

4. Gebelikte Astım

Uzm. Dr. Fikriye KALKAN¹, Prof. Dr. Şadan SOYVİĞİT^{1,2}

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Astım, gebelikte en sık görülen solunum yolu hastalığı olup, hamile kadınların yaklaşık %12'sini etkilemektedir. Gebeliğin astım üzerindeki etkisi kişiden kişiye farklılık gösterir; hastaların üçte birinde hastalık kötüleşirken, üçte birinde stabil, seyreder, geri kalanda ise düzelme izlenir.

Gebelikte astım yönetimi, yalnızca semptom kontrolünü değil, anne ve fetus sağlığının birlikte korunmasını hedefleyen multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastalığın gebelik seyri üzerindeki etkilerini azaltmak için, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması önem arz etmektedir.

Kontrol altına alınamamış astım; düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve preeklampsi gibi ciddi perinatal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavinin gebelik boyunca sürdürülmesi büyük önem taşır. Temel tedaviyi inhale kortikosteroidler oluşturmakta; gerektiğinde uzun etkili β_2 -agonistler, lökotrien antagonistleri ve kısa etkili bronkodilatörler eklenmektedir. Biyolojik ajanlar ise ağır vakalarda fayda-risk değerlendirilmesiyle kullanılabilir.

Gebelik izlemi dört-altı haftada bir multidisipliner ekiple yürütülmeli; doğumda yeterli analjezi sağlanmalı, bronkospazm riskini artıran ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hasta uyumu ve ilaç güvenliğine ilişkin kaygıların giderilmesi, başarılı yönetimin temel koşuludur.

I. EPİDEMİYOLOJİ VE GENEL TANIMLAMA

Astım, gebelikte en sık görülen solunum yolu hastalığı olup, dünya genelinde hamile kadınların yaklaşık %12'sini etkilemekte ve yetersiz kontrol edildiğinde olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (1-3).

Gebeliğin astım üzerindeki etkisi bireyden bireye önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde gebelik süresince kötüleşme gözlenirken, üçte birinde hastalık stabil seyretmekte ve geri kalan üçte birinde ise astım semptomlarında belirgin bir düzelme izlenmektedir (4,5). Ataklar en sık 17-24. gebelik haftaları arasında ortaya çıkmakta; doğum sırasında atak geçirme riski ise yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir (5,6).

Yapılan çalışmalarda astımı olan gebe kadınların yarısı bronkodilatör tedavisine gebelik süresince devam ederken, diğer yarısı farmakolojik tedaviyi tamamen keser veya ilaç dozlarını azaltır; bu durum astım kontrolünü önemli ölçüde bozar (7). Bu davranışın temel nedenlerinin yetersiz hasta eğitimi ve tıbbi tedavinin fetüse zarar verebileceğine ilişkin kaygılar olduğu düşünülmektedir (6,8).

II. GEBELİKTE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebeliğe bağlı solunum adaptasyonları ilk trimesterden itibaren başlar ve büyük ölçüde progesteron tarafından yönetilir (9). Artan progesteron düzeyleri medulladaki solunum merkezini uyarak tidal hacimde %40, dakika ventilasyonunda ise %50 oranında artışa neden olur; buna karşın solunum hızı sabit kalır (10).

Bu fizyolojik değişiklikler hem annenin hem de fetüsün artan oksijen gereksinimini karşılamak açısından işlevsel bir öneme sahiptir (10).

Kardiyovasküler sistemde de belirgin adaptasyonlar yaşanır; yeterli plasental perfüzyonu sağlamak ve anne ile fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla kan hacmi %30-50 oranında artar (11). Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızında artış bu tabloya eşlik eder. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan dispne; uterusun büyümesine bağlı olarak diyaframda 4 cm kadar yer değiştirmesi sonucu ekspiratuar rezerv hacmindeki azalma ile ilişkilidir. Buna rağmen inspiratuar kapasitedeki artış toplam akciğer kapasitesini normal sınırlar içinde tutmaktadır. Sağlıklı gebelerde zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye (FEV₁) değişmez, zorlu vital kapasite (FVC)'de minimal bir artış gözlenir ve FEV₁/FVC oranı gebelik boyunca korunur. Bu nedenle astımlı gebelerde spirometrik parametrelerdeki herhangi bir düşüş dikkatle değerlendirilmelidir (1).

İmmün sistemde de önemli değişiklikler meydana gelir; progesteron etkisiyle Thelper 1 (Th1)'den Th2 baskınlığına doğru bir kayış yaşanır. Bu immünolojik dönüşüm fetal reddi önlemeye yönelik olmakla birlikte Th2 yanıtının güçlenmesi immünoglobulin E (IgE) üretimini artırır ve alerjik astım ataklarını kolaylaştırabilir (4).

III. KONTROL ALTINA ALINAMAYAN ASTIMIN ANNE VE BEBEK SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Gebelikte kontrol altına alınamamış astım hem anne hem de fetus için ciddi riskler doğurmaktadır. Annenin astım şiddeti arttıkça gestasyon yaşına göre küçük bebek doğurma olasılığı da artmaktadır. Gebelik sırasında atak geçiren kadınlarda, atak geçirmeyenlere kıyasla düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşına göre küçük bebek doğurma riski belirgin biçimde yükselmektedir (12-15).

Bunun yanı sıra, kontrol altına alınamamış astım ve gebelik sırasında yaşanan atak öyküleri preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon riskini de artırmaktadır (13,16).

Hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de göz ardı edilemez. Kötü kontrollü astımı olan gebelerde yaşam kalitesi belirgin olarak azalmakta; fiziksel aktivite kısıtlılığı ve emosyonel işlevsellik en çok etkilenen alanlar olmaktadır. Artan anksiyete düzeyi yaşam kalitesini daha da kötüleştirebilir ve yeni ataklara zemin hazırlayabilir. Buna karşın astımı kontrol altında tutulan hafif-orta şiddetteki gebelerin büyük

çoğunluğu orta ile iyi düzey arasında yaşam kalitesine ulaşabilmektedir (17,18).

IV. TANI

Gebelikte astım tanısı, gebe olmayan bireylerde uygulanan tanı algoritmasından farklılık göstermez; ayrıntılı klinik öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri tanının temelini oluşturmaktadır. Hamile kadınların %75'e kadarının gebelik süresince bir noktada nefes darlığı yaşadığı tahmin edilmekte olup, bu semptomun fizyolojik kökenli olması tanı sürecini zaman zaman zaman güçleştirebilmektedir. Bu nedenle ayrıntılı anamnez alınması ve semptomların dikkatli değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (5).

Spirometri, gebelikte güvenle uygulanabilecek temel tanı aracı olup, çok sayıda çalışma işlem sırasında herhangi bir komplikasyon bildirilmediğini ortaya koymuştur (19). Buna karşın metakolin ve diğer bronkoprovokatif testler ile alerjen deri prick testleri gebelik döneminde önerilmemektedir (5).

V. GEBELİKTE ASTIM TEDAVİSİ

Gebelikte astım tedavisinin temel ilkesi hem annenin hem de fetüsün güvenliği için hastalığı iyi kontrol altında tutmaktır. Gebelik öncesinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu gebelik süresince güvenle sürdürülebilir. Kılavuzlar, gebelerde astımın gebelik dışındaki erişkinlerle benzer basamak tedavisi çerçevesinde yönetilmesini önermektedir (5,20-22).

Gebelikte astım yönetiminde hasta eğitimi büyük önem taşır. Gebe astımlılara, doktor önerisiyle kullanılan astım ilaçlarının genel olarak güvenli olduğu, kontrolsüz astımın ise anne ve fetus açısından daha ciddi riskler taşıdığı ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır. Sigara ve diğer tetikleyicilerden kaçınılması gerektiği anlatılmalı, eşlik eden komorbiditeler uygun şekilde tedavi edilmelidir (5,20).

Gebelikte ilaç güvenliğinin değerlendirilmesinde, tarihsel olarak kullanılan FDA'nın A, B, C, D ve X kategorilerinden oluşan sınıflandırma sistemi, 2015 yılında yürürlükten kaldırılmıştır. Yeni düzenleme olan PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule) kapsamında FDA, her ilaç için kategorik etiket yerine; gebelik, laktasyon ve üreme kapasitesi başlıkları altında klinik riskler, mevcut veriler ile fayda-risk değerlendirmesini içeren ayrıntılı açıklama metinleri sunmayı zorunlu kılmıştır. Bu yaklaşım ile gebelerde ilaç kullanımına ilişkin karar verme sürecini bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı bir zemine oturtmayı amaçlamaktadır (23).

1. Uzun Süreli Kontrol Tedavisi

a. İnhalasyon kortikosteroidler (İKS): İnhalasyon kortikosteroidler gebelikte astım tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Astımı olan ve gebe kalan ya da gebelik planlayan tüm kadınlara İKS içeren tedaviyi sürdürmeleri önerilmelidir; zira gebelik sırasında İKS'nin kesilmesi alevlenme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (20). Budesonid, bu süreçte en çok tercih edilen inhalasyon yoluyla alınan glukokortikoiddir; çünkü gebelikte güvenliğine ilişkin en fazla çalışma verisi bu ilaç için mevcuttur (3,24-26).

Bununla birlikte, hastada gebelik öncesinde başka bir İKS ile iyi kontrol sağlanmışsa bu ilaca devam edilebilir. Flutikazon propiyonat ile ilgili de birçok çalışma verisi olup, düşük doğum ağırlığı, gestasyon yaşına göre küçük bebek, erken doğum ve doğumsal malformasyon riski açısından güven verici nitelik taşımaktadır (3,27-29). Siklesonid, mometazon ve flutikazon furoat gibi diğer İKS'lerin gebelikte güvenliği konusunda ise yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır (26).

b. Uzun etkili β_2 -agonistler (LABA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), yalnızca İKS kullanan astımlı bir gebede kontrolün sağlanamaması durumunda tedaviye uzun etkili β_2 -agonist (LABA) eklenmesini önermektedir. Gebelikten önce İKS-LABA kombinasyonu kullanan hastaların ise bu tedaviye devam etmeleri önerilir. Gebelik sırasında standart dozlarda İKS ile birlikte LABA kullanımının güvenli olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur (20). Formoterol ve salmeterol ile ilgili deneysel hayvan çalışmaları ve insanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, bu ilaçların olumsuz fetal sonuçlarla ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (26,28,30). LABA kullanımının ayrıca acil servis başvuru riskini azalttığı bildirilmektedir (31). LABA'lar hiçbir koşulda inhalasyon kortikosteroid olmaksızın astım tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır (20).

c. Lökotrien antagonistleri (montelukast, zafirlukast): Gebelikten önce montelukast tedavisine iyi yanıt veren hastada, gebelik süresince de tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Gebelik dönemindeki güvenlik verilerinin zafirlukasta kıyasla daha kapsamlı olması nedeniyle montelukast tercih edilmelidir; mevcut veriler bu ilacın gebelikte güvenli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, gebe hastalarda astıma eşlik eden alerjik rinit semptomlarının kontrolü amacıyla tedaviye lökotrien reseptör antagonistleri eklenebilir (32-34).

d. Uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA): Tiotropium bromür başta olmak üzere umeklidiniyum ve glikopironyum gibi LAMA'ların gebelikte güvenliği-

ne ilişkin kanıtlar oldukça sınırlı olmakla birlikte, bu ilaçlar İKS-LABA ile yeterli kontrol sağlanamayan olgularda kısıtlı olarak kullanılabilir. Ancak gebelikte LAMA kullanımı annede beklenen yarar fetüs için öngörülen potansiyel riskten açıkça üstün olduğunda tedaviye eklenmelidir (26,35,36).

2. Kurtarıcı Tedaviler (Akut Atak Yönetimi)

a. Kısa etkili β_2 -agonistler (SABA): Kısa etkili β_2 -adrenerjik bronkodilatörler, akut astım semptomlarında hızlı rahatlatma sağlamak amacıyla kullanılmakta ve gebelik sırasında görece güvenli kabul edilmektedir. Özellikle albuterol/salbutamol, akut atakta tercih edilen birinci basamak tedavidir ve teratojenik riskle ilişkilendirilmemiştir (22,37,38). Bununla birlikte, SABA'nın sistemik emilimi maternal ve fetal taşikardiye, ayrıca maternal ve neonatal hipoglisemiye yol açabildiğinden aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır (26).

b. Oral kortikosteroidler: Ağır astım atağı ve ağır persistan astım varlığında oral kortikosteroid tedavisi endikedir. Prednizolon, plasental enzimler tarafından büyük ölçüde metabolize edilmesi nedeniyle fetüse geçişi minimal düzeyde olan (%10 civarı) tercih edilen ajandır (3,38,39). Öte yandan oral kortikosteroid kullanımının erken doğum riskinde artışla ilişkili olduğu da bilinmektedir; bu nedenle süre ve doz dikkatli biçimde planlanmalıdır (10,40).

3. Biyolojik Tedaviler ve İmmünoterapi

Ciddi astımı olan ve biyolojik tedaviden fayda gören gebelerde bu tedavinin kesilmesi; alevlenme, hastane yatışı ve sistemik steroid ihtiyacını artırabilir. Bu nedenle tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilirken, bireysel fayda-zarar değerlendirmesi, kontrolsüz astımın anne ve fetüs açısından oluşturduğu riskler, biyolojik ilacın yarı ömrü ve plasental geçiş potansiyeli mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (41-43).

a. Omalizumab (anti-IgE): Omalizumab, inhalasyon kortikosteroid tedavisine rağmen yeterli kontrol sağlanamayan orta ve ağır alerjik astım hastalarında kullanılan insanlaştırmış rekombinant bir anti-IgE antikorudur. Mevcut güvenlik verileri içinde en geniş insan veri setine sahip olan omalizumab, büyük popülasyonlu çalışmalarında genel olarak güven verici bulunmuştur. Omalizumab verilerinde majör konjenital malformasyon oranı (%4), şiddetli astımlı popülasyondaki beklenen oranla uyumlu bulunmuştur (45). Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyona göre küçük bebek oranları, astım popülasyonu ile benzerlik göstermektedir (26,43-47).

Ancak omalizumab gibi IgG yapısındaki monoklonal antikorların plasentayı geçebildiği bilinmektedir. Bu nedenle pek çok kılavuz, gebelik sırasında omalizumab tedavisine yeni başlanmasını önermemektedir. Bununla birlikte, gebelik öncesinde başlanan ve iyi tolere edilen tedaviye, ağır astım varlığında fayda-risk değerlendirmesi yapılarak devam edilebilir (45,48).

b. Anti-interlökin-5 (IL-5) ve anti-IL-4/13 ajanlar: Anti-IL-5 ajanlar olan benralizumab, mepolizumab ve reslizumab ile anti-IL-4/13 ajanı dupilumab, ağır eozinofilik astımda FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ajanların gebelikte insan çalışmalarıdan elde edilen veriler oldukça kısıtlı olup, büyük bölümü vaka bildirimleri düzeyindedir (49-53). Dupilumab ile ilgili bazı çalışmalar gebelerde olumlu bir güvenlik profili-ne işaret etmektedir (47,54).

c. Alerjen immünoterapi: Sistemik alerjik reaksiyon oluşması halinde hem anneye hem de fetüse zarar verebileceğinden, gebelik sırasında subkütan ya da sublingual alerjen immünoterapisine yeni başlanması önerilmemektedir. Bununla birlikte, immünoterapinin idame dozunda iken gebe kalan ve tedaviyi iyi tolere edip bundan belirgin fayda gören hastalar tedaviye devam edebilir (55). Gebelikte alerjen spesifik immünoterapinin doğumsal malformasyonlar veya olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (56). Gebelik süresince immünoterapi dozu artırılmaz. Gebelikte immünoterapiye karşı sistemik bir reaksiyon gelişirse tedaviye son verilmelidir (57,58).

Gebelik döneminde astım tedavisinde kullanılan ilaçların mevcut güvenlik verileri ve kullanım önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

VI. GEBELİKTE ATAK YÖNETİMİ

Gebelik sırasında akut astım alevlenmelerinin farmakolojik yönetimi, gebe olmayan hastalardaki tedavi ile benzer şekilde yönetilmelidir (3,20). Fetal hipoksiyi önlemek amacıyla oksijen saturasyonu %94-98 arasında tutulmalı; tedavide SABA, sistemik kortikosteroid ve oksijen kombinasyonu uygulanmalıdır. Acil servis başvurusu veya hastane yatışı gerektiren ataklarda rutin fetus izlemi de yapılmalıdır. Yüksek doz beta-agonist kullanımına bağlı neonatal hipoglisemi riski nedeniyle kan şekeri düzeyleri yakından takip edilmelidir (59). Solunum yolu enfeksiyonları gebelik süresince izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (10,20,60).

VII. GEBELİKTE ASTIM İZLEMİ

Gebelikte astım izlemi düzenli, yakın ve multidisipliner şekilde yürütülmelidir. Astım kontrolündeki bozulmalar hem anne hem de fetus açısından ciddi

sonuçlara yol açabileceğinden, gebelik boyunca astım kontrolünün sürdürülmesi temel hedeftir. Bu nedenle gebelerin yaklaşık dört-altı haftada bir değerlendirilmesi önerilmektedir. İzlem sırasında semptom kontrolü, gece yakınmaları, rahatlatıcı ilaç kullanımı, alevlenme öyküsü ve fizik muayene bulguları sorgulanmalı; gerektiğinde solunum fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Gebe hastalarda tedavi azaltımı veya tedavi kesilmesi şeklinde basamak inme düşünülmemelidir (5,20).

VIII. ASTIMLI HASTADA DOĞUM YÖNETİMİ

Astım hastalarının yalnızca yaklaşık %10'unun doğum sırasında akut alevlenme yaşamaktadır. Endojen steroid üretimi nedeniyle doğum sırasında semptom çok nadir görülür. Bununla birlikte, doğum sırasında hiperventilasyon bronkokonstriksiyona neden olabilir (5,6,20).

Sezaryen özellikle tercih edilmemelidir ve sezaryen kararı obstetrik hususlara dayanmalıdır. Sezaryen yapılacaksa epidural analjezi tercih edilmeli; bu yaklaşım hem ağrıya bağlı tetiklenmeyi azaltmakta hem de oksijen tüketimi ile dakika ventilasyonunu düşürmektedir. Genel anestezi uygulanması gerektiğinde, bronkodilatör özellikleri nedeniyle propofol ve ketamin indüksiyon için tercih edilmelidir (61). Ağrı, astım ataklarının bilinen bir tetikleyicisi olduğundan doğum sürecinde yeterli analjezi sağlanması büyük önem taşımaktadır. Fentanil, uygun bir ağrı kesici seçenek olmakla birlikte morfin, meperidin ve diğer narkotikler histamin salınımı ve bronkospazm riskini artırabileceğinden kaçınılmalıdır. Doğumun başlatılması ve olası doğum sonrası kanamayı kontrol etmek amacıyla oksitosin kullanımı güvenle tercih edilebilir; prostaglandin E1 ve E2'de doğum yönetiminde kullanılabilecek ajanlardır (3,4). Buna karşın bronkospazm riskini artırabilecekleri bilindiğinden ergotamin ve ergottürevleri, prostaglandin F2α, kullanımından kaçınılmalıdır (3,4).

IX. SONUÇ

Gebelikte astım yönetiminin temel amacı hem anne hem de fetus sağlığını koruyacak biçimde hastalık kontrolünün sürekliliğinin sağlanmasıdır. Bu doğrultuda gebelik boyunca düzenli klinik izlem yürütülmesi, basamak tedavisinin uygun şekilde sürdürülmesi ve hastaların ilaç güvenliğine ilişkin endişelerinin giderilmesi büyük önem taşımaktadır. Kadın hastalıkları ve doğum, göğüs hastalıkları ile alerji ve klinik immünoloji uzmanlarının multidisipliner iş birliği ile hastalar takip edilmelidir.

Tablo 1. Gebelikte astım ilaçları.

İlaç Grubu/Yöntem	Kanıt Düzeyi (PLLR)	Kullanım Önerisi	Önemli Riskler ve Notlar	Tercih Edilen Ajan
İnhale Kortikosteroidler (İKS)	Yeterli insan verisi mevcut; teratogenik risk gösterilmemiş	Gebelik öncesinde kullanılıyorsa mutlakla sürdürülmelidir; kesilmesi alevlenme riskini artırır.	Major konjenital anomalilerde artış gösterilmemiştir.	Budesonid, Flutikazonpropionat (3,24-26)
Kısa Etkili b_2 -agonistler (SABA)	Sınırlı kontrollü çalışma; teratogenik risk gösterilmemiş	Akut atakta kurtarıcı tedavi olarak kullanılmalıdır.	Sistemik emilim maternal/fetal taşikardiye ve neonatal hipoglisemiye yol açabilir; aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır.	Albuterol/Salbutamol (22,26,37,38)
Uzun Etkili b_2 -agonistler (LABA)	Yeterli insan verisi mevcut; teratogenik risk gösterilmemiş	Yalnızca İKS ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır; İKS ile kontrol sağlanamayanlarda eklenir.	Hiçbir koşulda İKS olmaksızın tek başına kullanılmamalıdır. Acil servis başvuru riskini azaltır.	Formoterol, Salmeterol (26,28,30,31)
Lökotrien Antagonistleri (LTRA)	Yeterli insan verisi mevcut; teratogenik risk gösterilmemiş	Gebelik öncesinde etkili ise sürdürülmelidir. Alerjik rinit de eşlik ediyorsa endikasyon dahilinde tedaviye eklenilebilir.	Major malformasyon riskinde artış bildirilmemiştir.	Montelukast (32-34)
Oral Kortikosteroidler	Sınırlı kontrollü çalışma; erken doğum riskiyle ilişkili	En düşük etkili dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır; ağır ataklarda gereklidir.	Erken doğum riskinde artışla ilişkilidir.	Prednizolon (3,10,38,39)
Omalizumab (Anti-IgE)	Kısıtlı insan verisi; konjenital anomalilerde artış gösterilmemiş	Yeni başlanması önerilmez; önceden başlanmış ve fayda görülürse devam edilebilir.	IgG yapısında olduğu için plasentayı geçebilir. Belirgin fetal risk veya konjenital anormali artışı gösterilmemiştir.	Omalizumab (45-48)
Alerjen İmmünoterapisi	Sınırlı kontrollü çalışma; anafilaksi riski nedeniyle yeni başlanmaz	Gebelikte yeni başlanmamalıdır; idame tedavisindekiler aynı dozda devam edebilir.	Anafilaksi gelişirse fetüse zarar verebileceği için yeni başlanmamalıdır. Gebelikte doz artırılmaz.	Subkütan/Sublingual immünoterapi (mevcut idame) (55-58)
Uzun Etkili Muskaranik Antagonistler (LAMA)	Yetersiz insan verisi; yarar-zarar dengesi bireysel değerlendirilmeli	Yalnızca İKS-LABA ile kontrol sağlanamayan seçilmiş olgularda, yarar-zarar dengesi gözetilerek düşünülmelidir.	Güvenlik verileri oldukça kısıtlıdır.	Tiotropium bromür Umeklidinyum, Glikopironyum (26,35,36)
Anti-IL-5 ve anti-IL-4/13 Ajanlar	Çok kısıtlı insan verisi; yalnızca vaka bildirimleri mevcut	Yalnızca ağır refrakter olgularda değerlendirilmelidir.	İnsan verileri oldukça kısıtlıdır; çoğu vaka bildirimi düzeyindedir.	Dupilumab, Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab (47,49-52,54)

Son yıllarda gebelikte astım tedavisine ilişkin bilgi birikimi önemli ölçüde artmış olmakla birlikte, özellikle biyolojik ajanların uzun dönem anne ve çocuk sağlığı üzerindeki etkileri konusunda hâlâ önemli bilgi boşlukları bulunmaktadır. Anti-IL-5 ve anti-IL-4/13 ajanları gibi yeni nesil biyolojik tedavilere ilişkin mevcut veriler büyük ölçüde vaka serileri ve gözlemsel çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Bu ajanların farklı trimesterlerdeki güvenlik profilleri, plasental geçiş özellikleri ve çocukluk dönemindeki uzun vadeli sonuçları ise daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Gelecekte yapılacak büyük popülasyonlu prospektif çalışmaların ve gebelik kayıt sistemlerinin yaygınlaşması hem anne hem de fetus açısından en güvenli ve etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır. Bu gelişmelerin, özellikle ağır ve kontrolü güç astımı olan gebelerde maternal ve perinatal sonuçların iyileştirilmesi açısından önemli katkılar sunacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest* 2018;153:515-27.
2. Teelucksingh S, Davis A, Nelson-Piercy C. Asthma and Pregnancy: A Narrative Review. *Chest*. 2026;169(3):605-15.
3. Labor S, Dalbello Tir AM, Plavec D, et al. What is safe enough - asthma in pregnancy - a review of current literature and recommendations. *Asthma Res Pract*. 2018;4:11.
4. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Can Respir J* 2020;2020:9046842.
5. Aydın Ö, Bavbek S, Çelik GE. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Ankara: Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (AİD) & Türk Toraks Derneği; 2020.
6. Popa M, Peltecu G, Gica N, et al. Asthma in Pregnancy. Review of Current Literature and Recommendations. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(1):80-7.
7. Rohn MCH, Stevens DR, Grobman WA, et al. The Association of Periconception Asthma Medication Discontinuation with Adverse Obstetric Outcomes. *Am J Perinatol*. 2024;41(S 01):e2089-e97.
8. Colas K, Namazy J, Johnson D, et al. Maternal beliefs and asthma medication adherence during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2026;5(1):100579.
9. Kharbanda S, Stocker L, Rupani H. Asthma in pregnancy: Optimizing treatment strategies and the emerging role of biologic therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2026;136(5):510-9.
10. Georgakopoulou VE, Taskou C, Spandidos DA, Diamanti A. Complex interplays: Asthma management and maternal fetal outcomes in pregnancy (Review). *Exp Ther Med* 2024; 28: 454.
11. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:65.
12. Xu Z, Doust JA, Wilson LF, et al. Asthma severity and impact on perinatal outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2022;129(3):367-77.
13. Haastrup EJV, Smedegaard EB, Hansen AV, Ulrik CS. Asthma Control During Pregnancy and Adverse Perinatal Outcomes: A Systematic Review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2026;66(2):e70120.
14. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(3):205-14.
15. Tanacan A, Fadiloglu E, Celebioglu ED, et al. The Effect of Asthma Severity on Perinatal Outcomes: A Tertiary Hospital Experience. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021;225(4):333-40.
16. Abdullah K, Zhu J, Gershon A, et al. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(2).
17. Fazel N, Kundi M, Jensen-Jarolim E, et al. Quality of life and asthma control in pregnant women with asthma. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):415.
18. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma-specific quality of life during pregnancy to subsequent asthma and perinatal morbidity. *J Asthma*. 2010;47(1):46-50.
19. Potocka Z, Gorska K, Ciesielski R, et al. Safety of Performing Spirometry During Pregnancy: A Systematic Review. *Adv Respir Med*. 2026;94(2).
20. Global Initiative for A. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 Update): Global Initiative for Asthma (GINA); 2025.
21. Murphy VE, Gibson PG, Schatz M. Managing Asthma During Pregnancy and the Postpartum Period. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3585-94.
22. Rohn MCH, Stevens DR, Kanner J, et al. Asthma Medication Regimens in Pregnancy: Longitudinal Changes in Asthma Status. *Am J Perinatol*. 2023;40(2):172-80.
23. Namazy J, Chambers C, Sahin L, et al. Clinicians' Perspective of the New Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR): Results from an AAAAI/FDA Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1947-52.
24. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):736-42.
25. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25(8):447-52.
26. Javorac J, Zivanovic D, Zvezdin B, Mijatovic Jovin V. Breathing for Two: Asthma Management, Treatment, and Safety of Pharmacological Therapy during Pregnancy. *Medicines (Basel)*. 2024;11(7).
27. Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *J Asthma Allergy*. 2013; 6: 117-25.

28. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):459-64.
29. Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):772-9 e3.
30. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*. 2013;68(8):724-30.
31. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, et al. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):214-22.
32. Fareed A, Siblini D, Vaid R, et al. Montelukast use in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes in asthma treatment. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024;64(6):220-7.
33. Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, et al. The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(4):161-8.
34. Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1259-64.
35. Couillard S, Connolly C, Borg C, Pavord I. Asthma in pregnancy: An update. *Obstet Med*. 2021;14(3):135-44.
36. Kathiravetpillai N, van Buul AR, Ezinga M, et al. Inhaled muscarinic antagonists during pregnancy in women with asthma: case series from a Dutch prospective observational cohort study. *J Asthma*. 2025;62(11):2002-8.
37. Lee S, Hetherington E, Leigh R, et al. Impact of Asthma Medications During Pregnancy on Asthma Exacerbation, Maternal, and Neonatal Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(6):1549-57 e3.
38. Lee B, Wong E, Tan T, et al. Pregnancy, asthma and exacerbations: a population-based cohort. *Eur Respir J*. 2025;66(6).
39. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations during and outside of pregnancy in an acute-care setting. *Respir Med*. 2014;108(9):1260-7.
40. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, et al. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1082-90.
41. Kellam MS, Chambliss JM, Xie L, Chow TG. The Safety of Biologic Treatment for Asthma in Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2026.
42. Davis AE, Wechsler ME, Namazy JA, Schatz M. The safety of asthma treatment and management strategies in pregnancy. *Expert Rev Respir Med*. 2025;19(10):1043-54.
43. Pfaller B, Jose Yepes-Nunez J, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71-89.
44. C LR, Namazy J. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43: 187-97.
45. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-36 e1.
46. Gemicioglu B, Yalcin AD, Havlucu Y, et al. Country-based report: the safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2516-23.
47. Denton E, Jensen ME, Brew BK, et al. Asthma in Pregnancy. *Allergy*. 2026;81(1):84-108.
48. Sitek A, Chiarella SE, Pongdee T. Adverse effects of biologics used to treat asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666251319175.
49. Vittorakis SK, Giannakopoulou G, Samitas K, Zervas E. Successful and safe treatment of severe steroid depended eosinophilic asthma with mepolizumab in a woman during pregnancy. *Respir Med Case Rep*. 2023;41:101785.
50. Ozden G, Pinar Deniz P. May mepolizumab used in asthma correct subfertility? *Ann Med*. 2021;53(1):456-8.
51. Manetz S, Maric I, Brown T, et al. Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1405-7 e3.
52. Vasconcelos Pereira R, Castro P, Simoes J, et al. Successful pregnancy under benralizumab: a case of severe eosinophilic asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2026.
53. Aksu K, Yağdıran M, Çelik Tuğlu H, et al. Mepolizumab and pregnancy: A case of severe eosinophilic asthma in a patient who conceived during mepolizumab treatment. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2025;27(1):62.
54. Preuss SL, Bieber K, Vorobyev A, et al. Dupilumab shows no elevated risk for maternal adverse pregnancy outcomes: A propensity-matched cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2025;39(9):1576-87.
55. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31.
56. Mitselou N, Stephansson O, Melen E, Ludvigsson JF. Exposure to Allergen-Specific Immunotherapy in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations and Other Adverse Pregnancy Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1635-41 e2.
57. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909.
58. Pali-Scholl I, Namazy J, Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):10.
59. Cairns CB, Kraft M. Status Asthmaticus Gravidus: Emergency and Critical Care Management of Acute Severe Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):87-102.
60. Yadav P, Jaiswal A, Patel A, et al. A Comprehensive Review on Asthma Challenges in Pregnancy: Exploring First Trimester Exacerbations and the Spectrum of Congenital Anomalies. *Cureus*. 2023;15(12):e49849.
61. Chan AL, Juarez MM, Gidwani N, Albertson TE. Management of critical asthma syndrome during pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(1):45-53.