

**Gebelik Ve Astım****Asthma And Pregnancy****Buket MERMİT ÇİLİNGİR**

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Van, Türkiye

**ÖZ**

Astım gebelikte en sık görülen kronik hastalıktır. Annenin yaşam kalitesini etkiler ve perinatal riskleri beraberinde getirir. Özellikle orta ve ağır astımı olanlarda ve gebelikte sık atak geçirenlerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riski, düşük oranda da olsa konjenital malformasyon riski artmıştır. Bu nedenle gebelikte astımın tam kontrolünün sağlanması anne ve bebek açısından çok önemlidir. Gebe astımının takibi kadında doğum uzmanları ile göğüs hastalıkları uzmanlarının işbirliği ile yürütülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, gebelik, tedavi

**ABSTRACT**

**Aim:** Asthma is the most common chronic disease in pregnancy. It affects the quality of life of mother and is together with the perinatal risks. Especially, in mild and severe asthma patients who has frequent asthma exacerbations in pregnancy, risk of low birth weight, preterm delivery and congenital malformations is high. As a result, control of asthma is very important for both mother and fetus. The pregnant woman with asthma must be followed up by obstetrician and chest disease specialist together.

**Key Words:** Asthma, pregnancy, treatment

**Giriş**

Astım ve gebelik arasındaki ilişki tek taraflı değildir. Çünkü sadece kontrolsüz astım anne ve bebekte morbiditeye neden olmaz, aynı zamanda gebelik de bronşial inflamasyonu artırarak astım kontrolünü bozar, atakları sıklıklaştırır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada gebelikte astım prevalansı %8,8 olarak bildirilmiştir (2). Klasik bir bilgi olarak gebelikte astım değişken bir seyir gösterir. Astımlıların 1/3'ünde gebelik ile astım kötüleşir, 1/3'ünde stabil seyrederek, 1/3'ünde ise iyileşme gösterebilir (3). Bir çalışmada ise ağır astımlı gebelerin %52-65' inde hastalığın daha da kötüleştiği, hafif astımlı gebelerde ise yalnızca %8-13' ünde kötüleşme olduğu gösterilmiştir (4). Gebe bir kadının gebeliğinin başından beri hem kadın doğum uzmanının, hem de göğüs hastalıkları uzmanının takibinde olmalıdır. Çünkü önerilen tedavi hem astımı kontrol altında tutmalı hem de anne ve bebek sağlığını gözetmelidir.

**Gebeliğin astıma etkisi**

Gebeliğin astıma etkisi değişken sonuçlar doğurabilir. 1739 gebe astımlı ile yapılan bir çalışmada hastaların %30'unda hafif astımın orta-ağır astıma dönüştüğü, %23'ünde ise ağır astımın orta düzeye indiği bildirilmiştir (5). Astım kontrolünde bozulma genelde gebeliğin 2. trimesterinde başlar. Hırıltılı solunum, uyku kalitesinde düşüş ve günlük aktivitelerde zorlanma ile kendini gösterir. Alevlenmeler de genellikle ikinci trimesterde artar (6,7). Kurtarıcı ilaç kullanımı ise ilk trimesterden itibaren artmıştır ve 3. trimesterde en üst düzeydedir (4,7).

Ardışık gebeliklerde hastaların %60'ında astım ilk gebelikteki seyirinde ilerler (8). Allerjen maruziyetinin gebe astımlılarda farklı bir kötüleşmeye neden olmadığı belirtilmektedir (9,10). Allerjik rinit gibi astıma eşlik eden hastalıkların da gebelikte %50 oranında benzer şekilde seyrettiği belirtilmiştir (9,10).

Bebek cinsiyetinin gebe astımlılarda etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bebek erkek ise annenin daha az semptomatik, inhaler kortikosteroid ve kurtarıcı ilaç kullanımının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum fetal testosteronun, özellikle 2. trimesterde havayolu kas liflerinde beta2 adrenerejik relaksasyonu artması ile açıklanmıştır (11,12).

Viral enfeksiyonlar gebe astımlılarda astımın kontrolden çıkmasına ve alevlenmelere neden olabilir (13). Gebelerde üst solunum yolu viral enfeksiyonlarının önlenmesi astım kontrolü açısından oldukça önemlidir. Sigara içiciliğine inhale steroid bağımlılığı gebelikte astım kontrolünü zorlaştıran diğer faktörlerdir (14).

**Astımın gebeliğe etkisi**

Uzamış gebelik, erken doğum, preeklamsi, yüksek perinatal mortalite, elektif sezeryan, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon riski sık görülen potansiyel komplikasyonlardır (15,16). Preterm eylem astımı olmayan gebe ile karşılaştırılınca 1.41 kat artmıştır. Astımlı gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek %46, erken doğum %22, preeklamsi ise %54 oranında artmıştır (17). Özellikle yarı damak eşlik ettiği veya etmediği yarı dudak görülme oranı astım olmayan gebeler ile karşılaştırıldığında artmıştır (18). Hafif veya orta düzeyde astımlı

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Buket MERMİT ÇİLİNGİR

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Van, Türkiye

Tel/Phone: 0432 215 76 01 - 08

E-mail: buketmermitcingir@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 03/09/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 01/11/2016

gebelerde anne ve fetus etkilenmesi hemen hiç yok iken, ağır astımlılarda her ikisinde de risk fazladır (15,19,20).

Astımın gebeliğe etkisini açıklayabilmek için hipoksi, astımda kullanılan ilaçlar, patogenetik veya dermografik faktörler gibi çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Ancak henüz hiçbiri tam netlik kazanmamıştır (21).

### Gebe Astımlıların Tedavisinde Karşılaşılan Zorluklar

Anne sağlığının tam olarak gözetilmesive fetal gelişimin etkilenmemesi astımlı gebelerin tedavisinde göz önünde bulundurulacak iki durumdur. NAEPR(National Asthma Expert Panel Report)raporu, astımlı gebelerin gebelik boyunca aldıkları farmakolojik tedavinin, tedavi almayan hastaların alevlenme ile başvurusundan daha güvenli olduğunu ortaya koymuştur (22).

Gebeliğin başından itibaren hastalığın kontrolünün sağlanabilmesi ve olası komplikasyonların gözlenebilmesi için yakın takip gereklidir (23). Gebe astımlılar mutlaka göğüs hastalıkları uzmanları tarafından düzenli takip edilmelidir. Semptomların ciddiyeti, akciğer foksionları değerlendirilmeli, hasta ev içi ve ev dışı hava kirliliği ve sigara kullanımı, maruziyeti hakkında bilgilendirilmelidir. İnhaler teknik anlatılmalı, kurtarıcı ilaç kullanımı ve gerekli durumlarda evde doz artırımı tarif edilmelidir. Bazen sağlık çalışanlarıve diğer doktorlar gebelikte inhaler tedavi kullanımını kısıtlayıcı, bilgi eksikliğine dayanan tutumlar sergileyebilir (6). Bu durum hem anne hem fetus üzerinde komplikasyon riskinin artmasına neden olabilir (22,23,24).

Kadın doğum uzmanlarının da astımlı gebe takipleri önemlidir. Gebelik ile ilgili kullanılacak ilaçlar ve olası sezeryan ile doğumgöğüs hastalıkları uzmanı ile tartışılmalıdır.

### Hastalığın kontrolünün takibi

Gebe astımlılarda hastalığın kontrol altında tutulması çok önemlidir. Çünkü alevlenmeler gebelik boyunca annenin hayat kalitesini olumsuz etkiler.Fetal riskleri arttırır. Astım kontrol testi, astım semptomlarının bir günlük tutularak takibi, FeNO (Fraksiyonel exhale Nitrik Oksit) ölçümü hastalığın takibinde kullanılabilir (25). Powell H ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, fraksiyonel exhale Nitrik Oksit ölçümünün alevlenme riskini öngörerek kurtarıcı ilaç dozunu ayarlama yarar sağladığı, bu sayede astım alevlenme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (25).

### Tedavi

Önerilen tedavi astım semptom ciddiyetine, FEV1(Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm)ve PEF (Tepe akım hızı) düzeyine, PEF reverzibilitesi-ne dayanan basamak tedavisidir (22,23). Basamak düşme ise gebe astımlılarda doğumdan sonraya bırakılmalıdır (22,23).

### Bronkodilatörler

Astımlı gebelerin en sık kullandığı tedavi inhaler beta2 agonistlerdir (26).Bu grup kurtarıcı ilaç olarak tanımlanır ve kısa etkili ve uzun etkili olarak ikiye ayrılır. 1997-2005 yılları arasında yapılan bir seri vaka kontrol çalışma sonucunda gebelikte beta2 agonist kullanımı ile infantil gastroşizis, kardiyak defektler, özefagal atrezi, omfalosel ve yarık dudak görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (27).Uzun etkili beta2 agonist monoterapi ile astım kaynaklı hastaneye yatışlar arasında ilişki vardır. Yine uzun etkili monoterapi ile gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon arasında da ilişki saptanmıştır (28,29).Bir metaanalizde ise astımlı gebelerde konjenital malformasyonlar, sezeryan uygulamaları, post-

partum kanama ile beta2 agonist kullanımı arasında bir ilişkiye rastlanmadığı belirtilmiştir (18).

NAEPR,astım kontrolünde tek başına uzun etkili beta2 agonist kullanımından- sa, inhale kortikosteroid ile kombine edilmesini önermektedir (22).Teofilin ise terapötik dozlarda bile artmış toksisite riski ve ilaç etkileşimlerinden dolayı kullanımını sınırlı bir bronkodilatördür (26).

### Kortikosteroidler

Astımda antienflamatuar etkinliği olan en çok çalışılmış gruptur. İyi bilinen etkinliğine rağmen 1990'ların sonunda gebe astımlıların %19'u kullanmaktayken, 2000'lerde bu oran sadece %23'e çıkmıştır (26).

İnhale Kortikosteroidler:

İlk trimestrdan itibaren günde 1000 mcg beklometazon dipropiyonat ya da eşdeğeri inhale steroid kullanan gebe astımlının yenidoğanında malformasyon riskinin inhale steroid kullanmayan gebeler ile benzer olduğu bildirilmiştir (15). Gebeliğinde inhale steroid kullanan

4000 kadın ile yapılan bir çalışmada perinatal mortalite riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (30).Bir başka çalışmada 125 mikrogram/gün eşdeğeri flutikazon kullanımı ile düşük doğum ağırlığı ve preterm eylem riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (31).

FDA (Food and Drug Administration) en güvenli inhale kortikosteroidin budesonid olduğunu belirtmiştir. Budesonid tedavide ilk seçenek olmalıdır (32). Ancak düşük doz kullanan gebe astımlılara göre yüksek doz kullananlarda fetal malformasyon riskinin arttığı belirtilmektedir (15).

### Sistemik Steroidler

Sistemik kortikosteroid kullanımı ile preterm eylemriskinde ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artışolduğu belirtilmektedir (33,34).Ciddi astımı olan bazı hastaların düzenli oral kortikosteroid tedavisi ile astımları kontrol altında tutulmaktadır. Ayrıca alevlenmelerin kontrol altına alınmasında sistemik steroid kullanımı gereklidir. Gebelik öncesi alınan dozun gebelikte de devam ettirilmesi önerilir (35).

### Siteinil Lökotrienler ve Lipooksijenaz İnhibitörleri:

Sisteinil lökötrienler(montelukast, zafirlukast) hafif astımda inhale steroide alternatif olarak yada orta astımda inhale steroid ile kombine edilerek kullanılabilir (36). Dozu yaşa göre değişir ve erişkinlerde 10 mg/ gün önerilir. Ancak hayvan çalışmalarında zieluton gibi 5- lipooksijenaz inhibitörlerinin teratojenik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (37).

### Anti IgE

Eğer gebelik öncesi başlanmışsa omalizumab tedavisi gebelikte sürdürülebilir. Ancak yüksek anafaksi riskinden dolayı gebelikte tedaviye başlanması önerilmemektedir (23).

### Stabil Astım Tedavisi

İntermittan astımda kısa etkili beta2 agonist en iyi seçenektir. Hafif persistan astımda düşük doz günlük inhale steroid kullanımı önerilir. Budesonid gebelik öncesi kullanılan dozda kullanılabilir (22).Orta persistan astımda orta doz inhale steroid ya da düşük doz uzun etkili beta2 agonist ile kombine tedavi önerilir. Ağır persistan astımda ise yüksek doz inhale steroid ya da sistemik steroid önerilir (22).

Stabil astımda tedavi yaklaşımı Tablo 1'de belirtilmektedir.

### Astım Atağı Tedavisi

Gebe astımlıların alevlenmelerinde agresif bir tedavi yaklaşımı ve hastaneye yatırılarak tedavi önerilir. Kadın doğum uzmanı ile göğüs hastalıkları uzmanının gebeyi birlikte izlemeleri ve klinik semptomları ve solunum fonksiyonlarını kaydetmeleri gerekmektedir(22,37).

Hafif ve orta derece alevlenmelerde her 20 dakikada bir kurtarıcı beta2 agonist tedavisi verilmelidir. 1-2 saat içinde tedaviye yanıt alınmazsa hastaneye yatırılır (35). Beta2

agonist dozu artırılır ve ipratropium tedavie eklenir. Sistemik steroid ve oksijen tedavisi altında anne ve fetus monitörize edilir. Tedavi ile düzelenin sağlanması durumunda hastaya olası bir atak halinde evde kullanması gereken tedavi anlatılarak taburcu edilir (35).

Ciddi astımatağında sistemik steroid başlanır, magnezyum sülfat tedaviye eklenebilir. Oksijen saturasyonu%95-98 arasında tutulacak şekilde oksijen tedavisi verilir.Solunum yetmezliği ve bilinç bulanıklığı oluşması durumunda hasta yoğun bakıma alınarak durum kontrol altına alınana kadar entübe edilerek ventilatör ile takibi sağlanmalıdır.

Astım Atağında uygulanacak tedaviler basamak halinde Tablo 2'de belirtilmiştir.

### Travay ve Doğumda Tedavi

Gebelikte astım hastalarının %10-20' si alevlenme ile baş vurur.Bu nedenle gebeliğin ilk aylarında sistemik kortikosteroid kullanımı, sistemik steroid ile gebeliğin tamamlanmasını planlanmayı gerektirebilir (24).

Hafif ve kontrol altında bulunan astımlılarda doğuma kadar ilaçlara aynı şekilde devam edilir. İnhaler beta agonistler, sistemik etkileri minimal olduğundan rahatlıkla kullanılabilirler. Fakat aşırı dozlar uterus relaksasyonu, travay uzaması ve uteroplasental yetersizliğe neden olabileceğinden doz aşımına dikkat edilmelidir(26).

Teofilin maternal ve fetal dolaşımında eşit konsantrasyonlarda bulunur. Yeni doğanda geçici distres meydana getirebilir. Ayrıca yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarını inhibe edeceğinden dikkatle kullanılmalıdır(26).

Ciddi astımı olan veya steroid kullananlarda doğumdan 6 saat kadar önce doğum stresinin kontrolü için 100 mg hidrokortizon asetat başlanarak doğumdan sonraki 24 saat içinde 8 saatte bir uygulanmalıdır.

Solunum depresyonu ve mukus birikimine yol açabileceğinden travay sırasında narkotik analjeziklerden kaçınılmalıdır. Morfin ise histamin salınımı ile bronkospazm yapabileceğinden kullanılmamalıdır. Postpartum hemoraji tedavisinde kullanılan prostoglandin F-2 alfa ve prostoglandin E-2 ciddi bronkospazm meydana getirebilir. Gebelerde bu ajanlar uygulanmamalıdır(38).

Değişik çalışmalarda astımı olan gebelerde sezeryan gerekliliğinin arttığı bildirilmiştir (26). Sezeryan ile doğum sadece ciddi astımlılarda uygulanmalıdır (8). Epidural blokaj genel anesteziye tercih edilmelidir.Bu sayede ağrı yanında anksiyete de azaltılarak maternal respiratuar alkaloz ile fetal hipoksi önlenir. Öksürük refleksi de korunmuş olacağından aspirasyon olasılığı en aza iner. Ayrıca genel anestezinin yenidoğanda yapacağı respiratuar depresyon da engellenir. Eğer herşeye rağmen genel anestezi gerekirse bronkodilatatör etkisi nedeniyle halotan tercih edilmelidir.Ancak halotan doğum sonrası uterin hipotoni riskini

arttırmaktadır (39).

Doğum sonrası astım tedavisi devam ettirilmelidir (39). Doğumdan yaklaşık 3 ay sonra astım doğum öncesi duruma döner. Genellikle gebelik sırasında kullanılan ilaçlar laktasyon

sırasında da uygulanabilir(27).İnhaler beta agonistler, beklametazon ve prednizon güvenilir ilaçlardır. Kromolin ve nedokromil de laktasyon sırasında güvenlidir(27,32).Bu nedenle bebeğin anne sütü ile beslenmesi teşvikedilmelidir.

### Tartışma

Astımın ve gebeliğin getirdiği fizyolojik durumdan dolayı gebelerde astım tedavisi hala zordur. Gebe astımlıların kadın doğum uzmanı ve göğüs hastalıkları uzmanı ile birlikte takibi gerekmektedir (23).Tedavinin amacı astımı kontrol altında tutarak, alevlenme sayı ve şiddetini azaltmaktır. Bu sayede olası fetal riskler önenebilir.Gebenin eğitimi, evde kullanması gereken kurtarıcı ve tedavi edici ilaçlar, kullanım şekil öğretilmeli, düzenli kontroller ile doğuma hazırlık sağlanmalıdır. Yine de gebelikte astım tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar için elimizde hala net veriler yoktur ve bunun aydınlanması için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Charlton, R., Hutchison, A., Davis, K. and De Vries, C. Asthma management in pregnancy. PLoS One 2013;4:8.
2. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. Ann Epidemiol 2003;13:317–324.
3. Juniper Ef NM. Effect of pregnancy on asthma: systematic review and meta-analysis. In: Hn C, Schatz MZR (eds) Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. Marcel Dekker, New York, 1993;223–250.
4. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. Obstet Gynecol 2005;106:1046-54.
5. Dombrowski, Mitchell P.; Schatz, Michael; Wise, Robert; More Asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:5-12
6. Evelyne R, Louis-Philippe B. Asthma in pregnancy BMJ 2007;334:582–585.
7. Valet RS, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. Betaagonist use as an indicator of change in asthma control during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:352–353.
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;81:509–517.
9. Lao TT, Huengsborg M. Labour and delivery in mothers with asthma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:183–190.
10. Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;8:463–466.
11. Dodds L, Armson BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among women pregnant with boys rather than girls. BMJ 1999;318:1011.
12. Kwon HL, Belanger K, Holford TR, Bracken MB. Effect of fetal sex on airway lability in pregnant women with asthma. Am J Epidemiol

- 2006;16:217–221.
13. Murphy VE, Powell H, Wark PA, et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420–427.
  14. Warwick G, Murphy V. Asthma in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6:58–63.
  15. 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; 121:1379–1384.
  16. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:625–630.
  17. Murphy, V., Namazy, J., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;118: 1314–1323.
  18. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 812–822.
  19. Dombrowski, M. and Schatz, M.; ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111: 457–464.
  20. Firoozi, F., Lemiere, C., Ducharme, F., Beaulieu, M., Perreault, S., Bernard, A. et al. Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Resp Med* 2010;104: 1278–1287.
  21. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731–50.
  22. Report NEP Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment- update 2004. *Allergy Clin Immunol* 2005;115:34–46.
  23. Australia NCO, Asthma management handbook 2007.
  24. Morgan MA, Cragan JD, Goldenberg RL, Rasmussen SA, Schulkin J. Management of prescription and nonprescription drug use during pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2010;23:813–819.
  25. Powell, H., Murphy, V., Taylor, D., Hensley, M., McCaffrey, K., Giles, W. et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378: 983–990.
  26. Louik C, Schatz M, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology* 2010;105:110–117.
  27. Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics* 2012; 129.
  28. Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. *Drug saf* 2002;25:213–223.
  29. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:214–222.
  30. Breton, M., Beaulieu, M., Lemiere, C., Rey, E., Forget, A. and Blais, L. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 772–777.
  31. Cossette, B., Forget, A., Beaulieu, M., Rey, E., Lemiere, C., Larivee, P. et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013;68: 724–730.
  32. Breton, M., Beaulieu, M., Lemiere, C., Rey, E., Forget, A. and Blais, L. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 772–777.
  33. Bracken, M., Triche, E., Belanger, K., Saftlas, A., Beckett, W. and Laderer, B. (2003) Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 102: 739–752.
  34. Schatz, M., Dombrowski, M., Wise, R., Momirova, V., Landon, M., Mabie, W. et al.; Maternal-Fetal Medicine Units Network; The National Institute of Child Health and Development, National Heart, Lung and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 1040–1045.
  35. Sn Gonzalez-Diaz GCC, Galindo Rodríguez G et al. Asthma and pregnancy-comorbid and coexisting. *Global Adv Res J Med Med Sci* 2012;1:292–303.
  36. Laboratories MR. Sixth annual report on exposure during pregnancy from the Merck Pregnancy Registry for Singulair covering the period from February 20, 1998 through July, 2005.
  37. National Heart L, And Blood Institute. Naepp expert panel report. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report. Working Group Report on managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-update 2007.
  38. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;63(Suppl 4).
  39. Dombrowski M. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:667–681.