

Bölüm 12

GEBELİK VE ASTIM

İlkay KESKİNEL¹

GİRİŞ

Dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen bronşiyal astım, ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli, ataklarla seyreden havayolları obstrüksiyonudur (1). Astım, pek çok inflamatuar hücrenin (eozinofiller, mast hücreleri, T-lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar ve epitelyal hücreler gibi) rol aldığı, havayollarının kronik inflamasyonu ile giden heterojen bir hastalıktır. Astmatik bireylerde bu inflamasyon hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürüğe sebebiyet verir. Ataklar genellikle havayollarında yaygın ve spontan ya da tedavi ile geri dönüşlü bir obstrüksiyon ile ilişkilidir. Kimi zaman haftalar/aylar boyunca hiç belirti görülmezken, kimi zaman hayatı bile tehdit edecek şiddette epizodik alevlenmeler görülebilir (1).

Çeşitli ülkelerde farklılık göstermekle beraber dünyada astım sıklığının %1 ile %18 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalar, astım prevalansının %1 ile %16,8 arasında olduğunu göstermektedir (2-21). Hayatın erken dönemlerinde erkek cinsiyette daha sık görülen astım, ilerleyen yaşlarda daha çok kadınlarda görülür (22). Astım prevalansı, ırksal olarak da değişkenlik gösterir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırkta astım sıklığı, beyazlara göre daha fazladır (23).

Astım belirtileri süreklilik arz etmese bile, kronik bir inflamasyon söz konusu olabilir. Aktive mast hücreleri, aktive eozinofiller, doğal öldürücü T hücreleri ve Th2 lenfositlerde artış astımda görülen inflamasyonu tanımlar. Havayollarının yapısal hücreleri de salgıladıkları mediyatörler aracılığıyla bu yangısal olaya destek olur.

Astımın farklı klinik fenotipleri mevcuttur. Bunlardan en sıklıkla karşımıza çıkan fenotipler (1):

¹ Dr., İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, e-mail: ilkaykeskinel@gmail.com

- Alerjik astım: Genellikle çocuklukta ortaya çıkar. Alerjik rinit, besin alerjisi, alerjik cilt sorunları eşlik edebilir. Eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu bu grup hastalarda, inhaler steroidlere yanıt iyidir.
- Alerjik olmayan astım: Balgamda nötrofil ya da eozinofil hakimiyeti olabilir, ya da hücre sayısı az olabilir.
- Geç başlangıçlı astım: Kadınlarda daha siktir. Kortikosteroidlere yanıt iyi değildir.
- Persistan havayolu kısıtlanması olan astım: Uzun süreli astımı olan hastalarda havayolu yeniden yapılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Obeziteyle beraber görülen astım

GEBELİKTE ASTIM

Astım, gebelikte karşılaşılan en sık solunum sistemi hastalığıdır (24). Tüm dünyada gebe kadınlarda astım sıklığının %3-12 arasında olduğu düşünülmektedir (25).

Gebelerde astım tanısı gebe olmayan hastalardan farklılık göstermez. Yalnızca provokasyon testleri (örneğin metakolin) ve deri testleri yapılması önerilmez (24). Astımlı olmayan gebelerde de, özellikle hormonal (progesteron etkisi) ya da mekanik nedenlerle nefes darlığı görülebilir. Gebeliğe bağlı dispneyi astımdan ayırmada önemli bir nokta, bu hastalarda öksürük ve wheezing gibi ilave belirtilerin olmamasıdır. Gebelik dispnesi gebelerin %70'inde görülebilir (24).

Gebelik döneminde astımlı hastaların yaklaşık olarak üçte birinde klinik bulgularda belirgin değişiklik olmazken, hastaların üçte birinde semptomlarda kötüleşme, üçte birinde ise semptomlarda hafifleme görülür (1,24,25,26).

Gebelikte gerek hormonal etkilerle, gerekse mekanik olarak astıma bağlı yakınmalar olabilir. Astım alevlenmeleri herhangi bir gebelik haftasında görülebilse de, ikinci trimesterin son döneminde alevlenme olma ihtimali daha siktir. Doğum sırasında akut atak görülmesi ise endojen steroidler nedeniyle nadirdir. Gebe astımlıların %90 kadarı doğumda astıma bağlı hiçbir sorun yaşamamaktadır (24). Normal doğum esnasında anne adayının hiperventilasyon yapması, bronkokonstriksiyonu tetikleyebilir (1). Bu durumda kısa etkili beta₂-agonistlerle tedaviden kaçınılmamalıdır. Ancak, akılda tutulması gereken bir husus da, doğumdan 48 saat öncesinde yoğun olarak beta₂-agonist tedavisi alan hastaların bebeklerinde, özellikle bu bebekler preterm ise, neonatal hipoglisemi görülme riskidir. Doğum öncesi ya da sırasında yüksek doz beta₂-agonist almak zorunda kalan annelerin bebekleri, hele bir de preterm olarak doğmuşlarsa, ilk 24 saat boyunca kan şekeri açısından monitörize edilmelidir (27).

Alevlenmelerin çeşitli nedenleri olabilir, sık karşılaşılan astım alevlenmesi nedenlerinden biri, viral enfeksiyonlardır (25). Bunun bir nedeni, gebelikte hücrel immünite değişiklikleri olması olabilir. Ne yazık ki, gebelikte enfeksiyonları tedavi ederken hekimler de bazen çekimser davranabilmektedir.

Alevlenmelerin belki de en önemli sebeplerinden biri de, sakıncalı olacağı düşünülebilir rutin olarak kullanılmakta olan astım tedavisinin kesilmesidir.

Gebelik sırasında astım alevlenmesi geçiren hastaların bebeklerinin, hem astımlı olmayan gebelerin, hem de atak geçirmeyen astımlı hastaların bebeklerine göre daha düşük doğum tartılı olduklarını gösteren çalışmalar vardır (28,29,30). Alevlenme geçirsiz geçirmesiz, astmatik annelerin bebeklerinde preterm doğum riskinin artmış olmadığını iddia eden yayınlar olduğu gibi (28,29,30,31), özellikle iyi kontrol edilmeyen ya da yeterli tedavi almayan gebe astımlılarda preeklampsi, preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğum riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (32,33).

GEBELİKTE ASTIMDA FARMAKOTERAPİ

Astım tedavisinde hedef 'astım kontrolü'dür. Bununla kast edilen, hem astım semptomlarının kontrol altına alınması, hem de olası gelecek risklerden korunulmasıdır (1). Medikal tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar üç grupta sınıflandırılabilir (24):

1. Kontrol edici ilaçlar (anti-inflamatuar etkili ilaçlar): Hastanın semptomu olsun olmasın, havayolu inflamasyonunun engellenmesi amacıyla düzenli olarak kullanılan ilaçlardır.
 - a. İnhal steroidler
 - b. İnhal steroid + uzun etkili beta₂-agonist kombinasyonu
 - c. Lökotrien reseptör antagonistleri
2. Semptom giderici ilaçlar (bronkodilatörler): "Kurtarıcı ilaçlar" olarak da adlandırılırlar. Bu ilaçlardan semptom kontrolünde yararlanılır. Ancak akılda tutulmalıdır ki, kurtarıcı ilaçlara sık ihtiyaç duyulması, hastanın kontrol edici ilaç gereksiniminin artması ya da hastanın bu ilaçları kullanmıyor olması sebebiyle astımın kontrol altında olmadığı anlamına gelebilir. Bu durumda, hastanın tedavisi gözden geçirilmelidir.
 - a. Kısa etkili beta₂-agonistler
 - b. Kısa etkili inhale antikolinergikler
 - c. Düşük doz inhale kortikosteroid + formoterol kombinasyonu
 - d. İnhal ve sistemik steroidler

- e. Magnezyum sülfat
 - f. Kısa etkili teofilin
3. İlave tedaviler:
- a. Uzun etkili inhale antikolinergikler
 - b. Yavaş salınımlı teofilin
 - c. Uzun süreli düşük doz oral steroidler
 - d. Biyolojik ajanlar (anti-IgE, anti-IL5/5R ve anti-IL4R)
 - e. Farmakolojik olmayan tedaviler (immünoterapi gibi)

Astım tedavisinde sıklıkla kullanılan inhale kortikosteroid, beta₂-agonist, montelukast ve hatta daha nadiren başvurulmuş teofilinin bebekte anomali riskini arttırdığına dair yeterince veri yoktur ve genel kural olarak astımlı gebeler, gebe olmayan astımlı hastalara benzer şekilde tedavi edilmelidir (34,35).

Gebelikte kısa etkili beta₂-agonistler arasında terbutalin ilk tercih sebebi olmalıdır (36).

Uzun etkili beta₂-agonist ilaçlardan salmeterol ve formoterolün ilk trimesterde kullanılması tercih edilmez. Uzun etkili beta₂-agonistler tek başına kullanılmalıdır, inhale kortikosteroidlerle kombinasyon şeklinde verilmelidir (24,36)

Astımlı gebelerin tedavisinde kullanılan düşük doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta₂-agonist kombinasyonunun tek başına kullanılan yüksek doz inhale kortikosteroidlerle kıyaslandığında majör konjenital malformasyonlar açısından farklı risk yaratmadığı bilinmektedir (37).

Astımlı hastalarda özellikle budesonid güvenle kullanılabilir B grubu bir inhale steroiddir (38). Sadece inhalasyon yoluyla değil, astıma alerjik rinitin eşlik ettiği durumlarda intranasal olarak da kullanılabilir. Budesonid dışındaki tüm intranasal steroidler C grubudur (24).

Antihistaminikler arasında 'ikinci kuşak' olarak isimlendirilen setirizin, levosetirizin ve loratidin gebelikte kullanımının sakınca yaratmadığı bilinmektedir. Gebelikte intranasal antihistaminiklerden ve birinci kuşak oral antihistaminiklerden kaçınmak gerekir (38). Desloratidin, feksofenadin ve azelastin C grubu antihistaminikler arasında yer alır (24).

Sistemik kortikosteroidlerin genel olarak teratojenik olmadıkları düşünülmekle birlikte, deksametazon ve betametazonun plasentadan prednizon, prednizolon ve metilprednizolona göre daha çok geçtiği bilinmektedir (24,39). Gereğinde sistemik steroid seçileceği zaman bu akılda tutulmalıdır. Tahmin edilebileceği üzere, zaten sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan ağır astımlı hastaların komplikasyon riski daha da artmıştır.

Ne yazık ki, sadece hastalar değil, hekimler de astımlı bir gebenin tedavisinde çekimser davranabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çeşitli çalışmalarda akut alevlenmeyle acilen başvuran hastaların yetersiz steroid tedavisi aldığı gösterilmiştir (40,41).

Astımlı gebelerde omalizumab gibi biyolojik ajanların güvenilirliği ile ilgili yeterince veri yoktur (42). Omalizumab gebelikte B grubu ilaçlar listesinde yer almaktadır (24). Her ne kadar bu tür tedavilerin astımlı gebelerin bebeklerinde majör konjenital anomali riskini arttırmamış olduğu bildirilse de (43), gebelikte biyolojik tedavilere başlanması ya da devam edilmesi hususunda mutlaka hasta bazında değerlendirme yapılması uygun olacaktır. Hastaya tedavilerin olası yararları ve muhtemel yan etkileri anlatılmalı, ağır ve kontrol edilmeyen astımın bebeğe verebileceği zarar konusunda hasta bilinçlendirilmelidir.

İmmünoterapiye gebelikte başlanması ya da doz artırılması önerilmez, ancak daha önce başlanmış olan immünoterapiye devam edilebilir (24).

Gebelikte astım tedavisinde kullanılacak ilaçlar ve bunların gebelik güvenlik kategorileri (24):

- Kısa etkili beta₂-agonistler:
 - Terbutalin (C)
 - Salbutamol (C)
 - Albuterol (C)
- Uzun etkili beta₂-agonistler:
 - Formoterol (C)
 - Salmeterol (C)
- İnhalasyon kortikosteroidler
 - Budesonid (B)
 - Beklametazon (C)
 - Flutikazon (C)
 - Mometazon (C)
 - Triamsinolon (C)
 - Siklesonid (C)
 - Flunisolid (C)
- İnhalasyon kortikosteroid + Uzun etkili beta₂-agonist kombinasyonu
 - Flutikazon + Salmeterol (C)
- Sistemik kortikosteroidler (C)
- Lökotrien reseptör antagonistleri
 - Montelukast (B)

- Zafirlukast (B)
- Teofilin (C)
- Omalizumab (B)

Toraks Derneği astım tedavi rehberinin 2022 güncellemeninde, astımlı hastalara basamak tedavisi uygulanması önerilmektedir (44). Bununla kastedilen kişinin astım basamağı değiştikçe tedavi değişikliği yapılması gerekliliğidir. Bu şekilde astım basamağı düşen bir hastaya lüzumsuz yüksek doz ilaç verilmesi önlenirken, basamağı yükselen hastalara daha yüksek doz anti-inflamatuar verilmesi mümkün olur (44).

GEBELİKTE ASTIM ATAĞI TEDAVİSİ

Gebe bir astımlıyla gebe olmayan astımlı bir hastanın atak tedavileri farklılık göstermemektedir. Hastanın atağının şiddetine göre kısa etkili beta₂-agonistler, sistemik steroidler ve oksijen desteğinden atak tedavisinde yararlanılabilir. Kısa etkili beta₂-agonistler bir saat içinde 20 dakika aralarla tekrarlanabilir. Astım atağında önemli bir nokta, atak dışı hadiselerin alevlenmeden ayrımının yapılmasıdır. Yabancı cisim aspirasyonu, pulmoner emboli ya da ödem, kalp yetmezliği, vokal kord disfonksiyonu, epiglottit ya da hiperventilasyon sendromu, ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıklardır (24).

Astım atağında kurtarıcı ilaç dozu da, kontrol edici ilaç dozu da artırılmalıdır. Yeterli gelmediği durumda sistemik steroid tedavisine başlanmalıdır.

Bebeğin hipoksiye maruz kalmaması birinci öncelik olmalıdır. İdeal olarak annenin arteriyal kan oksijen satürasyonu %95'in ve parsiyel oksijen basıncının 70 mmHg'nın üstünde tutulması hedeflenmelidir. Bunun başarılmadığı durumlarda hospitalizasyon kararında gecikilmemelidir (1,24,36,45). Anafilaksi dışında gebelikte adrenalini kullanımı önerilmez (24).

LAKTASYONDA ASTIM TEDAVİSİ

Emziren bir anne, gebelikte kullandığı astım tedavisine laktasyon döneminde devam edebilir. Astım ilaçları genel olarak anne sütüne çok düşük düzeylerde geçmektedir (24). Dolayısıyla, bebeğe geçer ve zarar verebilir endişesinin yersiz olduğu emziren anneye mutlaka anlatılmalı ve emzirme konusunda desteklenmelidir.

SONUÇ

Aslında, iyi kontrol edilen bir astımın hem anne, hem de bebek açısından ciddi bir sorun yaratması beklenmez. Gebelik sırasında, anne adaylarının ilaç yan etkisinden tedirgin olarak kullanmakta oldukları rutin astım ilaçlarını kesmesi, klinik pratikte sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur (46). Astımlı gebeyi takip etmekte olan gerek obstetrisyen, gerekse göğüs hastalıkları ya da dahiliye uzmanının kullanılan ilaçların gebelik açısından risk yaratmayacağını, halihazırda astım tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun zaten gebelikte güvenli kabul edilebilecek 'B grubu ilaçlar' olduğunu, hekimlerin hastalarının sadece yasal değil, vicdani sorumluluğunu da aldığını ve anne adayının hipoksik olmasının bebeği de etkileyeceğini çok net ifade etmelidir. Astımlı bir hastanın daha gebelik öncesi dönemden başlayarak bu konuda bilinçlendirilmesi, eğer içiyorsa sigaranın bırakılması, astım tetikleyicilerinden korunma ilkelerinin anlatılması, bir alevlenme durumunda hekime erken dönemde başvurmasının önemi konusunda bilinçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Astımlı bir hastanın gebelik boyunca rutin takip edilmekte olduğu şekilde değil de, ayda bir kontrole çağırılması uygun olacaktır. Ayrıca, mevcutsa gastroözofageal reflü gibi komorbiditeler mutlaka tedavi edilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org
2. Sakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, Yüksel H, Çelik P, Dağyıldız L ve ark. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006 Mar; 24(1): 17-25.
3. Akcay A, Tamay Z, Dağdeviren E, Güler N, Öneş U, Kara CO ve ark. Childhood asthma and its relationship with tonsillar tissue. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006 Jun-Sep; 24(2-3): 129-34.
4. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001 Jan-Mar; 43(1): 1-11.
5. Öneş Ü, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006 Dec; 61(12): 1448-1453.
6. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinç E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Şanlıurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(5): 290-295.
7. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N ve ark. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy* 1997 May; 52(5): 570-575.
8. Küçüködük S, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996 Apr-Jun; 38(2): 149-153.
9. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001 Oct-Dec; 43(4): 286-292.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

10. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 Nov-Dec; 29(6): 264-271.
11. Akkurt I, Sümer H, Özşahin SL, Gönllüür U, Özdemir L, Doğan O ve ark. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003; 40(5): 551-556.
12. Bayram I, Güneser-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004 Jul-Sep; 46(3): 221-225.
13. Emri S, Turnagöl H, Başoğlu S, Bacanlı S, Güven GS, Aslan D. Asthma-like symptoms prevalence in five Turkish urban centers. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005 Sep-Oct; 33(5): 270-6.
14. Dinmezel S, Oğus C, Erengin H, Çilli A, Özbudak O, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005 Sep-Oct; 26(5): 403-409.
15. Hamzaçebi H, Ünsal M, Kayhan S, Bilgin S, Ercan S. Prevalence of asthma and respiratory symptoms by age, gender and smoking behaviour in Samsun, North Anatolia, Turkey. *Tuberk Toraks* 2006; 54(4): 322-329.
16. Anlar FY, Sancak R, Öztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 Dec; 17(8): 635-638.
17. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı O, Çetinkaya F, Adalıoğlu G, Tuncer A ve ark. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998 Feb; 92(2): 203-207.
18. Yolsal GE, Yazıcıoğlu M, Türe M, Kurt I. Prevalence of asthma among preschool children in Edirne, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007 Jun-Sep; 25(2-3):111-119.
19. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Ölmez D, Babayığıt A, Köse S ve ark. The determination of asthma, rhinitis, eczema and atopy prevalence in 9 to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006 Jul-Aug; 27(4):319-324.
20. Tomaç N, Demirel F, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005 Sep-Oct; 26(5):397-402.
21. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, Demir AU, Çöplü L, Şahin AA ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999 Nov; 10(4):261-265.
22. Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ; 2004.
23. Gupta RS, Zhang X, Sharp LK, Shannon JJ, Weiss KB. Geographic variability in childhood asthma prevalence in Chicago. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Mar; 121(3): 639-645.
24. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, Ankara; 2020. ISBN: 978-605-74980-0-7.
25. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006 Feb;61(2):169-176. doi: 10.1136/thx.2005.049718. PMID: 16443708; PMCID: PMC2104591.
26. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012 Aug;43(1-2):45-56. doi: 10.1007/s12016-011-8277-8. PMID: 21858482.
27. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001 Apr;56(4):325-328. doi: 10.1136/thorax.56.4.325. PMID: 11254828; PMCID: PMC1746013.
28. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* (Tokyo 1995). 1995 Jun;21(3):227-232. doi: 10.1111/j.1447-0756.1995.tb01002.x. PMID: 8590358.

29. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1170-1174. doi: 10.1164/ajrccm/151.4.1170. PMID: 7697248.
30. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Feb 1;106(3):421-429. doi: 10.1016/0002-9378(70)90371-6. PMID: 5410878.
31. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996 Apr;51(4):411-414. doi: 10.1136/thx.51.4.411. PMID: 8733495; PMCID: PMC1090678.
32. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med* 2005 Oct;33(10 Suppl):S319-324. doi: 10.1097/01.ccm.0000182789.14710.a1. PMID: 16215354.
33. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005 Apr;25(4):731-750. doi: 10.1183/09031936.05.00085704. PMID: 15802351.
34. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011 Jul;45(7-8):931-945. doi: 10.1345/aph.1P764. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712513.
35. Björn AM, Ehrenstein V, Nohr EA, Nørgaard M. Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015 Apr;116(4):308-314. doi: 10.1111/bcpt.12367. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25515299.
36. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015 May;127(4):349-358. doi: 10.1080/00325481.2015.1016386. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25702799.
37. Zanforlin A, Corsico AG, DI Marco F, Patella V, Scichilone N. Asthma in pregnancy: one more piece of the puzzle. *Minerva Med* 2016 Feb;107(1 Suppl 1):1-4. PMID: 27427392.
38. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy Medications During Pregnancy. *Am J Med Sci* 2016 Sep;352(3):326-331. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.030. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27650241.
39. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest* 2018 Feb;153(2):515-527. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.029. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867295; PMCID: PMC5815874.
40. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA Jr. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Sep;160(3):887-892. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812138. PMID: 10471614.
41. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastronarde JG. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med* 2011 Oct;105(10):1434-1440. doi: 10.1016/j.rmed.2011.05.015. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21700439.
42. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalamah M, Bavbek S, Bossios A, Boyman O, Chaker A, Chan S, Chatzipetrou A, du Toit G, Jutel M, Kauppi P, Kolios A, Li C, Matucci A, Marson A, Bendien S, Palomares O, Rogala B, Szepfalusi Z, Untersmayr E, Vultaggio A, Eiwegger T. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy* 2021 Jan;76(1):71-89. doi: 10.1111/all.14282. PMID: 32189356.
43. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, Wang Y, Veith J, Andrews EB. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Feb;135(2):407-12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25441639.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

44. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, Astımın Kronik Tedavisi, Basamak Tedavisi, 2022 Güncelleme, Ankara; 2022. ISBN: 978-605-74980-9-0.
45. Grosso A, Locatelli F, Gini E, Albicini F, Tirelli C, Cerveri I, Corsico AG. The course of asthma during pregnancy in a recent, multicase-control study on respiratory health. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018 Apr 17;14:16. doi: 10.1186/s13223-018-0242-0. PMID: 29692816; PMCID: PMC5902995.
46. George J, Abramson MJ, Walker SP. Asthma in pregnancy: are inhaled corticosteroids safe? *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Mar 1;185(5):476-478. doi: 10.1164/rccm.201112-2249ED. PMID: 22383568.