki görüyor musunuz?
☐ Evet, bilgi düzeyi tedavi tercihlerini etkiliyor. ☐ Hayır, bilgi düzeyi tedavi tercihlerini etkilemiyor. ☐ Kararsızım / Bilmiyorum.
Gebelerin, toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler konusunda daha fazla bilgi edinme ihtiyacı olduğunu düşünüyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Kararsızım / Bilmiyorum.
Eğer gebeler, toksikolojik riskler ve teratojenik etkiler konusunda daha fazla bilgi edinme ihtiyacı olduğunu ifade ederlerse, hangi kaynakları öneriyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ Daha derinlemesine yüz yüze bilgi vererek, ek eğitim materyali, broşür, bilimsel makale sağlayarak ☐ Konunun uzmanı doktorlar ile daha fazla iletişime geçmesini sağlayarak ☐ Uzmanlarca hazırlanmış web sitesi içerikleri veya dijital platform paylaşımı yaparak ☐ Diğer:.....
Bulantı ve kusma şikayeti ile gelen gebelere ne öneriyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)
☐ Doksilamin+piridoksin (örn. PRILAM DR) ☐ Metoklopramid ☐ Zencefil ☐ Diyet değişikliği ☐ Akupunktur

EK-2. (devam) Eczacı Anketi

☐ Hekime yönlendirme ☐ Yaşam tarzı değişikliğine yönelik danışmanlık hizmeti sunma. ☐ Diğer:.....
Gebelikte ilaç kullanımına yönelik bilgilere erişmek için kullandığınız kaynaklar nelerdir? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)
☐ Kitap ☐ Bilimsel makale ☐ Ders notları ☐ İlaç veri tabanları ☐ İlaç prospektüsü ☐ Hekime danışma ☐ Diğer:.....
Non-farmakolojik ve alternatif yöntemlerin etkinliğine dair bilimsel kanıtları takip ediyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır
Gebelikte bulantı ve kusma sorununa yönelik non-farmakolojik yaklaşımların etkili olduğunu düşünüyor musunuz?
☐ Kesinlikle etkili olduğunu düşünüyorum. ☐ Kısmen etkili olduğunu düşünüyorum. ☐ Hayır, etkili olduğunu düşünmüyorum.
Non-farmakolojik yaklaşımların etkinliğine dair geri bildirim alıyor musunuz?
☐ Evet, hastalar/danışanlar etkili olduğunu bildiriliyor ☐ Evet ama hastalar/danışanlar etkinliğinin yeterli olmadığı bildiriliyor ☐ Hayır
Gebelere antiemetik ilaç olarak doksilamin+piridoksin (örn. PRILAM DR®) kullanımını öneriyor musunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ Evet, reçeteli/reçetesiz hastalara veriyorum/öneriyorum. ☐ Hayır, teratojenik etkileri olduğunu düşünüyorum. ☐ Hayır, gebelerde kullanımının fayda sağlamadığını düşünüyorum ☐ Hayır, gebelerde antiemetik olarak non-farmakolojik yöntemlerin kullanılmasını daha doğru buluyorum
Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun (örn. PRILAM DR®) teratojenik risk kategorisini biliyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır
Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun sık gözlenen yan etkilerini veya ilaç etkileşimlerini biliyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır

EK-2. (devam) Eczacı Anketi

Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun gebelerde ne kadar süre kullanılması gerektiğini biliyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır
Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun güvenlik verilerini hangi kaynaklardan takip ediyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ Hayır, bu ilaç özelinde takip etmedim. ☐ İlaç referans kitapları aracılığıyla, ☐ İlaç veri tabanları (Micromedex, UpToDate, Lexicomp, Medscape gibi) aracılığıyla, ☐ Eczane/Eczacılık hizmeti yardımcı uygulamaları (Rx Media Pharma gibi) aracılığıyla, ☐ FDA/EMA Amerika BD ve Avrupa İlaç Ajansı veri ve duyuruları takibi ile ☐ Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) verileri ve duyuruları takibi ile ☐ Klinik çalışmalar ve diğer bilimsel literatür taramaları yaparak ☐ İlaç prospektüsleri aracılığıyla, ☐ Ulusal ve uluslararası kılavuzların takibi aracılığıyla ☐ Diğer:.....
Son 5 yılda Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun güvenliliğine dair görüşünüzde bir değişiklik oldu mu?
☐ Evet ☐ Hayır
Eczanenizde gebelikte bulantı-kusma tedavisi için doksilamin+piridoksin kombinasyonu reçeteleriyle ne sıklıkla karşılaşıyorsunuz?
☐ Hiç karşılaşmıyorum ☐ Nadiren (ayda 1-2 kez) ☐ Bazen (ayda 3-5 kez) ☐ Sık sık (ayda 6-10 kez) ☐ Çok sık (ayda >10)
Doksilamin+piridoksin reçetesi ile gelen gebelere ilaç danışmanlığı verirken en çok zorlandığınız konu nedir? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)
☐ İlacın güvenliğine yönelik endişeler ☐ Yan etkilere yönelik bilgilendirme ☐ Doz ve kullanım talimatlarının anlatımı ☐ Yan etkilere bağlı gelişen uyum sorununun çözülmesi ☐ Tedavi süresine yönelik bilgilendirme ☐ Diğer:.....

EK-2. (devam) Eczacı Anketi

Daha önce doksilamin+piridoksin reçetesi yazan hekimle ilaç güvenliliği konusunda iletişime geçtiğiniz oldu mu?						
☐ Evet						
☐ Hayır						
Daha önce farmakovijilans merkezine doksilamin+piridoksin kombinasyonuna bağlı herhangi bir advers etki bildirimi yaptınız mı?						
☐ Evet						
☐ Hayır						
Gebelerden doksilamin+piridoksin kombinasyonuna bağlı yan etki geribildirimi aldınız mı?						
☐ Hayır almadım						
☐ Evet, beklenen yan etkiler arasındaydı						
☐ Evet, beklenmeyen bir yan etkiydi, evet doktor bildirimi veya farmakovijilans raporlaması yapıldı						
☐ Evet, beklenmeyen bir yan etkiydi, ama doktor bildirimi veya farmakovijilans raporlaması yapılmadı						
Doksilamin+piridoksin kombinasyonunun gebelerde kullanımına yönelik endişe düzeyinizi işaretleyiniz.						
Hiç endişe duymuyorum	1	2	3	4	5	Aşırı endişe duyuyorum
☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Gebelikte ilaç kullanımına yönelik lisans sonrası herhangi bir eğitim aldınız mı?						
☐ Evet						
☐ Hayır						
Gebelikte ilaç kullanımı konusunda eczacılara yönelik verilen eğitimleri yeterli buluyor musunuz? (lisans ve meslek içi eğitimler toplu değerlendirme)						
☐ Evet						
☐ Kısmen yeterli buluyorum						
☐ Hayır						
İlaçların gebelik kategorilerindeki değişikliklerini takip ediyor musunuz? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)						
☐ Hayır						
☐ Evet						
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre risk iletişimi "sağlık, ekonomik veya sosyal refahı tehdit eden bir tehlike veya tehdit ile karşı karşıya olan kişiler ile uzmanlar arasında gerçek zamanlı bilgi, tavsiye ve görüş alışverişi" şeklinde tanımlanmaktadır. Verilen bu tanımlı göz önünde bulundurarak bundan sonraki soruları yanıtlayınız.						

EK-2. (devam) Eczacı Anketi

Hasta/danışandan, gebelikte ilaç kullanımı hakkında soru aldığınızda nasıl bir yaklaşım sergiliyorsunuz?								
☐ İlacın risk-fayda dengesini açıklayıp alternatif tedaviler öneririm.								
☐ İlacın prospektüsünü inceleyerek bilgi veririm.								
☐ Bu konuda bir doktora yönlendiririm.								
☐ Bilgi vermekten kaçınırım.								
Gebe bir hastanın potansiyel olarak teratojenik etkileri olan bir ilaç kullandığını fark ettiğinizde nasıl bir eylemde bulunursunuz?								
☐ Hastayı hemen doktoruna yönlendiririm.								
☐ İlaçla ilgili teratojenik riskleri detaylı bir şekilde açıklarım.								
☐ İlaç kullanımını bırakmasını öneririm ve alternatif ilaçlar hakkında bilgi veririm.								
☐ Bir eylemde bulunmam, sadece reçeteyi temin ederim.								
Eczacının teratojenik risk iletişimindeki rolünü nasıl değerlendiriyorsunuz?								
☐ Eczacı, bu konuda hastaya ilk rehberlik eden kişi olmalıdır.								
☐ Eczacı, sadece bilgi sağlamakla sınırlı kalmalıdır.								
☐ Eczacının bu konuda bir rolü olduğunu düşünmüyorum; doktorun sorumluluğundadır.								
☐ Eczacı, bu tür durumlarda sadece yönlendirme yapmalıdır.								
Gebelikte ilaç kullanımı hakkında danışanlara bilgi verirken en büyük zorluğunuz nedir?								
☐ Güncel ve güvenilir bilgiye erişim eksikliği								
☐ Hasta ile etkili iletişim kurma zorluğu								
☐ İlaçların teratojenik etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmama								
☐ Hastaların önerilere uymaması								
Gebelikte risk iletişimi konusunda kendinizi ne kadar yeterli hissediyorsunuz?								
		1	2	3	4	5		
Hiç yeterli hissetmiyorum		☐	☐	☐	☐	☐	Tamamen yeterli hissediyorum	
Farmakovijilans merkezi ile hiç iletişiminiz oldu mu?								
☐ Evet								
☐ Hayır								
Gebelikte doksilamin+piridoksin kombinasyonu kullanımına yönelik ilaç danışmanlığı hizmeti verme açısından kendime güveniyorum.								
		1	2	3	4	5		
Kesinlikle katılmıyorum		☐	☐	☐	☐	☐	Kesinlikle katılıyorum	
Gebelikte doksilamin+piridoksin kombinasyonu kullanımına yönelik ilaç danışmanlığı hizmeti verme açısından yeterli bilgiye sahibim.								
		1	2	3	4	5		
Kesinlikle katılmıyorum		☐	☐	☐	☐	☐	Kesinlikle katılıyorum	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇALIŞKAN, Cansel

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri

Medeni hali:

Telefon

E-posta

Eğitim

Derecesi	Eğitim Bilgileri	Mezuniyet yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Farmasötik Toksikoloji	Devam ediyor
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	2020
Lise	Özel Şahinkaya Anadolu Lisesi	2015

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2021-devam	Etlik Şehir Hastanesi	Eczacı
2020-2021	Aktaş Eczanesi	Eczacı

Yabancı Dili

İngilizce

Hobiler

Yan flüt, Yüzme, Tiyatro



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..