

Gebelik ve Astım

Pregnancy and Asthma

Dr. Binnaz Zeynep YILDIRIM

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

ÖZET

Astım gebelikte en sık görülen solunumsal hastalıktır. Kontrolsüz astım hem anne hem de fetus için hayati tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. İyi astım kontrolü hastaların hastalık, tedavi ve komplikasyonlar konusunda eğitilmelerini ve etkin tedavi almalarını içerir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların bir çoğu gebelerde de güvenle kullanılabilir. Yeni çıkan ilaçlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Astımlı gebelerin yakın ve dikkatli takibi, atakların önlenmesi ve tedavisi, tetikleyicilerden kaçınılması hem anne hem de bebeği oluşabilecek komplikasyonlardan korur.

Anahtar Kelimeler: Astım, atak, gebelik, inhaler tedavi, steroid.

SUMMARY

Asthma is the most common pulmonary disease complicating pregnancy. Uncontrolled asthma may cause potentially lethal complications both for the mother and fetus. The essentials of good asthma management include proper education of the patients on the disease, treatment and potential complications and active treatment of patients. Most of the drugs used for asthma control can be safely used in pregnant asthmatics. Recent and emerging drugs need more studies. Frequent and accurate monitoring of patients, preventing and treating exacerbations, and other conditions influencing the course of asthma may prevent adverse perinatal outcomes for both mother and baby.

Keywords: Asthma, exacerbation, inhaled treatment, pregnancy, steroid.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Binnaz Zeynep YILDIRIM

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

e-posta: bzeynepyildirim@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2020.022

GİRİŞ

Astım, gebelikte en sık görülen solunumsal hastalıktır⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda tüm gebeliklerin %2 ila %13'üne astımın eşlik ettiği bildirilmiştir⁽¹⁻³⁾. Gebelikte kontrolsüz astım hem maternal, hem fetal komplikasyonlara yol açabilir^(4,5). Gebede kontrolsüz astımın en önemli nedeni ilaç yan etkilerinden korunarak yetersiz tedavi alınmasıdır.

GEBELİĞİN ASTIM ÜZERİNE ETKİSİ

Gebelikte oluşan anatomik, hormonal ve immünojenik değişiklikler, astım kontrolü üzerine önemli rol oynar. Oluşan anatomik değişiklikler sonucunda tidal volüm (TV) ve inspratuvar kapasite (IC) artarken, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve vital kapasite (VC) gebelik süresince azalır. Forse ekspratuvar volüm birinci saniye (FEV₁), pik ekspratuvar akım ve hava yolu direnci ise değişmez.

Gebelik süresince serum kortizol seviyesinde 2, serum progesteron seviyesinde 9, serum östrojen seviyesinde ise 100-1000 kat artış izlenir. Kortizol ve progesteronun bronkodilatasyon yapması beklense de, bu hormonların glukokortikoid reseptörlerine kompetitif afinitesinden dolayı bu etki belirgin değildir⁽⁶⁾. Ancak progesteron, mukozal vazodilatasyon ve kongesyon etkisi ile rinit ve laringofarengeal ödeme sebep olarak astım alevlenmesine sebep olabilir.

Gebelikte immünojenik değişiklikler T-helper hücre dengesinin Th2 baskın hale gelmesi sonucu oluşur ve astım alevlenmesine yatkınlık yapabilir⁽⁶⁾. Ek olarak, fetal antijenlere maternal reaksiyon oluşumunu engellemek için efektör T hücre ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonu azalarak immünsüpresyon gelişir ki bu da viral enfeksiyonlar ve olası komplikasyonların gelişimini kolaylaştırır⁽⁷⁾.

Gebelik sırasında önceden varolmayan astım gelişebileceği gibi, mevcut astım kontrolünde değişiklikler de izlenebilir. Gebe astımlıların 1/3'ünde iyileşme, 1/3'ünde kötüleşme, 1/3'ünün ise stabil kaldığı bilgisi yaygın olsa da⁽⁸⁾, yakın zamanda yapılan vaka-kontrollü bir çalışmada, gebelikte astımın ağırlaşma oranı %18.8 gibi, beklenenden çok daha düşük bir oranda izlenmiştir⁽⁹⁾. Gebelik öncesi ağır ve kontrolsüz astımlı olan hastaların gebelik sırasında ağırlaşma riski daha fazladır. Eski olmakla birlikte Schartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebe ağır astım olgularının %52'sinde gebelikte alevlenme görülürken, bu oran orta ve hafif astım olgularında sırasıyla %26 ve %13'tür⁽⁸⁾. Gebelikte en şiddetli ataklar 29-

36. haftalar arasında gözlenmiş⁽⁸⁾, farklı çalışmalarda ise ikinci trimesterin ataklar için daha riskli olduğu vurgulanmıştır^(10,11). Gebeliğin son dört haftasında semptomlar azalmakta, doğum sırasında ise olguların %90'ında atak görülmemektedir.

ASTIMIN GEBELİK ÜZERİNE ETKİSİ

Astımın preeklampsi, gestasyonel diabetes, gestasyonel hipertansiyon, kongenital malformasyonlar (yarak damak-yarık dudak), prenatal kanama ve plasenta previa gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir^(4,5). Erken doğum ve sezaryan doğum riski, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan ölümü de çeşitli çalışmalarda astım ile ilişkili bulunmuştur⁽¹²⁻¹⁴⁾. Komplikasyonların olası sebepleri olarak hipoksi, maternal inflamasyon, uterine kas gevşekliğinde değişiklik, plasentada 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği ve ilaç etkisi (betamimetik) düşünülmektedir^(15,16). Olası komplikasyonlar gebelik için kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir; çünkü etkin tedavi ve iyi astım kontrolü ile komplikasyonların önüne geçilebileceğini bildiren çalışmalar ve rehberler mevcuttur^(15,17). Gestasyonun 18. haftasından önce çalışmaya alınan, aylık spirometre, fraksiyone eksale nitrik oksid (FENO) ve tedavi ayarlaması ile takip edilen gebe astımlıların %80'inde kontrol sağlanmış ve bir çok komplikasyonun önüne geçilmiştir. Ancak aynı çalışma, tam kontrol sağlansa dahi bu hasta grubunda preeklampsi ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) için küçük fakat anlamlı bir risk artışı olduğunu da göstermiştir⁽¹⁸⁾. Aynı kişinin farklı gebeliklerinin farklı seyredebileceği akılda tutulmalıdır.

GEBELİKTE ASTIM TANISI

Genel olarak astım tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi solunumsal semptomlarla seyreden, değişken ekspratuvar hava yolu darlığının eşlik ettiği, çeşitli faktörlerle tetiklenebilen kronik hava yolu inflamasyonu olarak tanımlanır. Reversibilite testi ya da bronş provokasyon testi pozitifliği, veya PEF değişkenliğinin gösterilmesi değişken hava yolu darlığı tanısını koydurur⁽¹⁷⁾.

Genel popülasyonla kıyaslandığında, gebelerde de astım benzer klinik bulgularla ortaya çıkar. Ancak özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde nonastmatik gebelerin 2/3'ünde de fizyolojik değişikliklere bağlı dispne gelişebileceği akılda tutulmalı, anamnez ve fizik muayenede dikkatli olunmalıdır. Toplumdan farklı olarak fetal distres ve maternal hipoksemiye sebep olabileceğinden her türlü provokasyon testi (bronş provokasyon, alerjik deri testi) gebelerde

kontrendikedir⁽¹⁹⁾. Spirometri, PEF ölçümü, FENO ölçümü tanıda ve takipte güvenle kullanılabilir. Pre-eklempsi ve servikal yetmezlik varlığında spirometri ve PEF ölçümü de kontrendikedir⁽²⁰⁾.

GEBE ASTIMLARIN TAKİP VE TEDAVİSİ

Astım tedavisinde amaç, en iyi solunum fonksiyonuna ulaşarak stabil, asemptomatik durum sağlamak, normal aktivite seviyesinde kalmak ve atakları engellemek; bunu yaparken de anne ve fetüsta ilaç yan etkisi riskini minimumda tutmaktır. Astımın kontrol altına alınması hem anne hem fetüs için komplikasyon gelişme olasılığını azaltır⁽¹⁵⁾.

GINA raporuna göre gebelerde iyi astım kontrolü için önemli noktalar⁽¹⁷⁾;

- Aktif astım tedavisi ilaçların potansiyel riskine göre daha önemlidir (Kanit A),
- Güvenilirlikleri net kanıtlanmamış olsa dahi, semptom kontrolü ve atakların önlenmesi için mevcut ilaçların kullanılması doğrudur (Kanit A),
- İnhaler kortikosteroidlerin (ICS) kesilmesi atak için bir risk faktörüdür (Kanit A),
- Tedavi azaltılması önerilmez (Kanit D),
- Hastalara bilgilendirici materyal sağlanması,
- Aylık takip önerilir,
- Solunum yolu enfeksiyonlarının monitörizasyonu ve doğru tedavisi,
- Atakların kısa etkili beta-agonistler (SABA), oksijen ve gereğinde sistemik kortikosteroidler (SCS) ile erken tedavisi.

Astımlı gebeler, mutlaka aylık olarak takip edilmeli, kontrendikasyon yok ise spirometri veya PEF metre ölçümü yapılmalıdır. PEF 380-550 L/dakika aralığında olmalıdır, ancak her hastanın kendi efor kapasitesine göre en iyi değerinin değişebileceği unutulmalıdır. En iyi değerinin %90'nın üzerinde olması optimal kontrol olarak değerlendirilir⁽¹⁹⁾. Gebelikte efektif astım takibinin bileşenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Farmakolojik Tedaviler

Gebelikte astım tedavisinde kullanılan ilaçlar normal popülasyondan farklılık göstermez; ancak tedavi planlamasında bazı farklılıklar vardır. Bunlardan biri, kontrol değerlendirmesinin gebelerde üç ayda bir yerine ayda bir yapılmasıdır. Bir başka fark, basamak indirme yaklaşımının gebelikte nadiren uygulanma-

Tablo 1. Gebelikte etkin astım takibinin bileşenleri⁽²¹⁾.

Astım kontrolünün objektif testlerle aylık değerlendirilmesi
<ul style="list-style-type: none"> • Valide edilmiş bir anket ile anamnez alınması (AKT, GINA, ACQ) • Spirometri ya da PEFmetre ölçümü • Otuzikinci haftadan sonra fetal monitörizasyon
Hasta eğitimi
<ul style="list-style-type: none"> • Doğurganlık çağındaki tüm astımlı kadınların genel eğitimi • Doğru inhaler teknik eğitimi • Yazılı astım hareket planı • İlaçların teratojen etkileri hakkında endişelerin giderilmesi ve ilaç kesilmesinin olası risklerinin anlatılması
Çevresel tetikleyicilerden kaçınılması (polen, küf, mantar, ev tozu, hava kirliliği vb.)
Sigaranın bırakılması
Komorbid durumların (GÖR, rinit, alerji) tedavisi

sıdır. Genel yaklaşım, ilaç dozu uygunsuz derecede yüksek olmadığı sürece, astım kontrolünü sağlayan dozda tedaviye devam edilmesidir⁽¹⁷⁾. Eğer hastaya gebe kalmadan önce anti-IgE ya da spesifik immüno-terapi başlandı ve fayda görüyorsa, gebelik boyunca da aynı tedavinin devamı önerilmektedir, ancak gebelikte potansiyel anafilaksi riski nedeniyle bu tedavilere başlanmamalıdır⁽²²⁾. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ve güvenilirliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Glukokortikoidler: İnhaler kortikosteroidler (ICS) astım tedavisinin temelini oluşturur. Hava yollarında inflamasyonu baskılamak için sistemik yan etkilerin de minimum seviyede kalmasına olanak sağlarlar. Budesonid, beklometazone uzun süredir kullanımda olmaları ve haklarında daha uzun süreli bilgi olması nedeniyle tercih edilen ICS'lerdir^(23,24). 83043 gebenin alındığı Danimarka kayıt çalışmasında, 1. trimesterde glukokortikoid kullanımının kongenital malformasyon ya da yarık damak/dudak yaptığına dair bulguya rastlanmamıştır⁽²⁶⁾. Yapılan çalışmalarda inhaler steroidlerin teratojenik etkisi gösterilemese de, ICS kullanmayan gebelerin düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip oldukları gösterilmiştir⁽²⁷⁾.

Düşük doz ICS'nin gebelikte astım atak riskini azalttığı bilinmekle birlikte, 1. trimesterde yüksek doz ICS kullanan gebelerin (> 1000 µg/gün) bebeklerinde malformasyon riskinin daha fazla olduğunu bildiren

Tablo 2. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ve güvenilirlik profilleri^(24,25).

Etken Madde	FDA	Gebelik	Doğum	Emzirme	Gözlemler/Uyarılar
SABA (salbutamol / terbutalin)	C/C	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Genel popülasyonla benzer yan etki profiline sahiptir. Sistemik uygulanması maternal/fetal taşikardi, maternal hiperglisemi, fetal hipoglisemiye sebep olabilir. Doğum sırasında tokolitik etki yapabilir
LABA Formoterol/ Salmeterol	C/C	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Yeterli veri yoktur ancak reçetelenme sonuçlarına göre güvenli oldukları düşünülmektedir. Salmeterol deneyimin fazla olmasından dolayı formoterole tercih edilebilir ancak gebelik öncesinde formoterol kullanılıyorsa ilaç değiştirilmemelidir
Ultra-LABA Olodaterol/ Vilanterol	-/C	Olası güvenli	Olası güvenli	Olası güvenli	İnsanlarda veri yok; hayvan çalışmaları düşük risk göstermekte
LAMA Tiotropium bromid	-	Olası güvenli	Olası güvenli	Kullanılabilir	Gebelik ve emzirme döneminde sınırlı veri bulunmakta. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilememiş, yüksek dozda fetal toksisite bildirilmiş
Teofilin	C	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Teratojenik etki bildirilmemiş. Kan düzeyleri takip edilmeli. Gebeliğin sonuna kadar kullanılırsa uterin kasılmaları engelleyebilir.
ICS Budesonid/ Beklometazon/ Flutikazon	B/-/-	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Standart dozlarda major malformasyon, erken doğum, DDA ile ilişki gösterilmemiştir. Kontrol edici minimum dozda tedavi edilmelidir.
Sistemik steroid Prednizolon/ Prednizon/ Hidrokortizon	C/C/C	Olası güvenli	Olası güvenli	Olası güvenli	Çalışma sonuçları çelişkilidir: Genel olarak güvenli. DDA, erken doğum, yarık damak ± dudak, pre-eklempsi riskinde artış bildiren çalışmalar mevcut
LTRA Montelukast/ Zafirlukast	B/B	Olası güvenli	Olası güvenli	Olası güvenli	Yeterli veri yok. Gebelik öncesi kullanıyor ise devam edilebilir

Tablo 2. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ve güvenilirlik profilleri (devamı)^(24,25).

Monoklonal antikorlar Omalizumab/ Mepolizumab/ Reslizumab	B/-/-				Omalizumab gebelikten önce başlanmıyorsa gebelik süresince de kullanılabilir fakat gebelik döneminde başlanması önerilmemektedir
Spesifik İmmünoterapi (Subkütan/sublingual)	-	Olası güvenli	Olası güvenli	Olası güvenli	Kongenital malformasyon yaptıklarına dair veri yok. Gebelikten önce başlanmıyorsa gebelik süresince de kullanılabilir fakat gebelik döneminde başlanması önerilmemektedir.

SABA: Kısa etkili beta-agonist; LABA: Uzun etkili beta-agonist; Ultra-LABA: Ultra uzun etkili beta-agonist; LAMA: Uzun etkili muskarinik antagonist; ICS: İnhaler kortikosteroid; LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri.

çalışma mevcuttur⁽²⁸⁾. Tüm çalışmalar sonucunda 1. ve 2. trimesterde 800 µg/gün, 3. trimester de ise 900 µg/günün üzerinde ICS'nin annede steroid ilişkili sistemleri etkileyebileceği, ancak fetal sistemlerin etkilenmeyeceği, bu nedenle bu dozlarda ICS kullanımının gebelerde fetal büyüme ve gelişim üzerine herhangi bir etkisi olmayacağı sonucuna varılmıştır⁽²⁹⁾.

Gebelikte kontrolsüz astım ya da atak sırasında oral steroid kullanımı gerekebilir. Epidemiyolojik çalışmalar ilk trimesterde steroid kullanımını yarık damak ± dudak ile ilişkilendirse de⁽³⁰⁾, daha sonraki çalışmalar bu sonucu desteklememiştir^(31,32). Oral steroidlerin gebelikte uzun süreli kullanımı pre-eklempsi, erken doğum ve düşük doğum ağırlığına sebep olabilir⁽³³⁻³⁵⁾. Tüm veriler ışığında rehberler, kötü astım kontrolünün sonuçlarının sistemik steroidlere bağlı potansiyel risklerden daha yüksek olduğunu ve gerektiğinde sistemik steroidten kaçınılmasını vurgulamaktadır. Gebelikte seçilecek olan steroid, %90'ının plasentada metabolize edilmesi nedeniyle Prednisolon olmalıdır.

β₂-agonistler: İnhaler β₂-agonistler, gebeliğin tüm dönemlerinde kullanılabilirler. Gebelerde güvenli verisi olan salbutamol, kurtarıcı ilaç olarak birinci seçenektir. Formoterol ve salmeterol, farmakolojik ve toksikolojik olarak salbutamole benzediklerinden kontrol edici ajan olarak steroid ile beraber kullanılabilirler. Salmeterol, daha uzun süredir piyasada olması nedeniyle formoterole tercih edilebilir⁽³³⁾. Yapılan çalışmaların çoğunda β₂-agonistler ile düşük doğum ağırlığı ve major kongenital malformasyon arasında ilişki gösterilememiştir^(36,37). Literatürde gebelikte β₂-agonist kullanımının düşük doğum ağırlığı, gast-

roşizi ve yarık damak ile ilişkili olabileceğini düşündüren birkaç çalışma olmakla birlikte^(38,39), bu çalışmalardaki hasta grubunun kontrolsüz astım olup sık kurtarıcı ilaç kullandıkları düşünülürse gelişen bu komplikasyonların ilaçlara mı, kontrolsüz astıma mı bağlı olduğu netleştirilememiştir. Sonuç olarak, β₂-agonistler rehberlerde inhaler steroidlerin yanında semptom giderici ve kontrol edici ilaçlar olarak gebelerde de önerilmektedirler^(17,25).

Antikolinergikler: İpratropium bromür, özellikle salbutamol ile kombine kullanımda semptom giderici olarak gebelerde önerilmektedir. Gösterilmiş herhangi bir yan etkisi olmamakla birlikte, hastane yatışı ya da solunum fonksiyonlarında düzelme üzerine etkisi gösterilememiştir⁽⁴⁰⁾. Orta-yüksek doz ICS ya da ICS + LABA kullanan, kontrolsüz ya da kısmi kontroldeki astım hastalarının tedavisine tiotropium eklenmesi ile solunum fonksiyonlarında ve atak sıklığında iyileşme gözlenmiştir^(41,42). Gebe astımlarda tiotropium kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilememiş, ancak yüksek dozlar fetal toksisiteye ve büyüme gelişme geriliğine sebep olmuştur.

Teofilin: Düşük doz teofilin, tek başına ICS'nin yeterli olmadığı, persistan astımda alternatif uzun etkili bronkodilatör olarak kullanılabilir. Teofilinin gösterilmiş herhangi bir teratojenik ya da büyüme gelişme geriliği yapıcı etkisi yoktur⁽⁴³⁾. Teofilin plasentadan geçebilir ve serum teofilin düzeyi 10 µg/mL'yi geçtiğinde, transient neonatal kusma, tremor ve taşikardi görülebileceği, 20 µg/mL'yi geçtiğinde ise toksik reaksiyon riskinin çok arttığı gösterilmiş-

tir⁽⁴⁴⁾. Bu nedenle serum teofilin düzeyi yakın takip edilmeli, gebelerde 5-12 µg/mL seviyesinde tutulmalıdır. Günümüzde teofilin, ICS ile kontrol altına alınamayan astım hastalarında birinci seçenek değil, LABA'lara alternatif olarak düşünülmelidir.

Omalizumab: Anti-IgE monoklonal antikor olan omalizumabın, gebe olmayan, ICS kullanımıyla semptomları kontrol altına alınamayan persistan astım hastalarında tedaviye eklendiğinde atakları azalttığı, semptomları giderdiği, hastane başvurularını azalttığı ve steroid dozunda azalma sağladığı gösterilmiştir. Prospektif, gözlemsel bir çalışma olan EXPECT çalışmasında, gebelikten önceki sekiz hafta içinde ve gebelik sırasında en az bir doz omalizumab tedavisi almış 191 gebe takip edilmiş, majör kongenital anomali, premature doğum ve düşük doğum ağırlığı diğer astım hastaları ile benzer bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Bu nedenle gebelik öncesinde omalizumab tedavisi almakta olan hastaların gebelik boyunca bu tedaviye devam etmesi önerilmektedir. Ancak potansiyel anafilaksi riskinden dolayı, gebelikte bu tedaviye başlanmaması önerilir⁽⁴⁶⁾.

Omalizumab ile ilgili bir başka sorun da doz hesaplanmasındadır. Kilo ve total IgE düzeylerine göre hesaplanarak iki ya da dört haftalık aralıklarla subkutan enjeksiyon yapılır. Gebelerde hızlı kilo alımı nedeniyle, kiloya göre doz titrasyonunda güçlük çekilebilir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Ülkemizde mevcut olan iki LTRA, montelukast ve zafirlukast, ICS'lere göre daha az efektif olup, diğer tedavilere ek olarak kullanılırlar. ICS'nin yanına eklendiğinde ICS'ye LABA eklenmesi kadar etkili oldukları gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. 1164 LTRA kullanan gebenin alındığı bir çalışmada, LTRA'ların majör kongenital anomali riskini arttırdığı gösterilememekle birlikte⁽⁴⁸⁾, bir çalışmada gestasyonel diyabet, pre-eklampsi, annede düşük kilo, erken doğum, düşük Apgar skoru, gebelikte LTRA kullananlarda daha fazla bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. LTRA'ların gebelik öncesi kullanırken fayda gören astımlarda gebelikte de devam edilmesi önerilmektedir.

Anti-IL-5 antikorlar (mepolizumab, reslizumab, benralizumab): Anti-IL-5 antikor olan bu ilaçlar, ağır, eozinofilik astımın idame tedavisinde FDA onayı almışlardır. Bu antikorlar, özellikle üçüncü trimesterde plasentadan fetüsa geçebileceğinden, bu ilaçların gebelerde kullanımıyla ilgili insan çalışması bulunmamaktadır. Ancak maymunlarda gebelik ve postpartum 6.5 ay boyunca iki haftada bir iv benralizumab uygulanarak yapılan çalışmada, herhangi bir zarar gözlenmemiştir⁽⁵⁰⁾.

Alerjen immünoterapi (AIT): AIT, semptomların belirli bir alerjenle tetiklendiği, tam ya da kısmi kontroldeki astım hastalarında değerli bir tedavi yöntemidir; fakat, gebelerde dikkatli olunmalıdır. Literatürde anafilaksi sırasında uterin kasılmalar olabileceği yanı sıra, arı venom desensitizasyonu yapılan 28 yaşında gebenin 24 haftalık erken doğum yaptığı olgu da bildirilmiştir⁽⁵¹⁾. AIT alan 90 atopik annenin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, prematur doğum, düşük, neonatal ölüm ve kongenital malformasyon sıklığı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır⁽⁵²⁾. İkiyüzseksen gebeyi içeren prospektif bir çalışmada ise üç gruba ayrılan gebe astımlar arasında AIT alan grupta komplikasyon oranı, Budesonid ve Salbutamol alan gruplara göre çok daha düşük saptanmıştır⁽⁵³⁾. Genel yaklaşım, halihazırda AIT sabit yada azalan dozlarda alan ve semptomatik iyileşme gözlenen hastalarda gebelikte de tedaviye devam edilmesi, ancak gebelikte yeni tedaviye başlanmaması yönündedir⁽¹⁹⁾.

Akut Atak Tedavisi

Gebelikte astım atağı, semptomlarda planlanmamış hastane/acil başvurusu, hospitalizasyon ya da oral steroid kullanımını gerektiren ağırlaşmayı tanımlar ve tüm gebe astımların %20-45'inde görülür. Hafif, orta, ağır astımlı gebelerde ağır atak geçirme olasılığı prospektif bir çalışmada sırasıyla %8, %47 ve %65 olarak saptanmıştır⁽⁵⁴⁾. Ataklar en sık ikinci trimesterin sonlarında, ortalama 25. haftada görülür. En sık tetikleyiciler viral enfeksiyonlar, ICS tedavisine uyumsuzluk ve astımın yetersiz tedavi edilmesidir^(55,56).

Astım atağının tedavisi gebe ve gebe olmayanlarda benzerdir. Önemli olan, gebede atağın erken tanınmasıdır. Semptomlarda kötüleşme, PEF takibi ve fetal monitizasyon hastanın durumu hakkında bilgi verir. PEF ölçümünde %50'den fazla düşme ağır atağın göstergesidir⁽³³⁾. SABA ve ICS ile semptomatik iyileşme sağlanamayan ya da kötüleşen hastalar hospitalize edilmelidir. Oksijen desteği verilerek maternal ve fetal hipoksi engellenmeli, gereğinde oral ya da parenteral steroidler geç kalınmadan kullanılmalıdır. Tüm tedavi boyunca hem anne hem fetüs yakın takip edilmelidir.

Gebelerde astım ve astım dışı endikasyonlarda başarılı noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulamaları ile ilgili vaka serileri ya da vaka bildirimleri bulunmaktadır. Deneyimli kişilerce, dinamik hiperinflasyonu minimumda tutarak, düşük dakika ventilasyon ile solunum desteği sağlanmalıdır⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾.

Doğum

Endojen steroid salınımına bağlı olarak astım hastalarının %90'ında doğum sırasında atak görülmez, inhaler bronkodilatatörler semptom kontrolünü sağlamada yeterli olurlar. Kronik ya da sık sistemik steroid kullanmak zorunda olan gebeler ise doğum sırasında adrenal yetmezliğe girebilir; bu nedenle doğum sırasında ve bir gün sonrasında altı-sekiz saatte bir 100 mg hidrokortizon uygulanabilir. Doğum sırasında yüksek doz SABA kullanıldı ise, yenidoğanın ilk 24 saat boyunca hipoglisemi için yakın takip edilmesi gerekir. Gebe astımlılarda serviks dilatasyonu, analjezi ve anestezi için seçilecek ilaçlara da dikkat edilmelidir. Oksitosin ve prostaglandin E2 doğum induksiyonunda kullanılabilir. Fentanil uygun bir analjeziktir ancak morfine benzer narkotik analjeziklerin histamin salınımı ve bronkospazmı tetikleyebileceklerinden kullanımından kaçınılmalıdır. Solunum yolu enfeksiyonu ve atelettaziden kaçınmak için kontrendikasyon yok ise epidural anestezi genel anesteziye tercih edilmelidir⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

SONUÇ

Gebelikte astım takip ve tedavisi günlük pratikte halen klinisyenleri zorlamaktadır. İyi astım kontrolü hastaların hastalık, tedavi ve komplikasyonlar konusunda eğitilmelerini ve etkin tedavi almalarını içerir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların bir çoğu gebelerde de güvenle kullanılabilir. Yeni çıkan ilaçlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Astımlı gebelerin yakın ve dikkatli takibi, atakların önlenmesi ve tedavisi, tetikleyicilerden kaçınılması hem anne hem de bebeği oluşabilecek komplikasyonlardan korur.

KAYNAKLAR

1. Jolving LR, Nielsen J, Kesmodel US, et al. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy-a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95: 1295-304.
2. Sawicki E, Stewart K, Wong S, et al. Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 333-8.
3. Kim S, Kim J, Park SY, et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1215-23.
4. Murphy VE, Schatz M. "Asthma in pregnancy: A hit for two," *European Respiratory Review* Vol 2014; 23: 64-8.
5. Hodyl NA, Stark MJ, Scheil W, et al. "Perinatal outcomes following maternal asthma and cigarette smoking during pregnancy," *European Respiratory Journal* Vol. 2014; 43: 704-16.
6. Robijn AL, Murphy VE, Gibson PG, et al. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 93-110.
7. Tamási L, Horváth I, Bohács A, et al. Asthma in pregnancy-Immunological changes and clinical management. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 159-64.
8. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509.
9. Grosso A, Locatelli F, Gini E, et al. "The course of asthma during pregnancy in a recent, multicase-control study on respiratory health," *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2018; 14: 16.
10. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1046.
11. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51: 411.
12. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 934-42.
13. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG.* 2011; 118: 1314-23.
14. Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing asthma in pregnancy. *Breathe (Sheff)* 2015; 11: 258-67.
15. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG.* 2011; 118: 1314-23.
16. Garne E, Hansen AV, Morris J, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-mal- formed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1496-502.
17. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.com (20.03.2019)
18. Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Low risk of adverse obstetrical and perinatal outcome in pregnancies complicated by asthma: A case control study. *Respir Med* 2016; 120: 124-30.
19. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015; 127: 349-58.
20. Cooper BG, Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2011; 66: 714-23.
21. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest* 2017; 153: 515-27.
22. Lieberman J. "Should we encourage allergen immunotherapy during pregnancy?" *Expert Review of Clinical Immunology* 2014; 10: 317-9.
23. Namazy J, Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 1.
24. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020: 55.

25. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016.
26. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. "Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring," *American Journal of Therapeutics*, 2014; 21: 73-80.
27. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. "Asthma during pregnancy: exacerbations, management, and health outcomes for mother and infant," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 38: 160-73.
28. Blais L, Beauchesne MF, Lemie`re C, Elftouh N. "High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 1229-34.
29. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, et al. "Fetal glucocorticoid-regulated pathways are not affected by inhaled corticosteroid use for asthma during pregnancy," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183: 716-22.
30. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
31. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796-804.
32. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21: 73-80.
33. National L, Heart I, Blood E. National Asthma, A. Prevention Program, and G. Pregnancy Working, "NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment-2004 update," *Journal of Canadian Respiratory Journal*, 2005.
34. Kher S, Mota P. "Maternal asthma: management strategies," *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2017; 84: 296-302.
35. Zhang D, Liu H, Zeng J, et al. "Glucocorticoid exposure in early placentation induces preeclampsia in rats via interfering trophoblast development," *General and Comparative Endocrinology* 2016; 225: 61-70.
36. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. "Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes," *Thorax* 2013; 68: 724-30.
37. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. "The safety of asthma and allergy medications during pregnancy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997; 100: 301-6.
38. Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. "Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: A systematic review," *Respiratory Medicine* 2014; 108: 9-33.
39. Garne E, Hansen AV, Morris J, et al., "Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; :136: 1496-502.
40. Soler X, Ramsdell J. "Anticholinergics/antimuscarinic drugs in asthma," *Current Allergy and Asthma Reports* 2014; :14: 484.
41. Quirce S, Dominguez-Ortega J, Barranco P. "Anti-cholinergics for treatment of asthma," *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2015; 25: 84-5.
42. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. "Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; 5: 918-27.
43. Rocklin RE, "Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy," *Reproductive Toxicology* 2011; 32: 189-97.
44. Labovitz E, Spector S. "Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1982; 247: 786-8.
45. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. "The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135: 407-12.
46. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. "Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management," *Postgraduate Medicine* 2015; 127: 349-58.
47. Tamada T, Ichinose M. "Leukotriene receptor antagonists and antiallergy drugs," in *Handbook of Experimental Pharmacology* 2017; 237: 153-69.
48. Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, et al. "Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129: 251-4.
49. Kiernan E, Jones KL. "Medications that cause fetal anomalies and possible prevention strategies," *Clinics in Perinatology*, 2019; 46: 203-13.
50. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM. "Benralizumab (Fasenra) for severe eosinophilic asthma," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2018; 319: 1501-2.
51. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, et al. "Arguing the misconceptions in allergen-specific immunotherapy," *Immunotherapy* 2014; 6: 587-95.
52. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. "The safety of immunotherapy during pregnancy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1978; 61: 268-72.
53. Shaikh WA, Shaikh SW. "A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy," *Allergy* 2012; 67: 741-3.
54. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. "Severe asthma exacerbations during pregnancy," *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106: 1046-54.
55. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. "Asthma exacerbations during pregnancy: Incidence and association with adverse pregnancy outcomes," *Thorax* 2006; 61: 169-76.
56. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. "Asthma during pregnancy: exacerbations, management, and health outcomes for mother and infant," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017; 38: 160-73.
57. Al-Ansari MA, Hameed AA, Al-jawder SE, Saeed HM. Use of noninvasive positive pressure ventilation during pregnancy: case series. *Ann Thorac Med*. 2007; 2: 23-5.
58. Allred CC, Matias Esquinas A, Caronia J, et al. Successful use of noninvasive ventilation in pregnancy. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 142-4.

59. Dalar L, Caner H, Eryuksel E, Kosar F. Application of non-invasive mechanical ventilation in an asthmatic pregnant woman in respiratory failure: a case report. *J Thorac Dis* 2013; 5: 97-100.
60. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med* 2004; 32: 1542-5.
61. Peters JI, Stupka JE, Singh H, et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: A 30-year experience. *Respir Med* 2012; 106: 344-8.
62. Nelson-Piercy C. "Asthma in pregnancy," *Thorax*, 2001; 56: 325-8.
63. Weis KL. "Asthma management across the life span: The childbearing woman with asthma," *Nursing Clinics of North America*, 2003; 38: 665-73.
64. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Canadian Respiratory Journal* Volume 2020, Article ID 9046842, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2020/9046842>.