

GEBELİKTE TÜBERKÜLOZ

Tuberculosis During Pregnancy

Emine ARSLAN (0000-0003-2259-8376), Ümit GÖRKEM (0000-0002-0848-9731)

ÖZET

Tüberküloz (TB) jinekolojik sağlık ve fertilité üzerine etkileri, perinatal riskler ve fetüs için olası senaryolar göz önüne alındığında, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda çok daha hassas yaklaşılması gereken bir durumdur. Günümüzde dünya genelinde TB her yaş ve cinsiyette en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Ülkemizde de özellikle artan göçmen alma hızı nedeniyle önemini korumakta olan bir sağlık problemidir.

Gebelerde, semptomların gebelik nedenli maskelenebilmesi nedeniyle tanıda zorluklar yaşanabilmektedir. Yüksek riskli popülasyonda TB taraması için, günümüz verilerine göre İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST) tercih edilmeli, bu test pozitif ise de ileri araştırma yürütülmelidir. TB tanısı kesinleşir kesinleşmez anti-tüberküloz (anti-TB) tedavi başlanmalıdır. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmasının hem anne hem de bebek için daha iyi sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir. TB tedavisi için kullanılan ilk basamak ilaçların gebelikte güvenilir oldukları gösterilmiştir. Anti-TB tedavi başlanan gebe kadınlar özellikle hepatotoksosite açısından yakın takip altına alınmalıdırlar.

Doğum veya doğum sonrası dönemde anneden bebeğe enfeksiyon bulaşını önlemek de önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur. Annenin ve bebeğin hastalık durumlarına göre bulaş önleyici, anne ve bebeğin uzak tutulması, maske gibi önlemler alınmalıdır. Latent ve aktif TB tedavisi alan kadınlarda, en az iki hafta tedaviden sonra emzirme teşvik edilmelidir.

Gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi gebeler için de Human Immunodeficiency Virus-tüberküloz (HIV-TB) birlikteliği önemlidir. Genellikle Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve TB birbirinden ayrılmaz şekilde bağlantılıdır. Üstelik bu enfeksiyonlar gebelikte daha da ölümcül seyretmektedirler. Ayrıca tedaviye uyum, polifarmasi, antitüberküloz ve antiretroviral ilaçların üst üste binen yan etki profilleri nedeniyle tedavi oldukça zorludur. Bu nedenle, hamile kadınları bu zorlu ikiliyle yönetirken dikkatli olunması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Gebelik; tüberküloz; Antitüberküloz tedavi; Latent tüberküloz; Yenidoğan; emzirme.*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a condition that should be treated more sensitively, especially in women of childbearing age, because of its impact on on gynecological health and fertility, perinatal risks and possible scenarios for the fetus. Today TB remains to be one of the most important infectious diseases of all ages and genders worldwide. It is still an important public health problem in our country, especially because of the increasing immigration rate.

The diagnosis of tuberculosis is more difficult in pregnancy as the symptoms can be masked due to pregnancy. According to current data, Interferon Gamma Release Assay (IGRA) should be preferred for TB screening in high risk population, and if this test is positive, further research should be conducted. As soon as the diagnosis of TB is confirmed, anti-tuberculosis (anti-TB) treatment should be initiated. It has been shown that initiating treatment as early as possible is associated with better outcomes for both mother and baby. First-line drugs used for TB treatment have been shown to be safe in pregnancy. Pregnant women with anti-TB treatment should be closely followed, especially in terms of hepatotoxicity.

Preventing transmission of infection from mother to infant during childbirth or postpartum period is also a matter that needs to be emphasized. According to the disease status of the mother and the baby, preventive measures such as prevention of contamination, keeping the mother and baby away, and mask should be taken. In women receiving latent and active TB therapy, breastfeeding should be encouraged for at least two weeks after treatment.

Human Immunodeficiency Virus-tuberculosis (HIV-TB) coexistence is important for pregnant women as in non-pregnant population. In general, Human Immunodeficiency Virus (HIV) and TB are inseparably linked. Moreover, these infections are more lethal in pregnancy. In addition, treatment is very difficult because of compliance, polypharmacy, and overlapping side effect profiles of antiretroviral and antituberculosis drugs. Therefore, it is important to be careful when managing pregnant women with this challenging duo.

Key Words: *Pregnancy; Tuberculosis; Anti-tuberculosis treatment ; Latent tuberculosis; Newborn; Breast-feeding.*

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Emine ARSLAN, Dr. Öğr. Üyesi
Ümit GÖRKEM, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Emine ARSLAN
Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çorum
Tel: 05054752730
e-mail: ekaranfildr@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.06.2019
Kabul tarihi/Accepted: 08.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.581136

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):264-71
Bozok Med J 2020;10(1):264-71

Giriş

Tüberküloz (TB) jinekolojik sağlık ve fertilité üzerine etkileri, perinatal riskler ve fetüs için olası senaryolar göz önüne alındığında, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda çok daha hassas yaklaşılması gereken bir durumdur.

Günümüzde dünya genelinde TB her yaş ve cinsiyette en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olmayadevam etmektedir. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) , dünya genelinde 6,3 milyon yeni tüberküloz olgusunu bildirmiş olup, bu durum 2015 yılıyla karşılaştırıldığında, 200000 yeni olgu anlamına gelmektedir (1). Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre TB sıklığı giderek azalmasına rağmen, 2016 yılında yüzde 15,3 insidans ile 11442 yeni hasta TB tanısı almıştır. Toplam TB olgularının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde olguların %42,6’sının kadınlarda olduğu saptanmıştır (2). Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2012 yılından günümüze saptanan TB vakaları incelendiğinde, ülkeye gelen göçmenlerin TB enfekte hasta grubunda oranı artış eğilimindedir. 2012’de Türkiye vatandaşlarının oranı %98,2, mültecilerin oranı %1,8 iken; 2017 yılında bu oran; %90,8 ve %9,2 olarak değişmiştir (2).

Global olarak TB 20-59 yaş aralığındaki kadınlarda ilk beş ölüm nedeninden biridir ve bu ölümlerin yaklaşık %90’ı Afrika’da gerçekleşmektedir (3). 2017 itibarıyla olguların %35’i kadındır ve 500000’e yakın kadın TB’den yaşamını yitirmiştir (4). Gebe kadınlarda TB görülme sıklığı ise gebe olmayanlara göre daha yüksektir. İngiltere’de gebelik ve doğum sonrası dönem için tahmini TB oranı yılda 100.000’de 15,4 iken, gebeler dışındaki popülasyonda yılda 100000’de 9,1’dir (5). Mathad ve ark, gebelikte ve doğumdan sonra TB prevalansının Birleşik Devletler’de %0,06, Güney Afrika’da ise %11 arasında değiştiğini tespit etmiştir (6). Ancak gebelik döneminde tüberküloz insidansı ancak tahmini olarak belirlenmektedir. 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada; 2011 yılında dünya genelinde 216500 tüberkülozlu gebe bulunduğu ve bunun da yarısının Afrika kaynaklı olduğu bildirilmiştir (7). Genel popülasyona benzer şekilde Güney Afrika gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, gebelerde de tüberküloz, Human immunodeficiency virus(HIV) pozitif olgularda daha sıktır (8).

Gebelerde TB iki açıdan incelenebilir; birincisi, TB’nin gebelik ve gelişmekte olan fetüse ve yenidoğana olan etkisi, diğeri ise gebeliğin TB seyri üzerine etkisidir.

1- Gebeliğin tüberküloz üzerine etkisi

Hipokrat’tan bu güne kadar gebeliğin önceden var olan TB üzerine olumsuz etkisi hekimlerin endişeyle üzerinde durdukları bir konudur. XIV. yüzyılın başlarına kadar TB’den kaynaklanan pulmoner kavitelerin gebeliğe bağlı artmış karın içi basıncın bir sonucu olarak çökeceğine inanılmaktaydı. Hatta bir dönem TB’li genç kadınların evlenmesi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için hamile kalmaları önerilmiştir. Bu uygulama 19. yüzyıla kadar geçerliliğini korurken, 20. yüzyılda bu hastalara indüklenmiş abortus önerilmeye başlanmıştır (9, 10). Ardından Hedvall ve Schaefer gibi araştırmacılar, gebeliğin TB ilerlemesi üzerine net bir olumlu veya olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir (11, 12). Bununla birlikte, birbirini takip eden gebelikler latent TB’nin rekürrens veya yeniden aktivasyonunun nedeni oldukları için negatif bir etkiye sahip olabilirler. Belirtilerin başlangıçta gebeliğe atfedilebileceğinden, gebelikte TB tanısı daha zor olabilmektedir. Hastalık ile ilişkili kilo kaybı da gebelikte normal kilo alımı ile geçici olarak maskelenebilir.

2- Tüberkülozun gebelik üzerine etkisi

TB’nin gebelik üzerindeki etkileri, hastalığın şiddeti, tanı anında gebeliğin ne kadar ilerlediği, ekstrapulmoner yayılım varlığı, HIV enfeksiyonu varlığı, uygulanan tedavi de dahil olmak üzere birçok faktörden değişebilir. En kötü prognoz HIV enfeksiyonu olanlarda ve puerperiumda ileri hastalık tanısı konan kadınlarda kaydedilmiştir. Tedavi uyumsuzluğu da prognozu kötüleştiren faktörlerdendir (12). Bu kadınlarda bildirilen obstetrik komplikasyonlar yüksek spontan abortus oranı, gelişme geriliği, gebelikte suboptimal kilo artışı, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ve artmış neonatal mortalite olarak sayılabilir (13,14). Geç tanı obstetrik morbiditeyi dört kat artırabilen bağımsız bir faktördür. Preterm eylem riski ise dokuz kat artabilmektedir (14,15).

3-Tüberküloz ve yenidoğan

Perinatal enfeksiyon yenidoğan için hayatı tehdit eden birdurumdur. Konjenital ve neonatal TB’de mortalite

yaklaşık %50'dir (16). Konjenital TB, intrauterin TB enfeksiyonunda nadir görülen bir komplikasyondur (14). 1946-2009 yılları arası dönemde, literatürde 170 konjenital tüberküloz vakası bildirilmiştir (17). Genelde TB endometrit veya annede yaygın TB enfeksiyonu ile birlikte dir. Konjenital TB, umbilikal venden fetal karaciğere hematogen yayılımın ya da enfekte olmuş amniyotik sıvının yutulması ve aspirasyonunun sonucu olabilir (16). Konjenital TB'de birincil odak periportal lenf düğümlerinin tutulumu sonucu karaciğerde gelişmektedir. Erişkinlerdeki primer enfeksiyonların %80'inden fazlası akciğerlerde oluşur. Erişkinlerin aksine, TB basili yenidoğanda akciğerleri sekonder olarak enfekte etmektedir.

Yenidoğan TB'si teşhisi Cantwell ve arkadaşları tarafından geliştirilen birdizi tanı kriterinin kullanılmasıyla kolaylaştırılabilir (18). Bunlar doğumda perkütan karaciğer biyopsisi ile primer hepatik kompleks/kazeifliye granülomunun gösterilmesi, plasenta TB enfeksiyonu veya maternal genital TB varlığı ve lezyonların yaşamın ilk haftasında gösterilmesidir. Ayrıca, doğum sonrası bulaşma olasılığı, hastane personeli görevlileri de dahil olmak üzere tüm temasların kapsamlı bir araştırmasıyla dışlanmalıdır. Konjenital TB şüphesi olan infantın klinik değerlendirmesi, tüberkülin deri testi (tuberculin skin test, TST), HIV testi, akciğer radyografisi, lomber ponksiyon, kan ve solunum örnek kültürleri ve aside dirençli bakteri (ARB) boyama kültürü dahil plasentanın histolojik incelemesini kapsamalıdır. TST yenidoğanda genelde negatiftir. Ancak IGRA testi bazı olgularda pozitif sonuç vermektedir. Postnatal dönemde bulaşma riski ise daha yüksektir (19). Neonatal TB, infantın, annesinin aerosolize solunum sekresyonlarının maruziyeti sonucu da gelişmektedir. Bu konjenital TB'den daha yaygındır. Neonatal TB tanısını annedede daha önce tanımlanmamış TB tanısının konmasını da sağlayabilir (20).

I- GEBELİKTE LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

TB basilinin inhalasyonu ile bulaşan TB enfeksiyonu ya inaktif enfeksiyon olarak kalabilir ya da aktif hastalık durumuna ilerleyebilir. İnaktif TB'li kişiler, asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildirler. Latent TB aktif hastalık haline alabilir ve damlacık yoluyla yayılabilir. Gebeliğin ne TB patogenezi ve inaktif hastalıktan aktif

hastalığa geçiş üzerine ne de tedaviye cevap üzerine bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (9).

Gebelik sırasında latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) için asemptomatik kadınları test etmek epidemiyolojik maruziyete dayalı yeni TB enfeksiyonu şüphesi ve HIV enfeksiyonu veya derin immünoşüpresif tedavi gibi önemli immün yetmezlik durumlarında endikedir. Gebelikte LTBE için yapılan test, ilk trimesterde bile pozitif ise derhal tedavi kararı verilmelidir. Aktif TB gelişimi için risk faktörü olmayan gebelerde rutin latent TB testi uygulamanın gerekliliği yoktur. LTBE için tanılacak testlerin gebelik öncesi dönemde yapılması tercih edilir. Böylece latent TB ile enfekte iken hamile kalma riski hakkında danışmanlık için fırsat sağlamış olur.

LTBE için tanı araçları arasında TST ve İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST) bulunur. TST, gebe kadınlarda güvenle uygulanabilir ve test sonuçları gebelikte değişmez (9). IGST ise gebelikte de güvenilir ve diğer durumlarda olduğu gibi gebelikte de LTBE tanısı için etkilidir (21). TST veya IGST pozitif olan kişilerde aktif TB'yi dışlamak için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme, şüphelinin gestasyonel yaşından bağımsız olarak semptomları (ateş, öksürük, kilo kaybı gibi) ve uygun koruyucu ile akciğer radyolojik değerlendirilmesini içerir. TST veya IGST'sı pozitif olan ve aktif TB bulgusu olmayan şüphelilerin LTBE olarak kabul edilip uygun şekilde yönetilmesi gerekir. LTBE olan kişiler asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildirler.

II- GEBELİKTE LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Gebelikte LTBE tanısı konan ve hızlı tedavi için endikasyonu olmayan kadınlarda, hepatit riskini en aza indirmek için LTBE tedavisi doğumdan 3 ay sonrasına ertelenmelidir. Bu hastalara, tanıdan beri geçen süre içinde aktif TB gelişmediğinin doğrulanması amacıyla, aktif hastalık için akciğer radyografisi dahil olmak üzere takip değerlendirmeleri yapılmalıdır. Gebelik öncesinde LTBE tanısı alan ve uygun bir endikasyon için tedavi başlanan kadınlar hamilelik sırasında tedaviye devam etmelidir. Ayrıca, tedavi rejimi gebeliğe uygun olan rejimle değiştirilmelidir (9,22). Gebelikte tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:

a) İzoniazid (INH):INH plasentayı geçebilmesine rağmen hamilelik sırasında ilk trimesterde bile güvenlidir (23). INH kullanımı peripartum dönemde artmış hepatit ve periferik nörotoksikite riski ile ilişkili olabilir (24). INH alan gebelere ve emziren bebeklere ek olarak piridoksin verilmelidir (9,24).

b) Rifampisin (RIF): Bu ilacın da gebelikte güvenli olduğuna inanılmaktadır. Ancak, bazı olgularda yeni doğanlarda artan hemorajik bozukluk riskiyle ilişkilendirilmiştir(9,24). Dolayısıyla bazı merkezler gebeliğin son dört ila sekiz haftası boyunca ek vitamin K (10 mg/gün) desteği önermektedirler. Diğer bazı araştırmacılar ekstremitelerde deformite oluşumunu bildirmişlerdir, ancak bunların hiçbirisi normal popülasyonda gözlenenenden fazla değildir. Rifabutin, HIV enfeksiyonu olan ve antiretroviral tedavi alan hastalarda rifampine alternatif olarak sıklıkla kullanılabilir. Güvenlik bilgisi yetersiz olduğundan rifampentin gebelikte kullanılmamalıdır.

c) Etambutol (EMB): Erişkinlerde bu ilacın gebelikte kullanımında komplikasyon olarak gözlenen retrobulber nörit oftalmolojik gelişmeye engel olabileceği korkusuna neden olmuştur. Ancak, standart doz kullanıldığında böyle bir komplikasyon bildirilmemiştir. d) Pirazinamid (PZA): PZA'nın, teratojenisitesi hakkında yeterli veri bulunmaması nedeniyle uzun süre gebelikte kullanımından kaçınılmıştır. Halen Uluslararası TB ve Akciğer Hastalıkları Birliği (IUATLD), İngiliz Toraks Derneği, Amerikan Toraks Derneği, Hindistan'ın Revize Edilmiş Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı dahil birçok uluslararası kuruluş kullanımını önermektedir. Kullanımı özellikle hamilelikte TB menenjitli olgularda, HIV ko-enfeksiyonu ve şüpheli INH direncinde önerilmektedir (25, 26). Bununla birlikte, antitüberküloz tedavi gören annelerin anne sütü ile beslenen bebekleri ilaca bağlı hepatit göstergesi olabilecek sarılık açısından ve ilaca bağlı hiperürisemi kaynaklı eklem ağrıları yönünden izlenmelidir.

e) Streptomisin: Bu ilacın, gebelik boyunca teratojenik olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, hafif işitme kaybından bilateral sağırlığa kadar uzanan defisitlerle birlikte sekizinci sinir felcine ve fetal malformasyonlara neden olabilir. Gebelikte kullanımı önerilmemektedir (25).

HIV-enfekte olmayan kadınlarda hamilelik sırasında LTBE tedavisi için tercih edilen rejimler şunlardır (27):

- Dokuz ay boyunca INH (günlük 300 mg'a kadar 5 mg/kg)
- Dokuz ay boyunca INH (doğrudan gözlem tedavisi ile haftada iki kez 15 mg/kg 900 mg'a kadar) INH'ye ek olarak piridoksin (günlük 25-50 mg) uygulanmalıdır.

Rifampin (dört ay boyunca günlük 600 mg), INH intoleransı olan veya INH'ye dirençli, rifampine duyarlı TB suşları ile enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde kullanılabilir (9).

Alternatif bir tedavi seçeneği olarak rifapentin ile kombine edilmiş INH, hamilelikte veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda LTBE tedavisi için kullanılmamalıdır (26, 28). HIV enfeksiyonu ve LTBE olan gebeler, tercihen dokuz ay boyunca haftada bir veya iki kez olmak üzere INH ile tedavi edilmelidir. Eğer gerekli görülürse dört ay boyunca Rifampin veya rifabutin günlük olarak kullanılabilir.

III- GEBELİKTE AKTİF TÜBERKÜLOZ

Pulmoner TB'li gebelerde gebe olmayan hastalar gibi ateş, öksürük, kilo kaybı, gece terlemeleri ve halsizlikle seyreden bir klinik tabloya sahiptir. Gebe kadınlarda TB halsizlik ve yorgunluk hastalıktan ziyade gebeliğe atfedilebileceğinden sinsi seyredebilir (29). Ayrıca, hamilelik sırasında kilo kaybının tespiti zor olabilir. LTBE için pozitif tarama testleri (TST veya IGST) olan hastalar ile bilinen veya şüphelenilen bir olguya maruz kalınması, endemik bir bölgede yaşamak veya seyahat etmek gibi aktif tüberküloz için klinik şüphe bulunan durumlarda aktif TB tanısı değerlendirme yapılmalıdır. Gebe kadınlarda aktif TB'nin tanısı yaklaşımı, gebe olmayan bireylerle aynıdır. Bu değerlendirme, epidemiyolojik değerlendirme de dahil olmak üzere klinik öykü, fizik muayene ve fetusu korumak için uygun bir yöntem ile akciğer radyografisini içerir. Akciğer TB'sini düşündürülen göğüs görüntülemesi sonrası ARB yayması ve kültürünün yanı sıra, M. tuberculosis nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) için en az bir balgam örneği olmak üzere üç balgam örneğinin (öksürük veya indüklenmiş) alınması gerekmektedir.

Pozitif bir TST veya IGST, TB enfeksiyonu tanısını desteklemektedir, ancak diğer kanıtların yokluğunda

aktif TB tanısı için yeterli değildir. Ek olarak, negatif bir TST veya IGST ile aktif TB tanısı dışlanamaz.

IV- GEBELİKTE AKTİF TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Aktif hastalık şüphesi orta-yüksek (örneğin, pozitif balgam ARB yayma, pozitif balgam NAAT veya ilgili risk faktörleri olan bir bireyde öksürük ve üst lob infiltrasyonu gibi) olduğu durumlarda gebelikte TB tedavisi başlanmalıdır. Gebelikte aktif TB, olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Tedavi edilmeyen aktif TB, anne ve fetüse antitüberküloz tedaviden daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (30).

ABD'de hamilelik sırasında ilaca duyarlı aktif tüberkülozun ampirik tedavisi için tercih edilen rejim, iki ay boyunca uygulanan INH, rifampin ve EMB, ardından yedi ay boyunca INH ve rifampin olmak üzere toplam dokuz aylık bir tedavidir (16). İlaç duyarlılık çalışmalarının sonuçları varsa ve INH ve rifampine duyarlı olduğu biliniyorsa, bir ay sonra EMB kesilebilir. Aktif TB için birinci basamak rejiminin parçası olarak PZA gerekli değildir. 2016 Amerikan Toraks Derneği / Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme / Enfeksiyon Hastalıkları Derneği rehberleri TB ve HIV pozitif kadınlar, ekstrapulmoner TB'si olan gebe kadınlar ve ciddi TB'si olan gebe hastalarda tedavi rejimine PZA'nın dahil edilmesinin daha yararlı olduğunu bildirmiştir. Tedaviye PZA'yı dahil etme kararı verilmişse, çoğu hastada tedavi süresi dokuz aydan altı aya kadar kısaltılabilir (24). INH, rifampin ve EMB, genellikle gebelikte kullanım için kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

Tedavi mümkün olan yerlerde doğrudan gözetimli tedavi ile uygulanmalıdır. Hastalar tedaviye uyumun optimize edilmesi ve ilaç toksisitesini değerlendirmek için en az ayda bir kez değerlendirilmelidir. Gebelikten önce TB tanısı alan ve tedaviye başlanan kadınlarda, gebelik sırasında da TB tedavisine devam edilmelidir. Tedavi rejimi hamilelik için uygun rejimlerden birine değiştirilmelidir. İki haftadan uzun tedavi kesintileri şüpheli veya onaylanmış ilaç direnci veya tedavi uyumsuzluğu durumlarında mutlaka tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Tedavinin ilk iki ayı içinde uyumsuzluk genellikle tedavinin baştan başlamasını gerektirir (24).

V- GEBELİKTE ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ (ÇİD-TB)

Gebelikte ÇİD-TB tedavisi ile ilgili deneyimler sınırlıdır ve tedavisi de net değildir. Genel olarak antitüberküloz ajanların seçimine yaklaşım gebe olmayan yetişkinler için geleneksel ÇİD-TB rejimine benzerdir. ÇİD-TB olan gebe hastaların prognozları daha kötüdür (31). Bazen sikloserin, ofloksasin, amikasin, kanamisin, kapreomisin ve etiyonamid dahil olmak üzere ikinci basamak tedavi gerekebilir. Üstelik bu ilaçların gebelikte güvenilir olduğu da henüz gösterilememiştir (9).

Gebelikte ÇİD-TB için bir literatür taraması yapıldığında, çoklu ilaç dirençli tüberküloz tanısı olan 55 gebe kadının incelendiği dört çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır: Hastalardan 48'i gebe kalmadan önce ÇİD-TB tedavisine başlanmış, yedisi ise gebelik sırasında ÇİD-TB tanısı ile tedavi almaya başlamıştır. Altı kadın kurtajı seçerken, geri kalanlar hamileliği sürdürmeye ve ÇİD-TB tedavisine devam etmeye karar vermiştir. Sekizi tedavi sırasında ve üçü bilinmeyen sebeplerle tedaviyi tamamladıktan sonra olmak üzere on bir kadın ölmüş, bir ölü doğum gerçekleşmiş, bir çocuk pnömoni nedeniyle erken yaşta kaybedilmiş, bir kadın ve çocuğu takipten çıkmış ve bir kadın hepatit nedeniyle tedaviyi sonlandırmak zorunda kalmıştır. Diğer vakalar başarıyla tedavi edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarında vurgulanan nokta; yakın takip ve uygun tedavi ile ÇİD-TB gebe kadınların başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği ve gebeliğe devam etme seçeneklerinin bulunduğu (32-35).

Maternal gastrointestinal yan etkiler olsa da para-amino salisilik asit geçmişte gebelikte INH ile kombinasyon terapisi olarak kullanıldığında anlamlı bir teratojenik etki görülmemiştir. Gebelikte güvenli sayılmayan antitüberküloz ajanlar arasında ajanlar olarak etiyonamid ve prostiyonamid bulunur. Rat ve tavşanları içeren hayvan çalışmalarında etiyonamid ile büyüme geriliği, santral sinir sistemi ve iskelet anormallikleri arasında bir ilişkili bulunmuştur (36). İnsan çalışmaları da erken gebelikte kullanımının artmış santral merkezi sinir sistemi defektleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Dolayısıyla, gebelikte kullanımı önerilmemektedir. PZA genellikle başka yerlerde kullanılmasına rağmen ABD'de gebelik sırasında ilaca duyarlı TB tedavisinin

dışında tutulur. Hamilelikte PZA'nın kullanımı ile ilgili kontrollü bir veri yoktur. İlaça dirençli hastalığı olan gebe kadınlarda ilaç seçiminin sınırlı olduğu ve yararının riskten daha fazla olduğu durumlarda kullanılmaktadır (38).

ÇİD-TB gebe kadın ve toplum için daha ciddi bir risk olduğundan terapötik kürtaj bir yönetim seçeneği olarak önerilmiştir (16). Diğer bir seçenek ise tedavinin mümkün olduğu durumlarda ikinci trimestere ertelenmesidir (10). Bununla birlikte, ikinci basamak ilaçların duyarlılık profillerine dayalı çeşitli ilaç kombinasyonlarıyla oluşturulan ve hiçbir obstetrik kötü sonuca neden olmaksızın kullanıldığı kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri de bildirilmiştir. Bu hastaların yönetimi stratejilerinin konuyla ilgili tecrübe ve bilgiler arttıkça gelişmesi beklenmektedir.

VI- GEBELİKTE TEDAVİ İZLEMİ

Hamilelik ve erken doğum sonrası dönem INH kaynaklı hepatotoksisite için riskli dönemlerdir (39). Bu nedenle, gebe kadınlar ve postpartum üç ayın içinde bulunan kadınların tedaviye başlamadan önce bazal karaciğer fonksiyon testlerine (serum transaminazları ve bilirubin gibi) bakılmış olmalıdır. Ek olarak HIV, hepatit B ve C yanı sıra kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı ve hepatotoksik ajan maruziyeti açısından da değerlendirme yapılmalıdır. Altta yatan karaciğer hastalığı yoksa tedavi başlangıcından sonra hepatit semptomları, klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü için aylık takip yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinde daha sık izlem gerekli olabilir. Ayrıca, antitüberküloz ilaç kullanan hastalar anoreksiya, bulantı, kusma, koyu idrar, ikter, döküntü, el ve ayaklarda kalıcı parestezi, üç veya daha fazla gün süren kalıcı halsizlik, ateş, özellikle sağ üst kadran karın ağrısı, kolay morarma veya kanama, artralji gibi hepatit semptomları hakkında eğitilmeli, bu semptomların ortaya çıkması durumunda, semptomun hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için ilacı kesmeleri talimatı verilmelidir (40).

INH'nin diğer yan etkileri arasında döküntüler, depresyon, mani, hafıza kaybı ve/veya psikoz, pellagra, periferik nevrit ve nöbetler gibi nöropsikiyatrik bozukluklar yer alır. Rifampine bağlı yan etkiler

arasında hepatit, trombositopeni, hemolitik anemi, ateş ve döküntü bulunur.

VII- GEBELİKTE BULAŞMA KONTROLÜ

Aktif akciğer TB'li anneler bebeklerine enfeksiyon bulaştırabilirler. Bu nedenle doğum sırasında bilinen veya şüphelenilen aktif TB'si olan kadınlar anne ve bebek tam olarak değerlendirilene kadar bebekten uzak tutulmalıdır. Hem anne hem de bebekte aktif akciğer TB'si varsa ki, çok nadir görülen konjenital TB'yi gösterir, her ikisine de tedavi başlanmalıdır. Bebek ve anne tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Ancak, anne bulaşıcı olmayacağı süreye kadar maske takmalıdır.

Annenin aktif ve ilaçlara duyarlı akciğer TB'si varsa ve bebeğin pozitif bir TST varsa ve aktif hastalık için kanıt yoksa, anne aktif TB, infant da LTBE için tedavi edilmelidir. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Anne artık bulaştırıcı olmayana kadar maske takmalıdır.

Eğer annenin aktif, ilaçlara duyarlı akciğer TB'si varsa ve bebekte aktif veya latent TB kanıtı yoksa annenin aktif TB tedavi alması ve bebeğin ise üç ila dört ay boyunca LTBE tedavisi alması gerekmektedir. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Anne artık bulaştırıcı olmayana kadar maske takmalıdır. Üç ila dört aylık tedaviden sonra bebeğe tekrar cilt testi yapılması gerekir.

Bebeğin tekrar TST pozitif ise bebek aktif TB için tekrar değerlendirilmelidir. Bebek tekrar değerlendirmenin sonucuna göre latent veya aktif TB için tam bir tedavi almalıdır. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Bebeğin tekrar cilt testi negatif ise bebeğin LTBE tedavisine devam etmesi gerekmemektedir.

Anne hala bulaştırıcı ise hem annenin hem de bebeğin ilaç dirençli TB açısından araştırılması gerekir. Canlı bir aşı olduğu için hamilelik sırasında TB'nin önlenmesi için BCG aşısının kullanılmasının yeri yoktur.

VIII- EMZİRME

Latent ve aktif TB tedavisi alan kadınlarda, en az iki hafta tedaviden sonra emzirme teşvik edilmelidir. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçların anne sütündeki düşük konsantrasyonları (normal yeni doğmuş bebek dozunun yaklaşık %2'si veya daha azı) terapötik değildir ve emen bebekte toksik etki yapmaz (9,24). Bununla birlikte, antitüberküloz ilaç tedavisi altında olan yenidoğanlarda anne sütü dozu anormal derecede yüksek plazma düzeylerinin gelişimine katkıda bulunabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bu olasılığı en aza indirmek için anne ilacını emzirme sonrası alıp, sonraki emzirme için de kalan sütü biriktirebilir. Daha sonra her zamanki emzirme düzenine dönebilir.

Piridoksin eksikliği yenidoğanda nöbetlere neden olabilir. Bu nedenle INH tedavisi alan bebeklere veya INH tedavisi altındaki annelerin bebeklerine piridoksin desteği yapılmalıdır. Sadece anne sütüyle beslenen ve ya anne sütü ile ya da direk tedavi olarak INH alan bebeklere ek piridoksin başlanmalıdır. Rifabutin veya florokinolon alan kadınlar ise emzirmemelidir (24). Doğum sırasında henüz tedaviye başlanmamış olan kadınların ve öksürürken hala aktif bir şekilde basil bulaştıran kadınların emzirmeleri önerilmemektedir. Ayrıca, HIV ko-infeksiyonunda anneden çocuğa bulaşmanın önlenmesi ve laktik kanalların veya salgıbezlerinin TB'si olan kadınlarda bulaşın önlenmesi için emzirme önerilmemektedir

IX- GEBELİKTE HIV-TÜBERKÜLOZ KO-ENFEKSİYONU

Genellikle HIV ve TB ayrılmaz şekilde bağlantılıdır. Üstelik bu enfeksiyonlar gebelikte daha da ölümcül seyretmektedirler. Gebelikte TB'li annelerde anne ölümlerinin % 50'den fazlası HIV ile birlikte enfeksiyondan kaynaklanmaktadır (41). Ayrıca tedaviye uyum, polifarmasi, antitüberküloz ve antiretroviral ilaçların üst üste binen yan etki profilleri nedeniyle tedavi oldukça zorludur (42). En önemli endişe rifamisinler ve antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimlerdir. Rifamisin içermeyen terapötik çalışmaların suboptimal sonuçları ilaç etkileşimleri karşısında bile ilacın kullanımını zorunlu kılmıştır. Gebelikte kullanılacak antiretroviral ilaç spektrumu kısıtlıdır. Efavirenz gebeliğin 13. haftasından önce kontrendike iken, didanosin ve stavudin kullanımından kaynaklanan toksisite riski gebelikte belirgin olarak

artmaktadır. RIF serum efavirenz konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir. Ancak, efavirenz dozunu arttırmak tedaviye cevapta bir iyileşme sağlamamaktadır (43).

Efavirenz kullanımına bir alternatif olan nevirapin de RIF ile bazı ilaç etkileşimleri sergiler. RIF, nevirapinin serum konsantrasyonunun %50'ye kadar azalmasına neden olabilir. Bu sorunu çözmek için, TB tedavisinde RIF kadar etkili bir başka rifamisin olan rifabutin, nevirapinin metabolize olduğu CYP3A sistemi üzerinde daha az etkiye sahip olduğu için RIF'in yerine kullanılabilir.

Genel olarak, hamileliğin yukarıda belirtilen etkileşimleri nasıl etkileyebileceğine dair bir araştırma ve veri eksikliği vardır. Bu nedenle, hamile kadınları bu zorlu ikiliyle yönetirken dikkatli olunması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization. Online: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23360en/s23360en.pdf>; last access: 20.12.2018
2. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2018 Raporu.
3. World health Organization: Tuberculosis and gender. (<http://www.who.int/tb/challenges/gender/en/>). Accessed 2 September 2014.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *Clin Respir J*, 2015; 9 (2): 143–152.
6. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*, 2012; 55 (11): 1532–49.
7. Sugarman J, Colvin C, Moran AC et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014; 2 (12) :e710–e716
8. Getahun H, Gunneberg C, Granich R et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 (3) : S201–S207
9. Snider DJ, Pregnancy and tuberculosis, *Chest*, 1984; 86(3 Suppl): 10S-13S.
10. Vallejo JG, Starke JR, Tuberculosis and pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*, 1992; 13(4), 693-707.
11. Hedvall E. Pregnancy and tuberculosis. *Acta Medica Scandinavica*, 1953; 147 (Suppl 1286): 1–101.
12. Schaefer G, Zervoudakis I A, Fuchs FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis, *Obstet Gynecol*, 1975; 46(6): 706-15.
13. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*, 2001; 56(6): 494-9.

14. Kishan J, Sailaja, Kaur S. Tuberculosis and pregnancy, in Proceedings of the National Conference on Pulmonary Diseases (NAPCON '01), Mumbai, Maharashtra, 2001.
15. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians, Health Protection Agency, London, UK, 2006.
16. Starke JR. Tuberculosis in childhood and pregnancy. In: Tuberculosis: Current concepts and treatment, Friedman LN eds, CRC Press, Boca Raton, FL 2000.
17. Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46 (12) :1215–1224
18. Cantwell M. R, Shehab Z. M, Costello A. M. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med*,1994; 330(15): 1051-4.
19. Starke JR. Tuberculosis: an old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin Perinatol*, 1997; 24(1): 107-27.
20. Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Perinatol*, 2005; 32(3): 739-47
21. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*, 2000; 49 (RR-6): 1-51.
22. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005; 54 (RR-15): 49-55
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. *Drug Saf*, 2001; 24(7): 553-65.
24. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA, Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122(1): 65-79.
25. Anderson GD. Tuberculosis in pregnancy. *Semin Perinatol*, 1997;21(4): 328-35.
26. Management, Control and Prevention of Tuberculosis; Guidelines for Health Care Providers (2002–2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
27. WHO. 2010/2011 Tuberculosis Global Fact; World Health Organisation.
28. Bartlett JG. Guidelines section. *Infect Dis in Clin Prac*, 2002; 11: 467-71.
29. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(48): 1650-3.
30. Carter EJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy. The Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest*, 1994; 106(5): 1466-70.
31. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2017; 124(5):727-33.
32. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 2009; 48 (10): 1413–19.
33. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011;15 (4) : 547–50.
34. De Oliveira HB, Mateus SHR. Characterization of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy in campinas, State of Sao Paulo, Brazil, from 1995 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011; 44 (5): 627–30.
35. Khan M, Pillay T, Moodley J, Ramjee A, Padayatchi N. Pregnancies complicated by multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infection in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007 ;11(6) :706–8.
36. Khan I, Azam A. Study of teratogenic activity of trifluoperazine, amitriptyline, ethionamide and thalidomide in pregnant rabbits and mice. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity*, 1969;10: 235-42.
37. Schardein JL, *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. Marcel Dekker, New York, NY, USA, 2000.
38. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*, 2017; 22: 49(3). pii: 1602308.
39. Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*, 2009; 116(4): 584-8.
40. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2017; 64(12): 1670-7.
41. Khan M, Pillay T, Moodley JM, Connolly CA the Durban Perinatal TBHIV-1 Study Group. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001; 15(14): 1857-63.
42. CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV Related Tuberculosis, http://www.cdc.gov/tb/TB_Drugs/default.htm, 2007.(Erişim tarihi: Ocak 2019)
43. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect*, 2002; 78(1): 58-9