

Astım ve Gebelik

Asthma and Pregnancy

Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Astım, gebelerde sık karşılaşılan bir klinik durum olup anne ve bebeğin sağlığını etkileyebilmektedir. Gebelikte değişken immün yanıt nedeniyle astımlı gebelerde astımın seyrinde kötüleşme, iyileşme ve aynı kalma oranı eşit derecede bildirilmiştir. Gebelikteki komplikasyonları önlemede en önemli konu astımın kontrolünün sağlanması olarak öne çıkmaktadır. Astımlı bir gebe yüksek riskli olarak değerlendirilip doğum uzmanı ve göğüs uzmanı tarafından yakın şekilde takip edilmelidir. Basamak tedavisi uygulanarak astımda kontrole ulaşmak hedeflenmelidir. Klinisyenler; astımlı gebeyi tetikleyicilerden kaçınması, doğru inhaler tekniğinin öğretilmesi, ilaçları uyumlu kullandıklarının kontrol edilmesi ve semptom geliştiğinde erkenden doktora başvurmaları için uyarılmalı ve eğitilmelidir. Astım ilaçlarının anne ve bebeğe etkileri konusunda bilgiler sınırlı olsa da genel olarak bu tedavi güvenli olarak değerlendirilmektedir. Ağır allerjik astım tedavisinde kullanılan Omalizumab'ın gebelik döneminde kullanımını hakkında da sınırlı bilgiler vardır. Her yaklaşımda olduğu gibi risk yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü astım kontrolü anne ve bebek sağlığıyla paralel gitmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım atağı, tedavi, gebelik, laktasyon

SUMMARY

Asthma is chronic airway disease that is the most common chronic disease affecting pregnancy and associated with poor maternal and fetal outcomes. It has described the heterogeneous immune system response in asthmatic women, because of this asthma can worsen, improve, or remain stable in equal proportions during pregnancy. Good asthma control is the most important issue to avoid the complications of pregnancy. Asthmatic pregnant women should be considered high risk and followed closely as a multidisciplinary approach by their obstetricians and asthma specialists. Asthma control should be targeted using a step-guided therapy approach. Pregnant women with asthma should be informed to avoid asthma triggers, use a proper inhaler technique, comply with controller medications, and seek early consultation when symptoms develop. Asthma controller medications can be used during pregnancy safely, but limited data are available for some of the medicines. Newer medications like omalizumab are available for the treatment of severe allergic asthma, but there is limited experience with their use at the pregnancy. Treatment of asthma on pregnancy should planned to carefully weigh the risks and benefits to determine an optimal management plan for each individual patient.

Keywords: Asthma, asthma attack, treatment, pregnancy, lactation

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

e-posta: ediger1@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.054

GİRİŞ

Astım gebelik sürecinde en sık karşılaşılan tıbbi durumlardan biri olup, gebelerin %4-8'ini etkilemektedir. Güncel rehberler hem annenin hem de bebeğin sağlığı için gebe hastada en az atak ve en yüksek derecede kontrol düzeyi hedeflemektedir. Gebe kadınlar astım atağı için yüksek riskli öngörülmeyle birlikte hekimin dikkatini değiştirebilir risk faktörlerine vermesi, hastanın ve yanındakilerin eğitimi en uygun yaklaşımlardır⁽¹⁾.

Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte solunum sistemini etkileyen fizyolojik değişiklikler başlıca uterusun büyümesine bağlı olarak diyaframların yukarı yer değiştirmesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede ve ekspiratuvar rezerv volümde azalmadır. Göğüs kafesinde genişlemeye bağlı olarak inspiratuvar kapasite arttığı için total akciğer kapasitesinde fazla değişme olmaz. Metabolizma hızı ve O₂ tüketim artışı karşılamak için dakika volümünde %40-50 oranında artar. Progesteron solunum merkezini uyarak tidal volüm ve ventilasyon artışı yapar. Gebelik FEV₁ ve zirve akım hızı (PEFR) değerlerinde değişikliğe yol açmaz⁽²⁾.

Gebelikte İmmün Sistem

Astımda immün yanıtlar T-helper-2 (Th2) lenfositler yoluyla başlamaktadır. Gebelikte uterusu Th2 aracılıklı immünitenin baskın olması sonucu Th1'in baskılanması sayesinde immün sistemin fetusu reddetmesi önlenir. Th2 artışı annede astımda kötüleşmeyle sonuçlanabilir⁽³⁾.

Kontrolsüz Astım İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Astımın kontrolsüz oluşu ve atak için risk faktörleri hem hastaya özel hem de genel olarak değerlendirilmelidir.

Astımın Ağırlığı

Gebelerde astım genellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde etkilenmekte ve doğum sonrası 3 ay içinde eski seyrine dönmektedir. Gebelik öncesinde astımın ağırlığı ya da kontrolsüz olması gebelikteki riskin en iyi göstergesidir. Ağır astımı olan gebelerde astım kontrolsüzlük ve ağırlaşma ve atak riski artmıştır⁽¹⁾.

Schatz ve arkadaşları⁽⁴⁾ gebelik başlangıcında hafif astım olanların gebelik süresince astım atak oranını %2,6, orta şiddettekilerinkini %25,7 ve ağır astımlılarını ise %51,9 bildirmiştir. Gebelikten önceki

astım kontrolü ile gebelikteki kontrol uyumu %58-63 bildirilmiştir.

Sigara

Sigara içimi hem zayıf astım kontrolüyle hem de anne ve fetusta komplikasyonlarla ilişkilidir⁽⁵⁾. Dahası pasif içicilik eşit derecede zararlı bulunmuştur⁽⁶⁾. Çalışmalar astımlı gebelerin astımı olmayan gebelere göre daha fazla sigara içtiğini göstermektedir⁽⁷⁾. Sigara içen gebeler bırakmaları yönünde teşvik edilmelidir.

Eşlik Eden Durumlar

Allerjik rinit

Gebe kadınların gebelik süresinde %35'inde gestasyonel rinit görülmekte ve burun yakınmaları yoğun şekilde artabilmektedir. Subjektif değerlendirmeyle yapılan bir çalışmada gebelikteki astım seyrinin gestasyonel rinit seyriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. Astımlı hastalarda gebelik süresince astımın kontrolünü bozan allerjik rinit gibi durumların mutlaka tedavi edilmesi gereklidir⁽⁸⁾.

İntranazal steroidler sınırlı sistemik etkileri nedeniyle allerjik rinitte iyi bir tedavi seçeneğidir⁽⁹⁾. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) etkili ve gebelikte güvenli olarak bildirilmiştir. Loratadin ve setirizin gibi ikinci kuşak antihistaminler de gebelikte güvenlidir ancak psödoefedrinle kombine olan formları gastroşizis, intestinal atrezi gibi fetal yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir⁽¹⁰⁾.

Gastroözofageal reflü (GÖR)

Gebelikte %30-50 oranında eşlik eder⁽¹¹⁾ ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile herhangi bir konjenital malformasyon için artmış risk bildirilmiştir (Tablo 1)⁽¹²⁾.

Viral üst solunum yolu enfeksiyonu

Astımı olan gebelerin immün değişikliklerle viral enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmeleri sonucu viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYİ) geçirme riski astımı olmayan gebelere göre artmıştır ve bu durum gebelikteki astım kontrolünü bozan diğer bir etkenidir. Astımlı gebelerin ÜSYİ veya üriner sistem enfeksiyonu geçirme oranı %35 ile astımı olmayan gebelere göre (%5) anlamlı derecede artmış bildirilmiş ve enfeksiyon sıklığı ağır astımlılarda daha fazla saptanmıştır^(13,14).

Gebelikte İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşısı olan astımlı gebelerin %50'sinde gebelikte astım semptomlarında düzelme ve ataklarda azalma olmuşken, aşı olmayanlarda astımda düzelme oranı %15'te kalmıştır⁽¹⁵⁾.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği ile Aşılama Öneri Komitesi'nin önerisi; gebe kadınlarda hangi trimesterde olduğuna bakılmaksızın grip mevsimindelerse aşılama yapılması şeklindedir. Gebe kadındaki grip aşısının fetusta herhangi bir olumsuz etkisine ilişkin bilgi yoktur⁽¹⁶⁾.

Astım İlaçlarına Uyumsuzluk ve Yetersiz Tedavi

Kontrol edici astım ilaçlarına uyumsuzluk astımlı gebe kadınlarda en önemli konu olup, önlenilecek bir sorundur. Düzenli inhaler kortikosteroid (İKS) kullanımı gebelik döneminde tekrarlayan atakları ve hastane yatışlarını azaltmaktadır⁽¹⁷⁾.

Ancak gebe kadınlarda astımın yetersiz tedavi edildiği de bir gerçektir. Gebelerde astımı kontrolsüz olanların %40'ı kontrol edici ilaç kullanmamaktadır⁽¹⁸⁾. Hekimler tarafından da gereğinden daha az oranda tedavi verilmektedir; akut atakta daha az sistemik steroid uygulanmakta yani hekimlerin gebe bir hastayı tedavi etmedeki yan etkilerle ilgili çekinceleri astımlı gebe kadınların tedavisindeki yetersizliğe katkıda bulunmaktadır. Pratisyen hekimler astımlı hastanın gebe olduğunu öğrendiği zaman astım tedavisini kesmekte ya da azaltmakta, yakınmaları arttığı zaman sadece %63'ünde astım tedavisini arttırmaktadırlar⁽¹⁹⁾. Gebe kaldığını öğrenen astımlı hasta da fetusa olası etkisi endişesiyle astım ilacını almada isteksizlik duymaktadır. İKS kullanımında %40 uyumsuzluk olup, hastaların %39'u astım ilaçlarını hekime danışmadan bırakmaktadır. Astımlı gebe kadınlarda atak sebebi olarak ilaç uyumsuzluğu akla gelmelidir⁽²⁰⁾.

Gebelikte Astım Tedavisi

Astımlı bir kadın gebe kaldığında gebelik açısından yüksek risk altında olduğu düşünülerek astım ilaç tedavisi doğum uzmanı ve göğüs hastalıkları uzmanı tarafından takip edilmelidir.

Eğitim

Hasta astımın olası komplikasyonları açısından bilgilendirilmelidir. İnhaler ilaç kullanım teknikleri, tetikleyicilerden kaçınma, semptom gelişirse hekime hemen başvurma gibi konularda eğitilmelidir.

Orta ve ağır şiddetteki hastalara yazılı astım eylem planı verilmelidir⁽⁹⁾. Astım ilaçlarının olası yan etkile-

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Güncel Sınıflama.

Durum ve İlaç	Kategori	Laktasyon profili
GÖR		
H ₂ bloker		
Simetidin	B	Muhtemelen güvenli
Famotidin	B	Muhtemelen güvenli
Ranitidin	B	Muhtemelen güvenli
Proton pompa inhibitörleri		
Omeprazol	C	Bilinmiyor
Esomeprazol	B	Bilinmiyor
Lansoprazol	B	Bilinmiyor
Pantoprazol	B	Bilinmiyor
Allerjik rinit		
Setirizin	B	Bilinmiyor
Levocetirizin	B	Bilinmiyor
Loratadin	B	Muhtemelen güvenli
Desloratadin	C	Bilinmiyor
Feksofenadin	C	Muhtemelen güvenli
GÖR: gastroözofageal reflü		

ri yönünden endişelenen hastalar tedaviye devam etmeleri konusunda cesaretlendirilmelidir (Tablo 2)⁽²¹⁾.

Astımın İzlemi ve Değerlendirilmesi

Düzenli vizitlerle izlenmelidir. Solunum semptomlarının varlığı gebeliğin ileri aylarında zaten bulunabileceği için, astım kötüleşmesini göstermede duyarlı bir gösterge değildir. Astım kontrol değerlendirilmesi doğrulanmış ve nesnel yöntemler olan anketlerle (örn; Astım Kontrol Testi-AKT, Astım kontrol anketi-ACQ) ve gebelikten etkilenmedikleri için spirometri/PEF ile yapılmalıdır^(2, 9).

Genellikle aylık vizitler önerilmekle beraber kontrol sağlanamamışsa daha sık vizitler de gerekebilir.

Tedavi

Astım ilaçları genellikle güvenlidir ve olası yan etkileri olsa dahi daha iyi astım kontrolü sağlanan annelerde fetal sonuçlar daha iyi olmaktadır⁽²²⁾.

Gebe kadınlarda tedavi bireyselleştirilmelidir ve ilaç seçimi risk yarar oranına göre yapılmalıdır. Annenin astımını kontrol altına almanın yararı herhangi bir

Tablo 2. Astımlı gebe hastada eğitim verilecek konu başlıkları.

Hasta eğitim konusu	Bilgilendirme
1. Astım hakkında bilgilendirme	Temel astım bilgisi Astım gebelik ilişkisi
2. İnhaler ilaç kullanım tekniği	İlaçların doğru kullanım tekniğinin öğretilmesi
3. Tedaviye uyumun ve düzenli vizitlerin önemi	Astımlı olan gebelerde düzenli doktor viziti gerekliliği Gebelik boyunca uygun astım ilaçlarının düzenli kullanılmasının gerekliliği
4. Tetikleyici olabilecek allerjen ve iritanlara temasın azaltılmasına yönelik çevresel önlemlerin alınması Viral enfeksiyonlara karşı koruma	Alerjenlerden ve sigara dumanından kaçınılması İnfluenza aşısı (Mevsiminde)
5. Kendi tedavisini yönetme eylem planı	Yazılı olarak verilmiş devamlı tedavi listesi Semptomlar arttığında kullanılacak kurtarıcı ilaç dozları Astım atağının belirti ve bulguları hakkında bilgilendirme ve acile başvurma. Kontrol edici tedavinin arttırılması veya semptomlar arttığında oral steroidlerin eklenmesi

potansiyel riske ağır bastığında bu tedavinin verilme-
si önerilmektedir^(9, 23).

Gebelik süresince olan astım tedavisi gebe olmayana kadınınkine benzerlik göstermektedir. Gebe astımının tedavisi basamak yaklaşımı olmalıdır (Tablo 2). Astımının ağırlığına göre kontrol edici astım ilaçları başlanır. İzlemede mevcut tedaviyle kontrole ulaşılammışsa basamak çıkılmalıdır ancak kontrole ulaşınca gebeliğin sonuna doğru astım ataklarında sıklaşma olabileceğinden genellikle basamak inilmesi önerilmez, aynı şekilde devam edilir (Tablo 3)⁽²³⁻²⁵⁾. Vizit sırasında solunum semptomları olan tüm astımlı gebeler pulmoner emboli, amnion sıvı embolisi, pulmoner ödem ve pnömoni ayrırcı tanıları için değerlendirilmelidir.

Gebe Astımında Akut Atak Tedavisi

Gebelikte astım ataklarının insidansı

Astımın gebeliğe etkisi hakkındaki klasik bilgi; üçte birinde astım kontrolünde kötüleşme, üçte birinde düzelleme saptanmış, üçte birinde stabil kalma şeklindedir. Gerçekten de bu konudaki çok sayıda çalışmayı inceleyen bir meta-analizde astımlı 330 hastada toplam 366 gebelik süreci ileri dönük incelendiğinde olguların %35'inde astım kötüleşmiş, %28'inde düzelmiş, %33'ünde değişmeden kalmıştır ve gebelikte astım atağıyla hastaneye yatış oranı %5,8 (%2,4-8,2) bildirilmiştir^(4, 26-28).

Acil serviste gebe astımının değerlendirilmesinde gebeliğini göz önünde bulundurmak dışında diğer astım hastalarından fazla fark yoktur. Astım atağı orta/ağır şiddette ise yüksek riskli gebe olarak değerlendirilip deneyimli doğum uzmanı ile göğüs hastalıkları uzmanı tarafından izlenmelidir. Diğer sebepler dışlanıp astım atağı tanısı kesinleştiğinde yakın izlem yapılarak uygun tedavi başlanmalıdır. PEF ölçümleri başlanmalı ve varsa önceki PEF değeriyle yoksa beklenen değerle kıyaslanmalıdır.

Atak geliştiğinde ise uygun şekilde tedavi edilmeli ve hasta izlenmelidir. Arter kan gazında gebelikte kompense solunumsal alkaloz olabileceği için 40 mmHg gibi normal sınırdan ölçülen PaCO₂'nin relatif hiperkarbiyi ve solunum kas yorgunluğunu gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır⁽²⁹⁾.

Atak tedavisi uygun şekilde başlanmalıdır. İnhaler salbutamol her 20 dakikada 2,5 mg olarak 3 kez verilir yanıt alınmadığı takdirde atak tedavisine oral veya intravenöz kortikosteroidle devam edilmelidir. Hastanın FEV₁ değeri %40'dan düşükse veya salbutamole yanıt vermediyse tedaviye nebulize ipratropium bromid yarım saatte bir 0,25-5 mg dozda üç kez olacak şekilde eklenebilir. Hasta orta/ağır şiddette ataktaysa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Gebeliğin ileri dönemindeyse maternal-fetal monitörizasyon da yapılmalı; reaktif fetal kalp hızı için nonstress testi, ultrasonografi (US) ile amniotik sıvı hacmi tayini, fetus hareketleri, solunumu ve kalp hızı izlenmelidir⁽⁸⁾. Tedaviye yanıt izlemi 30-60 dakikada bir yapılmalıdır. Başlangıç değeri

Tablo 3. Gebelikte astımda basamak tedavisi. Astım kontrolsüz ise basamak yükseltilir. Öncelikle inhaler tekniği iyi, ilaç uyumu tam olmalıdır ve semptomların kontrolsüz astım kaynaklı olduğundan emin olunmalıdır.

Basamak	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
1	Gereklikçe SABA*	-
2	Düşük doz İKS	LTRA
3	Orta doz İKS	LTRA
4	Düşük doz İKS + LABA	Orta/Yüksek doz İKS
		Düşük doz İKS + LABA + LTRA
		Düşük doz İKS + LABA + Teofilin \$
5	Orta/Yüksek doz İKS LABA	LTRA + Teofilin
6	Oral Steroid	Omalizumab ‡

* Tüm basamaklarda gerektiğinde Kısa etkili β_2 agonist
 \$ Yavaş salımlı teofilin
 ‡ IOmalizumabın gebelik esnasında başlanması konusu kesin değildir. Hastaya gebelikten önce Omalizumab başlanmışsa devam edilebilir. Kısa ve uzun dönem güvenlik çalışması bulunmuyor.
 İKS: inhale kortikosteroid; LABA: uzun-etkili β_2 agonist; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti; SABA: kısa etkili β_2 agonist

dirmesinden 4 saat sonra hastanın eve gönderilmesi ya da izleme devam edilmesine karar verilmelidir. Eğer hasta tedaviye yanıt verdiyse ve eve gönderilecekse erken semptom tekrarını önlemek için 5-10 gün süreyle prednisone (40-80 mg/gün) başlanarak gönderilmelidir. Orta-ağır ataktaki hasta ise ya da ilk tedaviye yanıt vermediyse hastaneye yatırılmalıdır⁽²⁹⁾.

Gebelikte Ağır Astım Atağı-Yoğun Bakım

Eğer hasta maksimal tedaviye rağmen kötüleşiyorsa yoğun bakım (YB) biriminde endotrakeal entübasyon düşünülmelidir. Gebe olan astım atağındaki bir hastada FEV₁ beklenenin %25'inden düşükse veya tedaviyle FEV₁'deki düzelleme %10'un altında kalıyorsa YB için olası endikasyon olarak düşünülmelidir. Annedeki hipoksi hızla değerlendirilmeli ve olası fetal hipoksiyi önlemek için oksijen satürasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır⁽⁸⁾. Sistemik adrenalın uygulamaktan kaçınılmalıdır, zira teratojenik etkili olup, plasental ve uteral damarlarda vazokonstrüksiyona yol açar. Sistemik olarak verilen β_2 agonistin (terbutalin) tokolitik akciğer ödeme benzer tabloya yol açabileceğinden doğuma yakın dönemde kullanımından kaçınılmalı ve sadece zorunlu hallerde düşünülmelidir. Terbutalin subkutanöz olarak, 15-20 dakikada bir 0,25 mg olarak 3 doz uygulanabilir. Eğer bronkospazm devam ediyorsa intravenöz magnezyum sülfat 1-2 gram olarak 30 dakikada gidecek şekilde verilebilir⁽³⁰⁾. Helyum-Oksijen karışımının solutulması (70:30 veya 60:40) akut astım atağında ilaçların solunmasını kolaylaştırmak için ve distal hava yollarını açarak solunum işinin azaltılmasını sağlamak amacıyla denenebilir⁽³¹⁾. Fetal plasental kan akımını sağlamak için uygun volüm ye-

rine koyma tedavisi yapılmalıdır. Son trimesterdaki hastalar maksimal tedaviye rağmen kötüleşiyorsa yaşam kurtarıcı bir girişim olarak gebelik sonlandırılabilir ve bebek prematür olarak sezaryen ile alınabilir⁽³²⁾.

İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda gerekebilir. Noninvaziv ventilasyonla yapılan oksijenizasyona dirençli hipoksilerde, ağır solunumsal asidozlarda, mental durumun bozulduğu hallerde annede solunumsal yorgunluk varsa İMV endikedir. Endotrakeal entübasyonun oral yolla yapılması önerilmektedir. Gebelikte FRC azalması ve oksijen tüketiminin artması nedeniyle entübasyon sırasında her an apne gelişip arteriyel oksijende ani düşüşler olabilir. Önce endotrakeal havayolu güven altına alınır. İMV hedeflenen Tidal volüm (TV) 6-10 mg/kg ile başlatılır. Tidal volümün nispeten düşük olması solunumsal alkalozu ve barotraumayı önlediği söylenmişse de TV 12 mg/kg verilen astımlılarda komplikasyon artışı bildirilmemiştir⁽³³⁾. Uzun ekspiryum süresi ve düşük solunum sayısı dinamik hiperinflasyonu ve volütravmayı ve barotraumayı önlemek için gerekebilir. Permisif hiperkarbik ventilasyon uygulanmış olgular bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Pulmoner ödemin önlenmesi ve fetal plasental dolaşım başta olmak üzere gereken doku perfüzyonunun sağlandığından emin olmak için volüm durumunun invazif ya da noninvazif izlenmesi önerilmektedir. Özellikle sırt üstü pozisyonda iken genişlemiş uterusun vena kavaya bası yapması kalbin ön yükünün azalmasına yol açabilir. Bu durum kalp atım hacmini azaltarak hipotansiyona yol açar. Sağ kalçanın 10-15 cm yükseltilmesi uterusun yer değiştirmesini sağlayacağından vena kavadaki baskıyı düzeltebilir, sedasyon için benzodiyazepinler veya propofol kullanılabilir⁽³⁵⁾.

Doğum ve Diğer Jinekolojik Durumlar

Astımlı kadında doğum sırasında kullanılacak ilaçlar özel dikkat gerektirir. Bronkodilatör olarak doğum öncesi dönemde inhale β_2 agonistler (salbutamol) kullanılabilir. Sistemik β_2 agonistin (terbutalin) doğuma yakın dönemde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Alternatif tedavi intravenöz magnezyum sülfat olabilir⁽³⁰⁾.

Ağrı tedavisinde morfin kullanımı, olası histamin salınımı yaparak astım kontrolünü bozabileceği ve solunum baskılaması yapabileceği için önerilmez. Ağrı tedavisinde daha güvenli olan fentanil önerilir. Eğer hasta doğum öncesi aylarda yüksek dozda oral steroid kullanıyorsa adrenal yetmezlik gelişmesini önlemek için stres-doz kortikosteroid yapılması düşünülebilir⁽³⁶⁾. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuar ilaçlara bilinen bir reaksiyonu olan hastalarda indometasin bronkospazm yapabileceği için kullanılmamalıdır. Oksitosin ve prostaglandin E1 ve E2 doğum amaçlı güvenli kullanılabilir ancak prostaglandin F2alfa ve ergonovin bronkospazma yol açabileceğinden kullanılmamalıdır⁽³⁷⁾. Doğum sonrası varolan astım semptomları düzelse dahi astım tedavisi hemen kesilmemelidir.

Gebelik Süresince Astım Kontrolünde Kullanılan İlaçlar

Astım kontrolünde kullanılan ilaçlar Tablo 4'te gösterilmiştir. Genellikle çoğu güvenli olan bu ilaçlarda bazı dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Anne ve fetusla ilgili potansiyel riskler hastaya daima bildirilmelidir. İlacın laktasyon güvenlik özelliği de özellikle süt veren annelerde dikkate alınmalıdır. Tablo 3 ilaçların güvenlik profilleri görülmektedir.

β_2 agonistler

Astım tedavisinde en etkili bronkodilatörler olan β_2 agonistler beta-adrenerjik reseptörleri etkileyerek bronkospazmı çözerler. Kısa etkili β_2 agonistler (SABA) (örn; salbutamol, terbutalin) semptomlarda kurtarıcı olarak görev yapar. SABA gebelikte güvenlidir ve herhangi bir konjenital anomali, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliği veya annenin perinatal olumsuz durumuyla ilişkilendirilmemiştir⁽³⁸⁾. Orta-ağır astımda devamlı tedavide ve inhaler kortikosteroidlerle birlikte kullanılan formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili β_2 agonistlerin (LABA) gebelerde uzun dönem güvenilirliği bilinmediğinden gebelik döneminde orta doz inhale steroid ve SABA ile astım kontrolü elde edilemediğinde 'basamak yükseltmede' kullanılması önerilmektedir (Tablo 2). ABD'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food

and Drug Administration – FDA) tarafından SABA ve LABA ilaçlar grup C kategorisinde değerlendirilir.

Inhaler kortikosteroidler

Kontrolsüz astımda tedavinin esasını oluşturan ilaçlardır. Antiinflatuar özellikleri ile kontrolü sağlar ve atakları önlerler. Basamak tedavisinde SABA kullanımına rağmen semptomu olan hastada başlanan ilk kontrol edici ilaçtır (Tablo 2). İKS'ler içinde Budesonid B kategorisinde iken diğerleri C kategorisindedir.

Gebelikte İKS kullanımının etki ve yan etkilerini araştıran çok çalışma vardır. Herhangi bir anomali ya da yan etki olmaksızın astım atak sayısını ve astım nedeniyle hastane yatışını azaltmada etkili bulunmuştur⁽¹⁷⁾. İKS ile intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve diğer defektler arasında da ilişki bulunmamıştır⁽³⁹⁾. Geniş kapsamlı çalışmalara bakıldığında erken gebelik döneminde Budesonid kullanan 2014 gebede fetusta herhangi bir teratojenik etki bulunmazken⁽⁴⁰⁾, 2968 astımlı gebede gebeliğin gidişinde klinik bir etki saptanmamıştır⁽⁴¹⁾. Bu bulgular Budesonidin hem anne hem fetus için güvenilir olduğunu göstermektedir. Gebelik öncesi başka bir İKS başlanmışsa değiştirmeye gerek olmadığı ancak yeni başlanacaksa Budesonid tercih edilmesi önerilmektedir. İKS'ler LABA'dan daha güvenilir olduklarından dolayı önce düşük/ orta doz İKS'nin tek olarak başlanması, basamak yükseltmek gerektiğinde LABA ile birlikte olan kombinasyon preparatına geçilmesi önerilmektedir (Tablo 2)⁽²¹⁾.

Sistemik kortikosteroidler

Diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan akut ataktaki astımlılarda kullanılmaktadır. Sistemik steroidlerin İKS'lerle kıyaslayınca preeklampsi, gebelik diyabeti, sezaryen gereksinimi gibi durumlarla birlikteliği sıkıtır⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Fetusta yarık dudak riskini (yarık damakla veya izole) artırdığını düşündüren raporlar da vardır^(45, 46).

Sistemik steroidlerin bu riskleri kontrolsüz astımın oluşturacağı risklere göre daha hafif kalmaktadır. Bu nedenle klinisyenin esas amacı sistemik steroidler de dahil olmak üzere kullanılabilen tedavilerle olabildiğince astım kontrolüne ulaşmaya çalışmak olmalıdır. Sistemik steroid verilen astımlı gebeler gebelik diyabeti yönünden yakın izlenmelidir.

İpratropium bromid

İpratropium bromid astım atağı sırasında kısa etkili bronkodilatör olarak kullanılabilir. FDA tarafından B kategorisinde değerlendirilmekle birlikte çalışmalarda gebelerdeki güvenilirliği ve etkinliği daha düşük bulunduğundan için ilk sırada tercih edilmemelidir.

Tablo 4. Astım ilaçlarının gebelik ve laktasyon dönemindeki etkileri.

İLAÇLAR	Gebelik Kategorisi	Laktasyon profili
İnhaler Kortikosteroidler		
Beklometazon	C	Bilinmiyor
Budesonid	B	Bilinmiyor
Siklesonid	C	Bilinmiyor
Flutikazon	C	Bilinmiyor
Mometazon	C	Bilinmiyor
Ipratropium bromid	B	Bilinmiyor
LABA		
Formoterol	C	Bilinmiyor
Salmeterol	C	Bilinmiyor
Lökotrien Reseptör Antagonistleri		
Montelukast	B	Bilinmiyor
Zafirlukast	B	Güvensiz olabilir
Mast-hücre stabilizatörleri		
Nedocromil	B	Bilinmiyor
Kromolin	B	Bilinmiyor
Omalizumab	B	Bilinmiyor
Sistemik Kortikosteroidler		
Deksametazon	C	Muhtemelen güvenli
Hidrokortizon	C	Muhtemelen güvenli
Metilprednizolon	C	Muhtemelen güvenli
Prednizon	C	Muhtemelen güvenli
SABA		
Salbutamol	C	Muhtemelen güvenli
Levalbuterol	C	Bilinmiyor
Metaproterenol	C	Bilinmiyor
Pirbuterol	C	Bilinmiyor
Terbutalin	C	Muhtemelen güvenli
Teofilin	C	Muhtemelen güvenli

LABA: uzun-etkili β_2 agonist; SABA: kısa etkili β_2 agonist

Lökotrien antagonistleri

Lökotrien reseptör antagonistlerinin (örn; montelukast) gebelerdeki güvenilirliğinin değerlendirilmesinde örnek sayısı küçük olan bir çalışmada özel bir anomalî ya da perinatal olayla ilişki bildirilmemiştir⁽⁴⁷⁾. LTRA'ları FDA tarafından B kategorisindedir (Tablo 3). Montelukastın aynı zamanda güvenli bir laktasyon profili de vardır.

Teofilin

Teofilin, çok uzun yıllardan bu yana astım tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Teofilin astım kontrolünü artırır ve steroid gereksinimini azaltır. Güvenlik ve yan etkiyi azaltmak için serum ilaç düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi gereklidir. Genellikle 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ düzey tedavi edici aralık olup, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'nin üzeri toksik düzey olarak bildirilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Gebelik kategorisi C olan teofilin laktasyon profili güvenli bir ilaç olduğundan gebelik sonrası tercih edilebilir (Tablo 3). Özellikle 3. trimesterde klirensinin azalmasına bağlı serum düzeylerinde yükselme olabileceğinden izlem yapılmalıdır. Teofilin bulantı, kusma, baş ağrısı, gastrik hipersekresyon ve uykusuzluk gibi yan etkileri, ilaç etkileşimleri, sık kan düzeyi izlemi gerekmesi nedeniyle gebelikte iyi tolere edilmeye-bileceği için pek tercih edilmemektedir⁽⁴⁹⁾.

Mast-hücre stabilizatörleri

Nedokromil sodyum ve kromolin sodyum astımın kontrol edici tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Fetal anomaliyle birlikteliklerini araştıran az sayıda ve sınırlı sayılarla yapılan çalışmada fetal yan etki durumu çok açık anlaşılammaktadır. Emilimleri çok sınırlı olduğu için sistemik ve fetal etkisi olmayacağı düşünülebilir. Ciddi yan etki bildirilmemiştir. FDA tarafından gebelik kategorisi B olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde daha etkili tedavilerin varlığıyla daha az kullanılmaktadırlar. Ancak diğer ilaçları tolere edemeyen hastalarda ve egzersizle uyarılan astımda düşünülebilirler^(26, 50).

Omalizumab

Omalizumab insan IgE antikorlarına selektif olarak bağlanabilen rekombinan DNA türevi monoklonal antikordur. Bu sayede bazofil ve mast hücrelerinde bulunan yüksek afiniteli reseptörlere IgE'nin bağlanmasını ve dolayısıyla hücrenin aktive olmalarını önlemektedir. Anti IgE tedavisi orta-yüksek dozda İKS ve uzun etkili $\beta 2$ agonist kombinasyonu kontrol altına alınamayan orta ve ağır astımlı olgularda IgE düzeyi 30-1500 IU/mL aralığında ve perennial allerjenlere pozitif deri testi varsa endikedir. Birçok klinik çalışmada anti IgE tedavisiyle astım ataklarında, sistemik steroid kullanma gereksiniminde, acil vizitlerinde ve tüm semptomlarda azalma gösterilmiştir⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

U.S. Food and Drug Administration tarafından Omalizumab'ın gebelik kategorisi B olarak bildirilmiştir ancak gebelik sırasında kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça azdır (Tablo 3). Omalizumab'ın gebelik dönemindeki kullanımını da izleyen gözlemsel EXPECT çalışmasında gebeliği sırasında ya da en erken gebelikten 8 hafta önce Omalizumab almış olan 250 gebe ve çocuğunda değerlendirme yapılmıştır. Toplam 170 gebelik durumunda ortalama omalizumab maruziyeti ortalama 7,7 ay olup, önemli bir doğum anomalisi görülmemiştir⁽⁵⁵⁾. Bu önbulgular cesaret verici olmakla beraber çalışmanın tam yayınlanmasını da beklemek gereklidir. Gebelikte omalizumab kullanımında güvenilirlik dışında başka durumlara da dikkat etmek gerekmektedir. İlaç dozu hastanın kilosuna göre hesaplandığından

gebelikte kilo artışı olan hastada dozun nasıl ayarlanacağı ve bunun astım kontrolüne etkisi de belirsizdir. Öte yandan astımlı gebenin omalizumabdan göreceği klinik yararın gebe olmayan bir astımlınıninkiyle benzer olup olmadığı da bilinmemektedir. Omalizumabın gebelik döneminde başlanıp başlanamayacağı da belirsizdir. Ancak hasta önceden omalizumab kullanıyorsa ve astımı kontrol altında ise gebe kaldığında da ilaca devam etmesi önerilmektedir. Bu sorulara ancak gelecek çalışmalar yanıt verebilecektir.

SONUÇ

Astım gebelerde sık karşılaşılan bir klinik durum olup anne ve bebeğin sağlığını etkileyebilmektedir. Gebelikteki komplikasyonları önlemede en önemli konu astımın kontrolünün sağlanması olarak öne çıkmaktadır. Astımlı bir gebe yüksek riskli olarak değerlendirilip doğum uzmanı ve göğüs uzmanı tarafından yakın şekilde takip edilmelidir. Basamak tedavisi uygulanarak astımda kontrole ulaşmak hedeflenmelidir.

Klinisyenler astımlı gebeyi tetikleyicilerden kaçınma, doğru inhaler tekniği, ilaçları uyumlu kullanma ve semptom geliştiğinde erkenden doktora başvurma yönünden uyarmalı ve eğitmelidir. Astım ilaçlarının anne ve bebeğe etkileri konusunda bilgiler sınırlı olsa da genel olarak bu tedavi güvenli olarak değerlendirilmektedir. Her yaklaşımda olduğu gibi risk yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir çünkü astım kontrolü anne ve bebek sağlığıyla paralel gitmektedir.

KAYNAKLAR

1. McCallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 13-7.
2. Brancazio LR, Laifer SA, Schwartz T. Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 383-6.
3. Saito, S, Shiozaki, A, Sasaki, Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 115-22.
4. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 283-8.
5. Salihu, H. and Wilson, R. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007; 83: 713-20.
6. Oberg, M, Jaakkola, M, Woodward, A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377: 139-46.
7. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax* 2010; 65: 739-44.

8. Schatz M, Dombrowski M. *Clinical practice. Asthma in pregnancy*. *N Engl J Med* 2009; 360: 1862-9.
9. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. *NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment- 2004 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34-46.
10. Piette V, Daures JP, Demoly P. *Treating allergic rhinitis in pregnancy*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 232-8.
11. Majithia R, Johnson D. *Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date*. *Drugs* 2012; 72: 171-9.
12. Pasternak B, Hviid A. *Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects*. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-23.
13. Minerbi-Codish I, Fraser D, Avnun L, Glezerman M, Heimer D. *Influence of asthma in pregnancy on labor and the newborn*. *Respiration* 1998; 65: 130-5.
14. Forbes RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PA. *Impaired type I and III interferon response to rhinovirus infection during pregnancy and asthma*. *Thorax* 2012; 67: 209-14.
15. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastrorade JG. *Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department*. *Respir Med* 2011; 105: 1434-40.
16. Ali Z, Ulrik CS. *Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy*. *Journal of Asthma and Allergy* 2013: 653-60.
17. Wendel P, Ramin S, Barnett-Hamm C. *Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study*. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 150-4.
18. Louik C, Schatz M, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. *Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 110-7.
19. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, George J. *Management of asthma in pregnant women by general practitioners: a cross sectional survey*. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 121.
20. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessell CG, Clifton VL. *Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy*. *Eur Respir J* 2005; 26: 435-41.
21. Tamási L, Horváth I, Bohács A. *Asthma in pregnancy – immunological changes and clinical management*. *Respir Med* 2011; 105: 159-64.
22. Blais L, Forget A. *Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women*. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1379-84.
23. Dombrowski M, Schatz M. *ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 457-64.
24. National Heart Lung and Blood Institute Expert Panel Report 3: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. 2007 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm> (accessed 10 May 2012).
25. Global Initiative for Asthma *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf (accessed 10 May 2012).
26. Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS, Kline PA, Hargreave FE, Newhouse MT. *Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 924-31.
27. Gluck JC, Gluck PA. *The effect of pregnancy on the course of asthma*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 63-80.
28. Murphy V, Clifton V, Gibson P. *Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes*. *Thorax* 2006; 61: 169-76.
29. Maselli DJ, Adams SG, Peters JI, Levine SM. *Management of asthma during pregnancy*. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7: 87.
30. Silverman R, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. *Acute Asthma/Magnesium Study Group. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial*. *Chest* 2002; 122: 489-97.
31. McGarvey J, Pollack C. *Heliox in airway management*. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 905-20.
32. Elsayeg D, Shapiro J. *Management of the obstetric patient with status asthmaticus*. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 396-402.
33. Peters JI, Stupka JE, Singh H, Rosscrucker J, Angel LF, Melo J, et al. *Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience*. *Respir Med* 2012; 106: 344-8.
34. Shapiro JM. *Management of respiratory failure in status asthmaticus*. *Am J Respir Med* 2002; 1: 409-16.
35. Mighty H. *Acute respiratory failure in pregnancy*. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 360-8.
36. Hardy-Fairbanks A, Baker E. *Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 159-72.
37. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. *Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies*. *Thorax* 1988; 43: 12-8.
38. Schatz M, Zeiger R, Harden K, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. *The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 686-95.
39. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. *Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 427-32.
40. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. *Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392-5.

41. Norjavaara E, De Verdier M. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 736-42.
42. Schatz M, Zeiger R, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 301-6.
43. Alexander S, Dodds L, Armson B. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 435-40.
44. Perlow J, Montgomery D, Morgan M, Towers C, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 963-7.
45. Czeizel A, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56: 335-40.
46. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías M. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
47. Bakhireva L, Jones K, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 618-25.
48. Barnes P. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-8.
49. Tan K, Thomson N. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000; 109: 727-33.
50. Blumenthal M, Selcow J, Spector S, Zeiger R, Mellon M. A multicenter evaluation of the clinical benefits of cromolyn sodium aerosol by metered-dose inhaler in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 681-7.
51. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 931-45.
52. Busse W, Corren J, Lanier B, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
53. Holgate S, Chuchalin A, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
54. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
55. Namazy J, Cabana M, Sheuerle A. The Xolair® Pregnancy Registry (EXPECT): an observational study of the safety of omalizumab during pregnancy in women with asthma. In: American Thoracic Society International Conference. San Francisco, CA, USA, 18-23 May 2012, p. A4240, Session C34, poster E24.