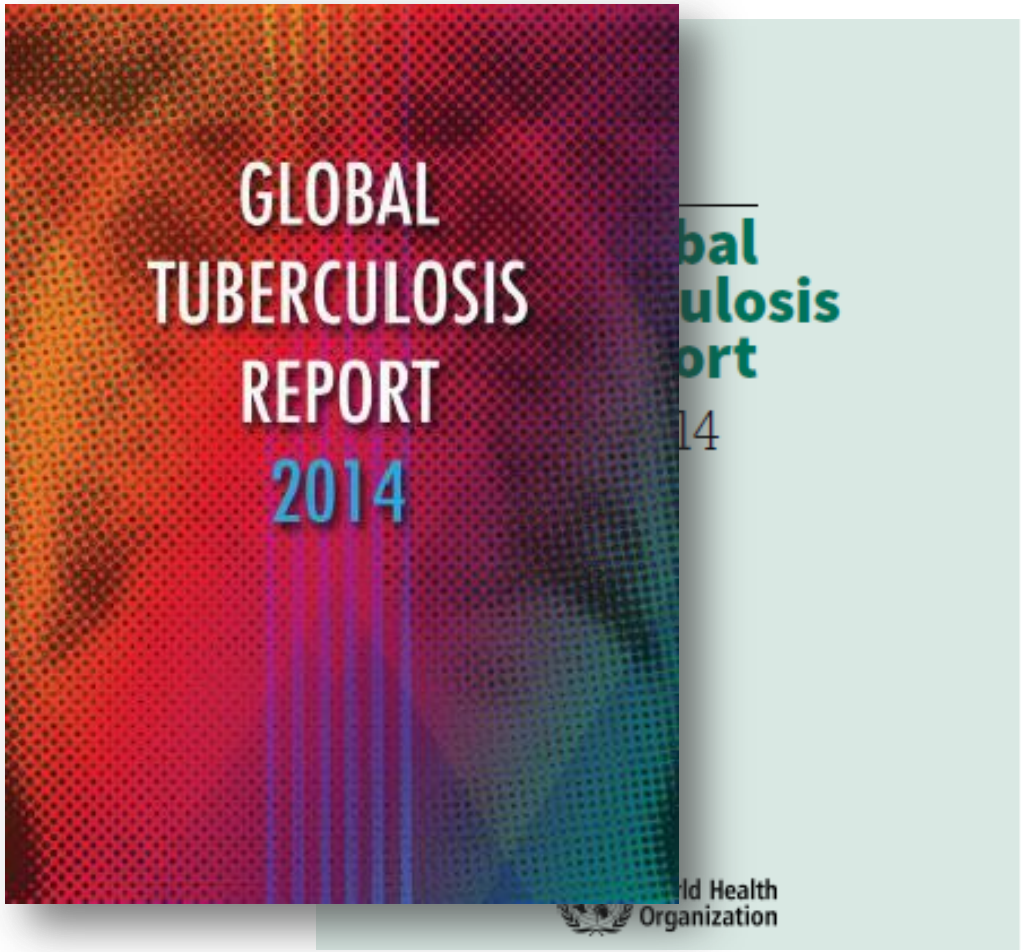
Gebelik ve Tüberküloz

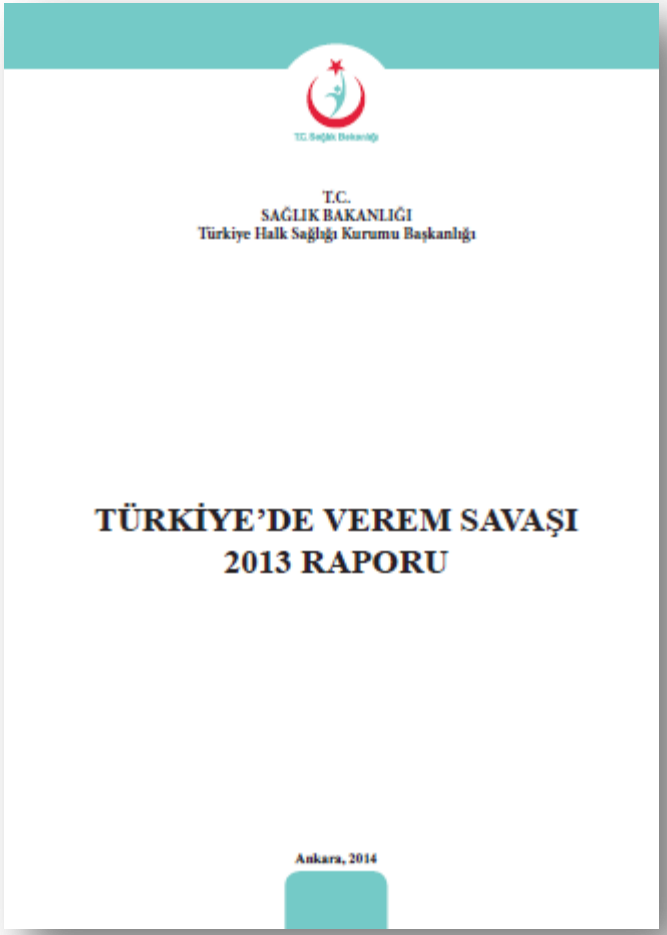
Dr. Fatma Nurhayat Bayazıt
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi

KLİMİK 2015

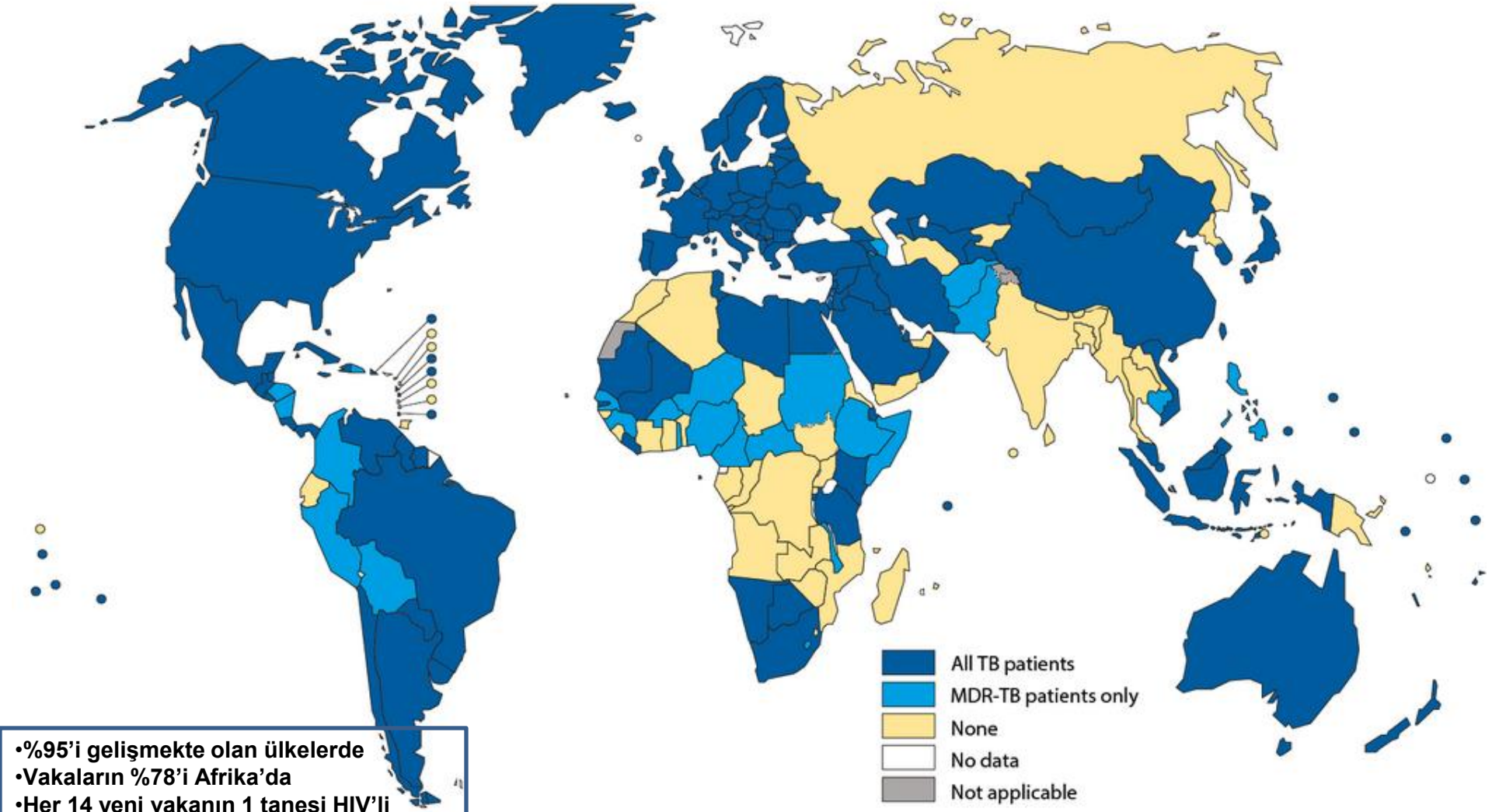
Tüberküloz

- Dünyanın en ölümcül bulaşıcı hastalıklarından
- 2 milyardan fazla insanın (dünya nüfusunun üçte biri) M. tuberculosis ile infekte olduğu tahmin edilmekte
- Hava yoluyla bulaşır
- HIV'den sonra tek infeksiyöz ajanın neden olduğu ölümlerde ikinci sıklıkta yer almakta


GLOBAL
TUBERCULOSIS
REPORT
2014
bal
ulosis
ort
14
ld Health
Organization

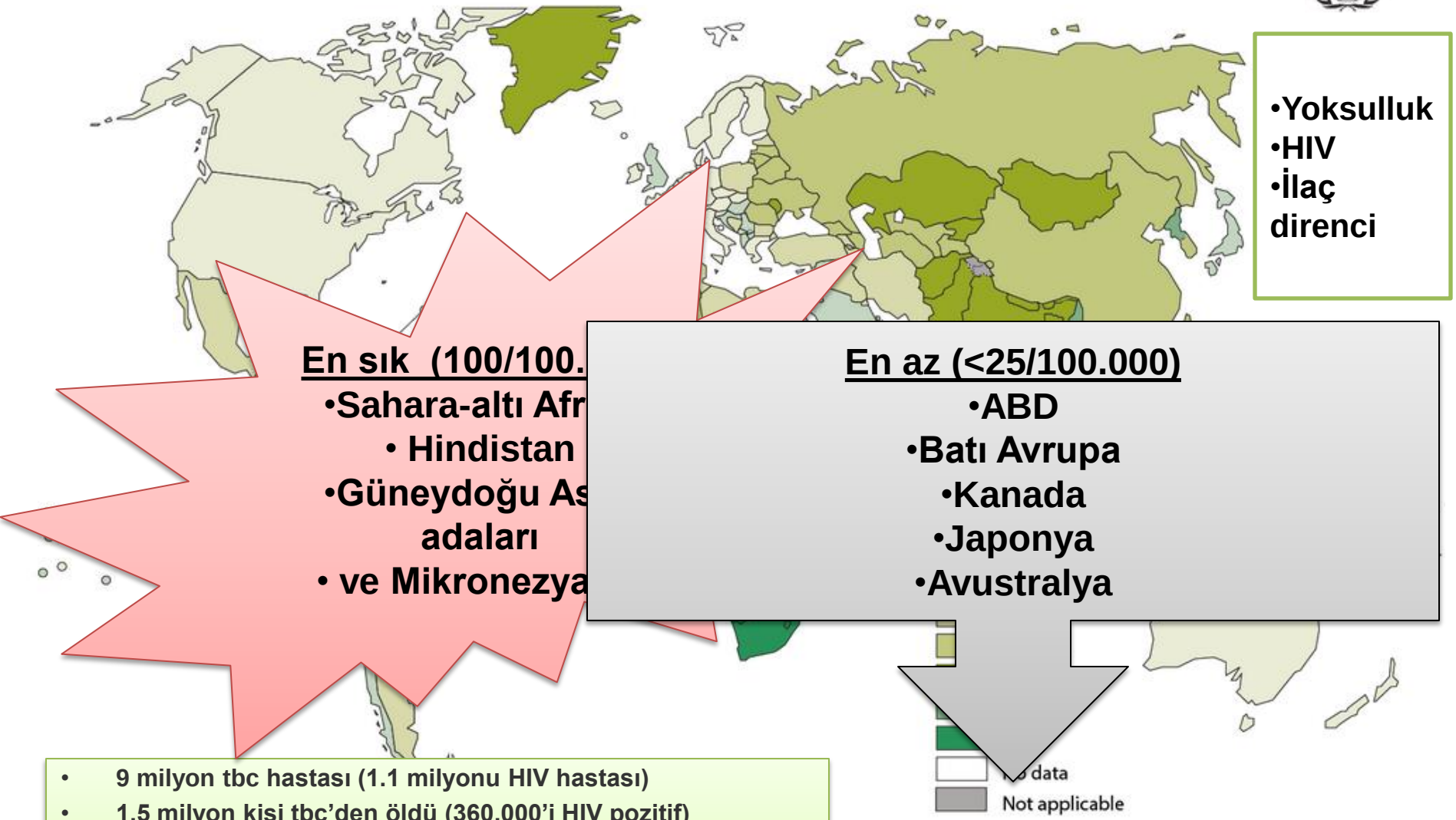

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı
TÜRKİYE'DE VEREM SAVAŞI
2013 RAPORU
Ankara, 2014

Availability of national electronic case-based databases of TB patients, 2013



- %95'i gelişmekte olan ülkelerde
- Vakaların %78'i Afrika'da
- Her 14 yeni vakanın 1 tanesi HIV'li hasta
- Her yıl 480.000 ÇİD tbc vakası

Estimated TB incidence rates, 2013



- Yoksulluk
- HIV
- İlaç direnci

En sık (100/100.

- Sahara-altı Afr
- Hindistan
- Güneydoğu As adaları
- ve Mikronezya

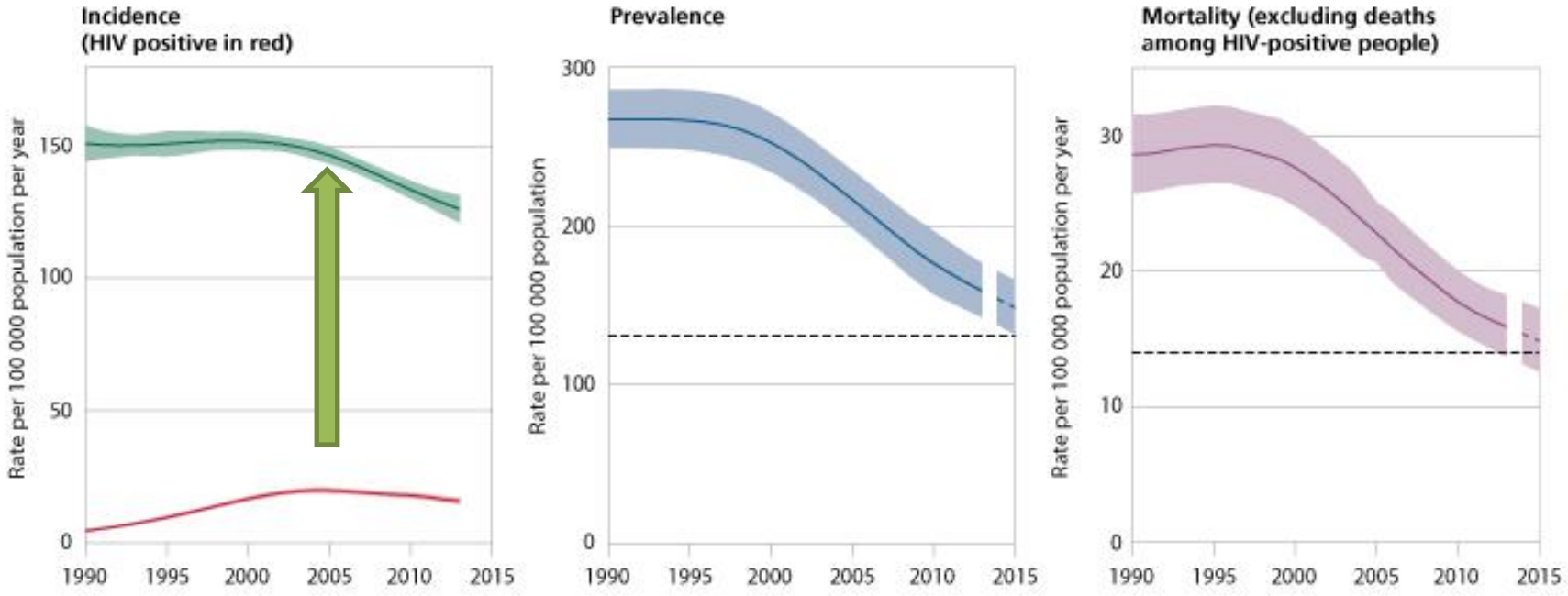
En az (<25/100.000)

- ABD
- Batı Avrupa
- Kanada
- Japonya
- Avustralya

- 9 milyon tbc hastası (1.1 milyonu HIV hastası)
- 1.5 milyon kişi tbc'den öldü (360.000'i HIV pozitif)
- 510.000 kadın tbc'den öldü (180.000'i HIV pozitif)
- HIV-pozitif hastalarda tbc ölümlerinin %50'si kadın
- Tahmini olarak 550.000 çocuk yeni tbc hastası, 80.000 ölüm (HIV-negatif)

World Health Organization

Global trends in estimated rates of TB incidence, prevalence and mortality



- **TB insidansı birkaç yıldır global olarak azalmaktadır. 2000-2013 yılları arasında her yıl ort %1.5 azalmıştır.**
- **TB mortalite oranı 1990-2013 yılları arasında tahmini olarak %45 azalmıştır.**
- Etkili teşhis ve tedavi ile 2000-2013 yılları arasında 37 milyon hayat kurtarıldı.
- **TB prevalansı 1990-2013 yılları arasında %41 azalmıştır.**

Source: Global Tuberculosis Report 2014, WHO

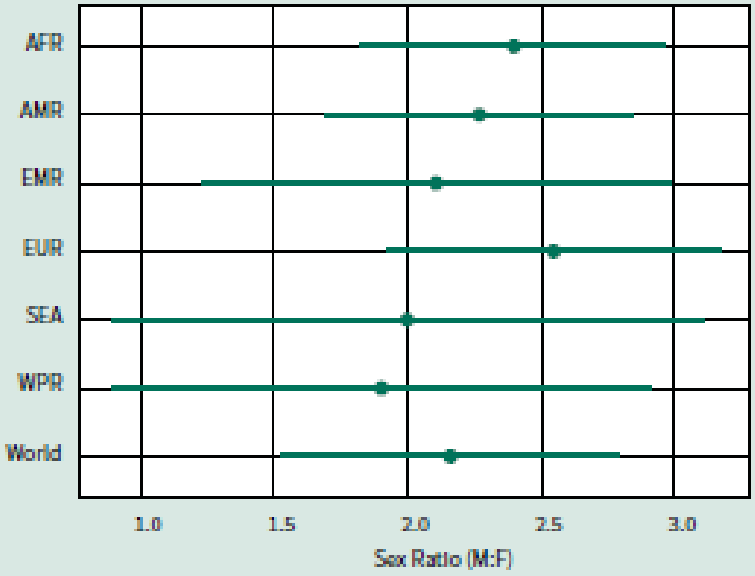
- Gelişmekte olan ülkelerde 15-44 yaş arasındaki kadınlarda morbidite ve mortalite nedenleri arasında üçüncü sıklıkta yer almakta
- Kadınlarda malarya ve AIDS dahil olmak üzere çoğu infeksiyon hastalığından daha fazla ölüme neden olmakta

- Kadınlarda daha az yaygın
- Erkeklerde yüzde yetmiş daha fazla ARB pozitifliği
- Ancak kadınlarda infeksiyonun hastalığa ilerlemesi daha yüksek oranda
- Fatalite oranı daha yüksek (biyolojik ve sosyal faktörlerin bir arada etkili olması nedeniyle)

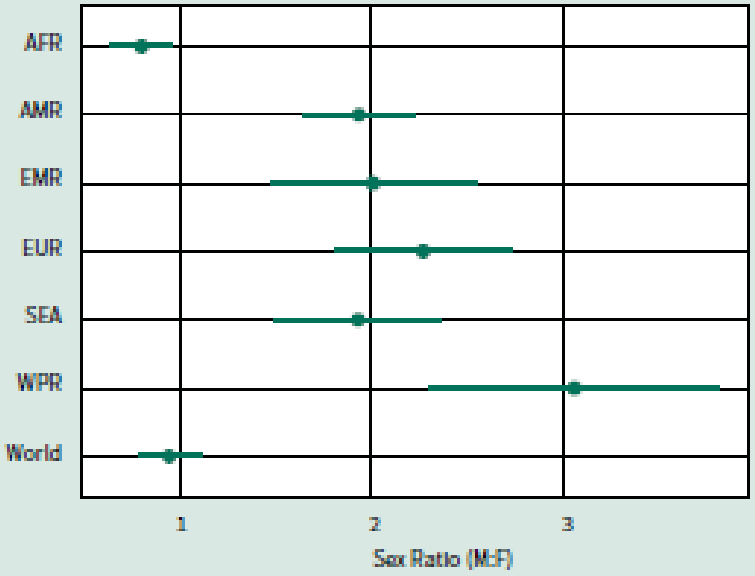
Notifications of new and relapse TB cases by age and sex, 2013

	0–14 YEARS	≥15 YEARS	AGE UNKNOWN	% AGED < 15 YEARS	MALE/ FEMALE RATIO
High-burden countries	**221 552**	**3 809 542**	**20 256**	**5.5**	**1.6**
AFR	95 764	954 843	14 005	9.1	1.4
AMR	11 271	200 870	1 864	5.3	1.7
EMR	39 697	369 337	9 923	9.7	1.0
EUR	10 902	251 619	2 458	4.2	2.0
SEAR	102 196	1 766 628	0	5.5	1.5
WPR	15 170	1 121 200	91	1.3	2.2
Global	**275 000**	**4 664 497**	**28 341**	**5.6**	**1.6**

The male:female ratio for HIV-negative TB deaths among adults (aged ≥15 years), globally and for WHO regions



The male:female ratio for HIV-associated TB deaths among adults (aged ≥15 years), globally and for WHO regions



- 2013 yılında tahmini anne ölümü 289.000
- 1990'dan beri %45'lik azalma mevcut.
- Doğumla ilgili olmayan maternal ölüm nedenleri- tbc dahil infeksiyon hastalıkları gibi- bunun %28'ini oluşturmakta.
- 2013'te, tüm dünyada tahmini olarak 3.3 milyon kadın tüberküloz bakterisi ile infekte
- Gebelik sırasında tüberküloz görülmesi kötü sonuçlar doğurmakta; hem gebe hem de yenidoğanda artmış mortalite dahil.

Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden

Çalışmanın amacı gebelerde tüberküloz hastalığı yükünü tahmin etmek ve gebe servislerinin vaka saptanmasını iyileştirmek için nasıl kullanılabileceğini tarif etmek

2013, 3·3 million cases of tuberculosis were estimated to occur in women globally. During pregnancy, tuberculosis is

See Comment page e675

Toplam popülasyon sayısı, popülasyonun yaş ve cinsiyete göre dağılımı, kaba doğum hızı,tahmini aktif tüberküloz prevalansı ve yaşa ve cinsiyete göre vaka bildirim verilerini kullanarak 217 ülkede aktif tüberkülozlu gebe kadın sayısı tahmin edilmiş

many of these cases could ultimately be detected.

and Nutrition, Washington DC, USA (C Colvin P
A C Moran PhD

SONUÇ

Gebelerde tbc hastalığının yükü azımsanmayacak sayıdadır. Obstetrik servisleri gebe kadınlarda latent ve aktif tüberkülozun saptanması, tedavi başlanması ve sonraki takip için eşsiz bir fırsat sağlar.

Copyrigh Sugarman et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-SA.

Formula 1·1:

$$\text{Case notification rate women (age 15–44 years) smear positive} = \frac{\text{Total N new smear positive cases notified woman (15–44 years)}}{\text{Full country population} \times \text{proportion of population women age 15–44 years}}$$

Formula 1·2:

$$\text{Estimated tuberculosis prevalence rate women (age 15–44 years)} = \frac{\text{Case notification rate woman (age 15–44 years) smear positive}}{\text{Full country case notification rate smear positive} \times \text{Full country tuberculosis prevalence rate}}$$

Formula 1·3:

$$\text{Estimated number of tuberculosis cases in pregnant women} = \text{Total population} \times \text{crude birth rate} \times \frac{280 \text{ days per pregnancy}}{365 \text{ days per year}} \times \text{Estimated tuberculosis prevalence rate women (age 15–44 years)}$$

15-44 yaş arasındaki kadınlarda vaka bildirimi oranını hesaplamak için kullanıldı

15-44 yaş arasındaki kadınlarda toplam prevalansı tahmin etmek için

Gebelerdeki tüberküloz vakalarının toplam sayısını tahmin etmek için

Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease
Jordan Sugarman, Charlotte Colvin, Allisyn C Moran, Olivia Oxlade
***Lancet Glob Health* 2014;2: e710–16**

	Epidemiological data (rate per 100 000)				Health system access (%)	
	Case notification smear positive, 2011[16]	New smear positive case notification (women aged 15–44), 2011[16]	Estimated prevalence of tuberculosis, all forms, 2011[15]	Estimated prevalence of tuberculosis (women aged 15–44), all forms*	Antenatal care services[17,18] (at least one antenatal care visit)	Labour and delivery services[18] (births attended by skilled health personnel)
African Region	70	96	293	411	84	60
Region of the Americas	13	11	36	34	95	90
Eastern Mediterranean Region	28	35	171	219	78	75
European Region	9	8	56	52	97	99
South-East Asia Region	59	54	271	250	83	68
Western Pacific Region	32	22	131	92	90	85

*Calculated using methods described in main text.

Table 1: **Epidemiological prevalence data and health system access by WHO region**

	Mean (95% uncertainty range)	Rate per 1000 pregnant women (95% uncertainty range)	Percentage of global burden
All countries combined	216 500 (192 100–247 000)	2·1 (1·8–2·4)	..
African Region	89 400 (74 200–110 500)	3·6 (3·0–4·5)	41%
Region of the Americas	4800 (3900–6000)	0·4 (0·3–0·5)	2%
Eastern Mediterranean Region	28 500 (19 700–41 900)	2·3 (1·6–3·4)	13%
European Region	4900 (3800–6300)	0·6 (0·5–0·8)	2%
South-East Asia Region	67 500 (52 000–87 100)	2·4 (1·9–3·1)	31%
Western Pacific Region	21 400 (19 400–23 700)	1·1 (1·0–1·2)	10%

Table 2: **Total number of active tuberculosis cases in pregnant women, rate per 1000 pregnant women and percentage of global burden by WHO region and combined**

Geri kalmış ülkelerde doğumdan kaynaklanan ölümler azaldı ancak tbc gibi infeksiyon hastalıklarından ölüm oranı hala yüksek. Kadın doğum poliklinik ve servislerine gelen hastalar iyi taranmalı

	Health system indictor	
	Antenatal care services (at least one	Labour and delivery services (births
South-East Asia Region	51 000	37 200
Western Pacific Region	19 100	17 200
All countries combined	167 200	123 500

Table 4: **Number of active tuberculosis cases in pregnant women who access antenatal and labour and delivery services, by WHO region and combined**

	Maternity care access indicator	
	Antenatal care services (at least one antenatal care visit)	Labour and delivery services (births attended by skilled health personnel)
Smear microscopy		
Smear positive	85 000	62 600
Smear negative	0	0
Total	85 000	62 600
Chest radiography		
Smear positive	80 000	58 900
Smear negative	34 200	25 600
Total	114 100	84 500
Xpert MTB/RIF		
Smear positive	83 300	61 400
Smear negative	37 000	27 600
Total	120 300	89 000

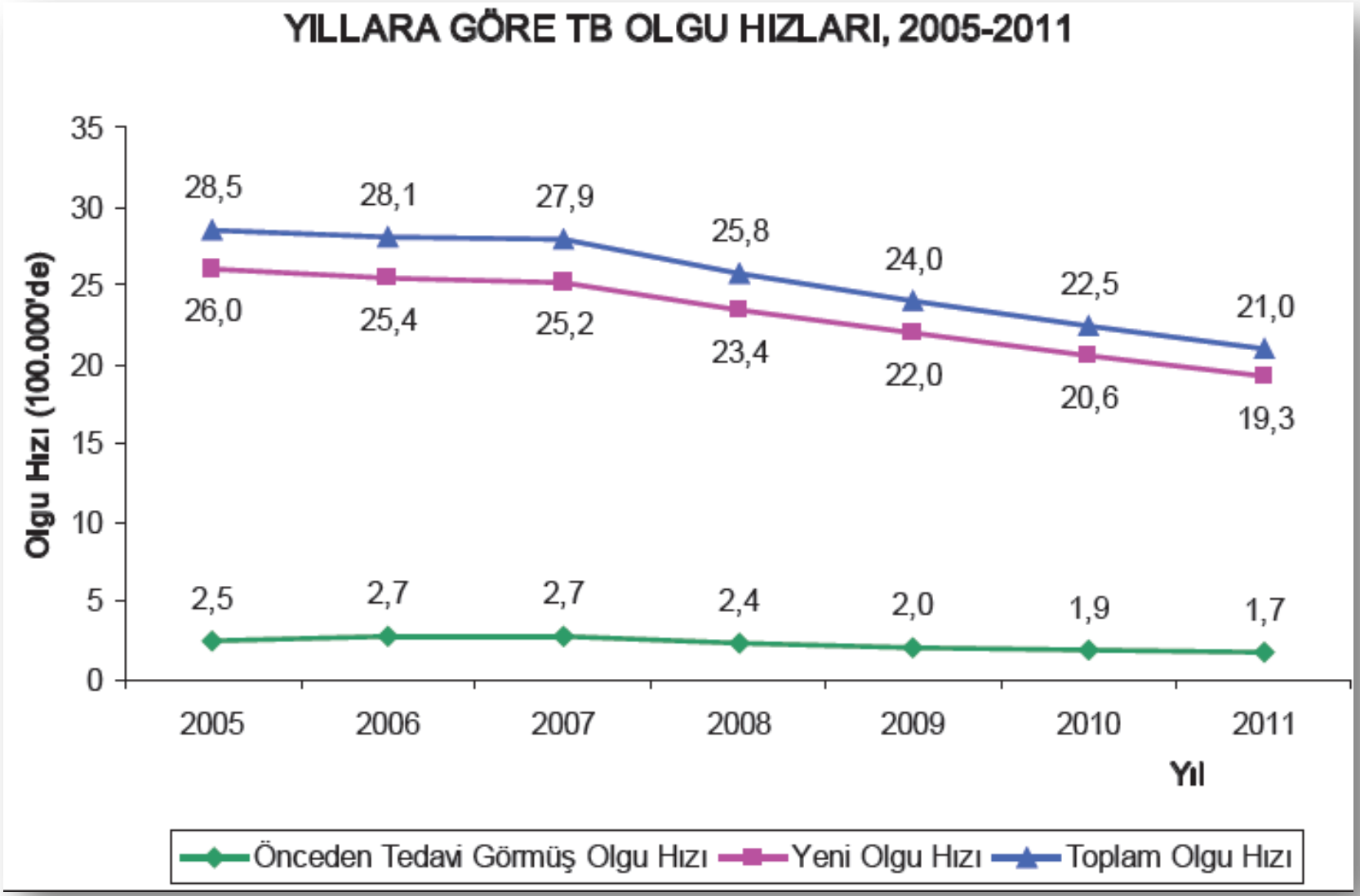
***Table 5*: Number of active tuberculosis cases detected with different diagnostic tests in pregnant women—all countries combined**

Türkiye’de Tbc

Yıllara Göre Toplam Olgu Sayıları ve Olgu Hızları, 2005-2011

Yıllar	Nüfus*	Toplam olgu sayısı	Toplam olgu hızı** (100.000 nüfusta)	Olgu hızındaki yıllık değişim (%)***
2005	72.065.000	20.535	28,5	
2006	72.974.000	20.526	28,1	-1,3
2007	70.586.256	19.694	27,9	-0,8
2008	71.517.100	18.452	25,8	-7,5
2009	72.561.312	17.402	24,0	-7,0
2010	73.722.988	16.551	22,5	-6,4
2011	74.724.269	15.679	21,0	-6,5

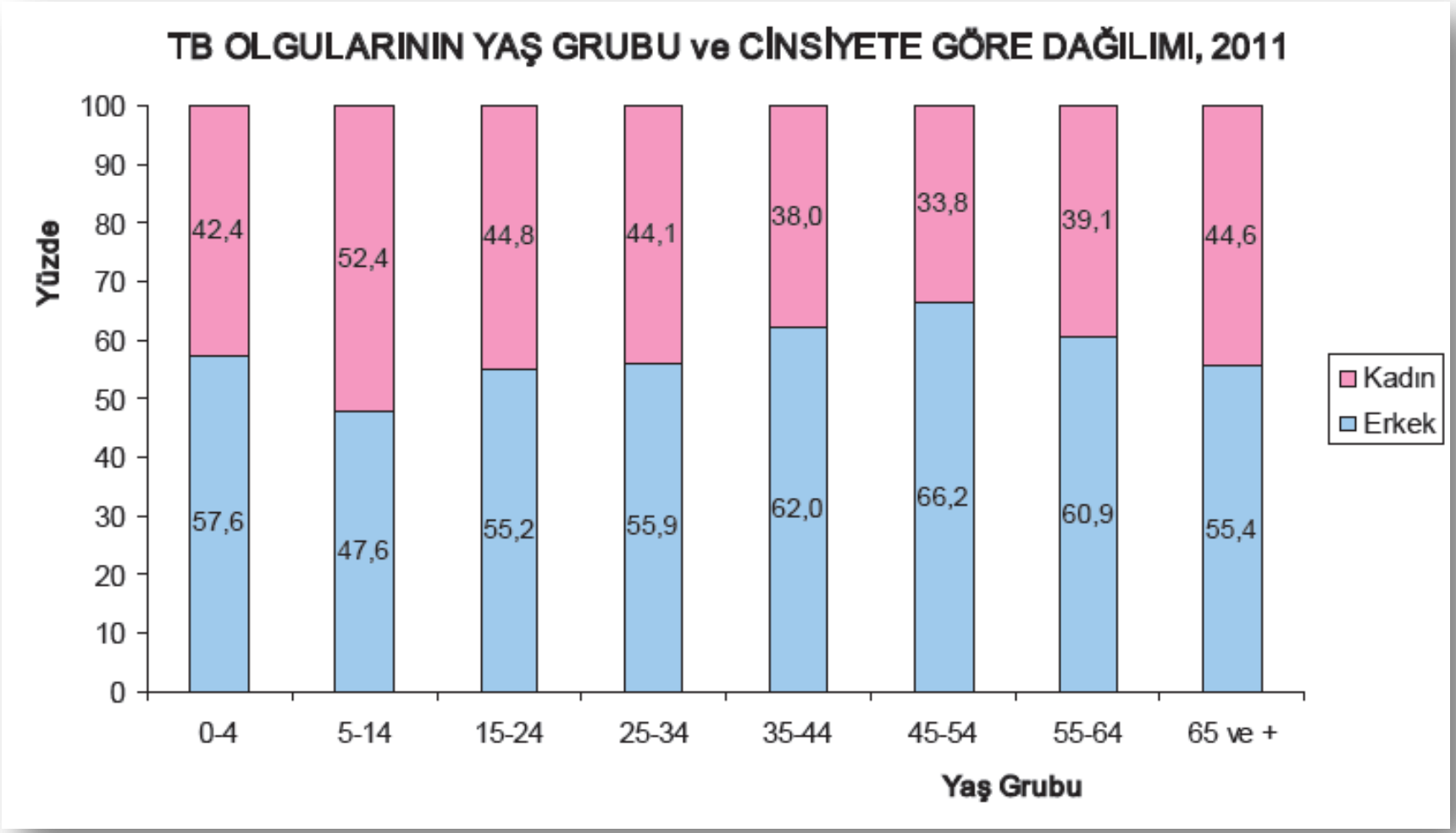
*2005 ve 2006 yıllarında TUİK'in nüfus projeksiyonları, 2007 yılından itibaren adrese dayalı nüfuslar kullanılmıştır.
**Toplam olgu hızı: Toplam olgu sayısı / Nüfus x 100.000
***Yıllık yüzde değişim: (O yılın olgu hızı-bir önceki yılın olgu hızı) / Bir önceki yılın olgu hızı x 100


YILLARA GÖRE TB OLGU HIZLARI, 2005-2011
Olgu Hızı (100.000'de)
35
30
25
20
15
10
5
0
28,5
28,1
27,9
25,8
24,0
22,5
21,0
26,0
25,4
25,2
23,4
22,0
20,6
19,3
2,5
2,7
2,7
2,4
2,0
1,9
1,7
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
Yıl
Önceden Tedavi Görmüş Olgu Hızı
Yeni Olgu Hızı
Toplam Olgu Hızı

Toplam TB Olgularının Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Dağılımı, 2011

YAŞ GRUBU	CİNSİYET				TOPLAM	
	Erkek		Kadın			
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
0-4	114	57,6	84	42,4	198	1,3
5-14	268	47,6	295	52,4	563	3,6
15-24	1.590	55,2	1.290	44,8	2.880	18,4
25-34	1.759	55,9	1.386	44,1	3.145	20,1
35-44	1.471	62,0	900	38,0	2.371	15,1
45-54	1.538	66,2	785	33,8	2.323	14,8
55-64	1.266	60,9	812	39,1	2.078	13,2
65 ve +	1.176	55,4	945	44,6	2.121	13,5
TOPLAM	9.182	58,6	6.497	41,4	15.679	100,0

* Satır yüzdesi ** Sütun yüzdesi


TB OLGULARININ YAŞ GRUBU ve CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI, 2011
Yüzde
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
42,4
52,4
44,8
44,1
38,0
33,8
39,1
44,6
57,6
47,6
55,2
55,9
62,0
66,2
60,9
55,4
0-4
5-14
15-24
25-34
35-44
45-54
55-64
65 ve +
Yaş Grubu
Kadın
Erkek

Gebelik…

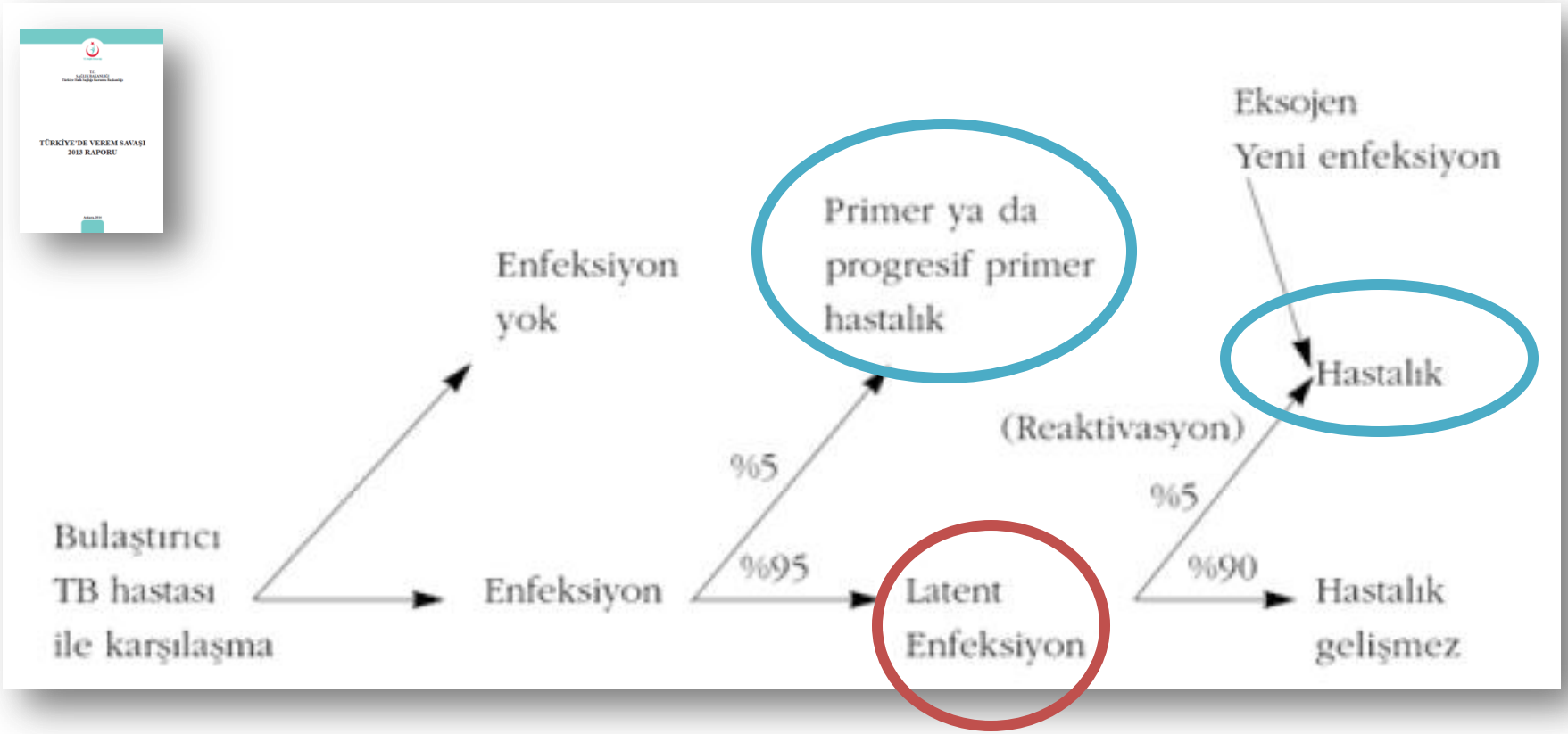
- Tbc'nin patogenezini etkilemez
- Latent infeksiyonun aktif hastalığa ilerlemesine neden olmaz
- Tedaviye yanıtı etkilemez

- ***Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. Lancet 1995; 346:199***
- ***Starke, JR. Tuberculosis in childhood and pregnancy. In: Tuberculosis: Current concepts and treatment, 2nd ed, Friedman, LN (Ed), CRC Press, Boca Raton 2000***

Gebelikte…

- Patogenezde değişiklik yok
- Yeni bir tüberküloz infeksiyonu veya reaktivasyonu riskinin gebelikte daha yüksek olduğuna dair ciddi bir kanıt yok
- Ancak gebelikte tüberküloz sinsi gelişebilir
  - Kırgınlık ve yorgunluk belirtileri gebeliğe bağlanabilir.
  - Gebelik sırasında kilo kaybını fark etmek güç olabilir.

Tüberküloz İnfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi



Gebelikte Latent Tüberküloz

LATENT TB

- Gebelik tbc patogenezini etkilemez
- Latent infeksiyondan aktif hastalığa ilerlemeye neden olmaz
- Tedaviye yanıtı etkilemez.

Teşhis

- Gebelikte latent tbc için rutin test yapılması endike değil
- Tüberküloz açısından yüksek riskli olanlar ppd ile taranmalı
- Tüberküloza maruziyet durumunda ppd'nin duyarlılığı %90-99
- Test yapılacaksa, ve eğer pozitif sonuçlanırsa, derhal tedavi edilmesi de gerekli
- Ancak gebelik sırasında sağlık sistemine mutlaka başvuru olduğu için, latent infeksiyon açısından riskli olan hastaların saptanması için iyi bir fırsat olduğu unutulmamalı

Tüberkülozlu hastalar gebelikleri sırasında genellikle asemptomatiktir…

The American Thoracic Society ve Centers for Disease Control and Prevention Bildirisi

- Konusu: Latent tbc infeksiyonuna yönelik olarak hedeflenmiş tüberkülin testi hakkında
- Tbc kontrolu stratejisinin bir parçası
- Amaç; Tbc hastalığı gelişme riski yüksek olup latent tbc infeksiyonu tedavisinden fayda sağlayacak olanların saptanması

Tüberküloz İçin Yüksek Risk Faktörleri

- Tüberküloz olduğu bilinen veya şüpheli olan kişilerle yakın temas
- Eğer infekte olursa hastalık gelişme riskini arttıracağı bilinen tıbbi risk faktörleri
- Tıbbi olarak istenmeyen durumlar
- Düşük gelir
- Alkol bağımlılığı
- Damar içi uyuşturucu bağımlılığı
- Uzun süreli bir bakımevinde kalma
- Yüksek riskli sağlık kurumlarında çalışan sağlık çalışanları

Aktif Tüberküloz Gelişmesi Açısından Klinik Risk Faktörler

- HIV infeksiyonu
- Yakın zamanda geçirilmiş tbc infeksiyonu
- Damar içi uyuşturucu kullanımı
- Silikozis
- Solid organ transplantasyonu
- Kronik böbrek yetmezliği
- Jejunoileal bypass
- Diyabetes mellitus
- Baş ya da boyun karsinomu
- >%15 zayıflık

Eğer endike ise latent infeksiyon için test gebelikten önce yapılmalı, böylece tedavi sırasında gebe olmanın riskleri anlatılabilir.

Tanısal Testler

- Tüberkülin Deri Testi (**TDT**) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (**İGST**)'dir.
- TDT gebe kadında güvenle kullanılabilir
- Gebelik TDT yanıtını değiştirmez.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49:1.

TDT hala en yaygın kullanılan tbc tarama testidir.

Tablo 18. Ülkemizde tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri:

BCG'lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
BCG'sizlerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-9 mm*	TDM'lere bağlı olabilir.
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.

* Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama **temaslı muayenesinde kullanılmaz** (26).

** **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır.

İnterferon Gama Salınım Testleri

- Gebelikte güvenli
- Gebelikte latent infeksiyonun teşhisinde diğer yöntemler kadar etkili gözükmekte
- Veriler sınırlı

- ***Worjoloh A, Kato-Maeda M, Osmond D, et al. Interferon gamma release assay compared with the tuberculin skin test for latent tuberculosis detection in pregnancy. Obstet Gynecol 2011; 118:1363.***

2 adet FDA onaylı nükleik asit çoğaltma testi mevcut:

1. *Mycobacterium tuberculosis* Direct (MTD) Test (Gen-Probe, San Diego, CA)
2. Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) Test (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ)

- Yayma pozitif solunum örneklerinde duyarlılık:>%95, özgüllük:%100
- Yayma negatif numunelerde; duyarlılık %40-77, özgüllük >%95
- **Sadece tedavi edilmemiş veya 7 günden daha kısa süredir tedavi alan ARB-pozitif solunum numuneleri için onaylı**

- Aktif hastalığa ilerlemek açısından majör risk faktörleri yoksa, latent infeksiyon tarama testi ve tedavisi doğumdan üç ay sonrasına kadar ertelenmeli
- Böylece ilaçların yan etkileri minimize edilmiş olur.

Tedavi

- Latent infeksiyon tarama testi pozitif sonuçlanan gebelere acilen tedavi başlanmalıdır

(1. trimesterde olsa bile)

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49:1.

- Eğer latent infeksiyonun tedavisi başlandıktan sonra hasta gebe kalırsa, tedaviye devam edilmelidir.

Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. Drug Saf 2001; 24:553.

Aktif tbc gelişenler

Tedavi yok → **(3300 / 100,000)**

Postpartum tedavi → **(1800 / 100,000)**

Antepartum tedavi → **(1400 / 100,000)**

- INH ile ilişkili hepatit ve ölümler daha az görüldü
- Maliyeti en az olan tedavi şekli

Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD: Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection, Obstet Gynecol 96:757, 2000.

Herhangi bir endikasyon yokken (acilen latent infeksiyonun tedavisi açısından) yapılan cilt testi pozitif sonuçlanırsa,

- Ac grafisi çekilmeli - gebelik yaşına bakılmaksızın ve karın korunarak)
- Doğum yakın ise ertelenebilir
- Aktif hastalığa ilerleme riski olmayan pozitif TDT'li gebeler ertelenmeli
- Tedavi doğumdan 3 ay sonraya ertelenebilir (hepatit riskini azaltmak için)
- Doğum sonrasına ertelenmesi halinde, aktif hastalık açısından değerlendirmeye devam edilmeli (ac gr dahil)

- Tedavi ertelendiğinde sonrasında katılım az olabilir.

- Bir çalışmada gebelik sırasında latent infeksiyon saptanan ve tedavisi doğum sonrasına ertelenen 393 gebe
- %42'si tbc kliniklerine takibe gelmiş
- %18'i tedaviyi tamamlamış
- Yakın takip gerekli

Cruz CA, Caughey AB, Jasmer R. Postpartum follow-up of a positive purified protein derivative (PPD) among an indigent population. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1455.

Latent tbc infeksiyonunda tercih edilmesi gereken tedavi 9 ay boyunca izoniyazid verilmesidir.

- 5 mg/kg, maksimum 300 mg/gün
- 25 mg/gün pridoksin eklenmeli
- Kısa zamanlı ara vermeler olabilir : 12 ay içinde 270 doz tamamlanmalı
- 6 aylık tedavi de koruma sağlar ancak tercih edilmez

Diğer seçenek rifampin (günlük, 4 ay)

- INH'ı tolere edemeyen ya da INH-dirençli, rifampin-duyarlı tbc suşlarıyla infekte olduğu tahmin edilen suşlarda kullanılmalı
- Uyumun zor olduğu durumlarda da tercih edilebilir

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49:1.

Drugs	Duration (mo)	Interval	Rating* (Evidence)†	
			HIV⁻	HIV⁺
Isoniazid	9	Daily	A (II)	A (II)
		Twice weekly	B (II)	B (II)
Isoniazid	6	Daily	B (I)	C (I)
		Twice weekly	B (II)	C (I)
Rifampin–pyrazinamide	2	Daily	B (II)	A (I)
	2–3	Twice weekly	C (II)	C (I)
Rifampin	4	Daily	B (II)	B (III)

* A = preferred; B = acceptable alternative; C = offer when A and B cannot be given.

† I = randomized clinical trial data; II = data from clinical trials that are not randomized or were conducted in other populations; III = expert opinion.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49:1.

Toksisite ve Takip

- Gebelik ve erken postpartum dönemde INH hepatotoksisite riski artabilir

Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, et al. Tuberculosis in pregnancy in the UK. BJOG 2009; 116:584.

- 3681 latent infeksiyonlu gebe ve postpartum kadında yapılan çalışma
- Fulminant hepatitte 2.5 kat artış
- Mortalitede 4 kat artış

Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, et al. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. Public Health Rep 1989; 104:151.

Gebe ve postpartum kadınlar..

- Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı
- Her ay semptomlar takip edilmeli ve muayene edilmeli
- En az ilk iki ay boyunca kcft her ay bakılmalı
- Ayrıca bakılması gerekenler
  - HIV, hepatit B ve C, kronik karaciğer hastalığı açısından genel bir değerlendirme, alkol kullanımı, başka hepatotoksinlere maruziyet…
- Eğer transaminazlarda hafif bir yükselme olursa, değerler düzelene kadar daha sık takip edilmeli

- Hepatitle ilgili herhangi bir semptom varlığında hasta derhal tedaviyi durdurmalı ve doktoruna danışmalı

INH kesilmeli

– Hasta semptomatikse ve ALT >x3 NÜS

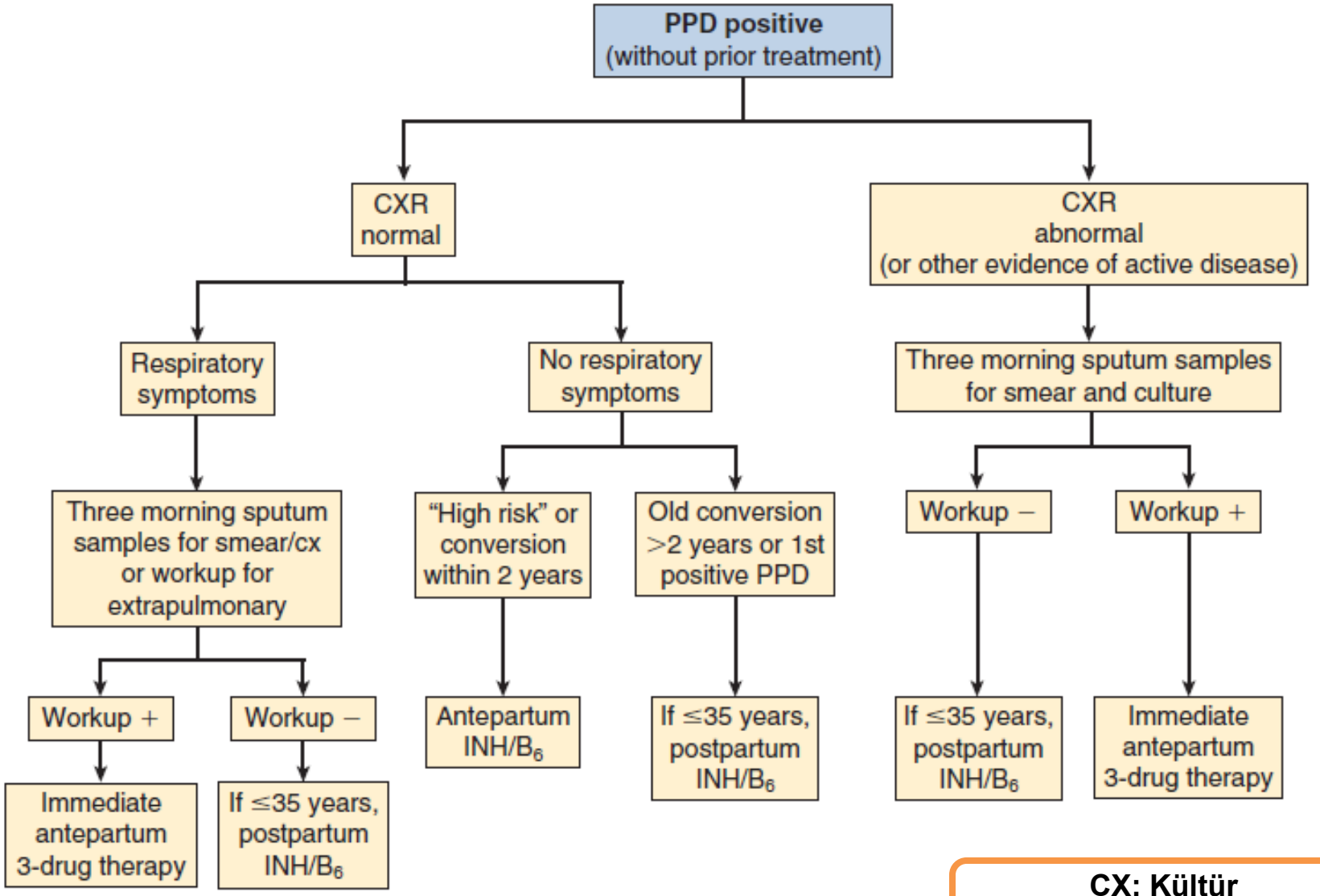
– Hasta asemptomatikse ve ALT>x5 NÜS

Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:935.

- **INH'ın diğer yan etkileri:**
  - Döküntü, nöropsikiyatrik rahatsızlıklar-depresyon, mania, hafıza kaybı dahil, pellagra, periferal nörit ve nöbet geçirme
- **Rifampinin yan etkileri:**
  - Hepatit, trombositopeni, hemolitik anemi, ateş ve döküntü.

Önleme

- Gebelerin çoğu tbc ile infektedir ancak aktif hastalık yoktur
  - pozitif PPD testi, asemptomatik
- Aktif hastalığa ilerleme riski konversiyondan sonraki ilk 2 yıl en yüksek
- Anne ve fetal riski en aza indirirken aktif hastalığın başlamasını önlemek çok önemli



CX: Kültür
CXR: Akciğer grafisi

Sackoff JE, Pfeiffer MR, Driver CR, et al: Tuberculosis prevention for non-US-born pregnant women, Am J Obstet Gynecol 194:451, 2006.

- Son iki yıl içinde ppd testi pozitifleşen ve aktif hastalık bulgusu olmayan kadınlarda önerilen profilaksi, 300 mg/gün INH başlamaktır.
- İlk trimesterden sonra başlanmalı ve 6-9 ay devam edilmelidir

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Pulmonary disease in pregnancy. ACOG technical bulletin no. 224, Washington, DC, 1996, American College of Obstetricians and Gynecologists.

- Bilinmeyen veya 2 yıldan uzun süredir ppd pozitif olan kadınlar , doğumdan sonra 6-9 ay INH (300 mg/gün) almalıdır.
- Aktif tbc hastalığı olmayan ppd'si pozitif >35 yaş kadınlarda INH profilaksisi önerilmez (artmış hepatotoksisite riski nedeniyle).

Robinson CA, Rose NC: Tuberculosis: current implications and management in obstetrics, Obstet Gynecol Surv 51:115, 1999.

Gebelikte Aktif Tüberküloz

Tüberkülozda
Enfeksiyon ve Hastalığın karşılaştırılması

Latent enfeksiyon

- Pozitif tüberkülin deri testi (TDT)
- Negatif balgam yayma/kültür
- Negatif akciğer grafisi
- Semptomsuz
- Bulaştırıcı değil

Aktif hastalık

- Pozitif tüberkülin deri testi (TDT)
- Pozitif balgam yayma/kültür
- Pozitif akciğer grafisi
- İlerleyici semptomlar
- Bulaştırıcı

Klinik Bulgular

- Gebe olmayan akciğer tüberkülozlu kadınlarla aynı

Solunum Sistemi Bulguları

- Öksürük (2-3 hafta) (%74)
- Balgam çıkarma
- Hemoptizi (%19)
- Göğüs ağrısı, sırt-yan ağrı
- Nefes darlığı
- Ses kısıklığı

Sistemik Bulgular

- Ateş (intermittan) (%30)
- Gece terlemesi
- İştahsızlık, halsizlik (%30)
- Kilo kaybı (%41)
- Hastalığın olduğu organa özgün bulgular (LAP, idrarda kan görülmesi, eklemde şişlik, gibi)

Klinik Bulgular

- ✓Daha sinsi
- ✓ Kırgınlık ve yorgunluk gebeliğe atfedilebilir.
- ✓ Kilo kaybını farketmek güç olabilir
- ✓ Akciğer dışı tutulumda, semptomlar özellikle belirsiz olabilir ve teşhis gecikebilir .

- ***Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy--Results of a study in a high prevalence area in London. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 126:48.***
- ***Llewelyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, Davidson RN. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. Thorax 2000; 55:129.***

Tanı

- Gebelerde de aynı işlemler yapılır
- TDT pozitif olan gebede aktif tbc araştırılır
- Fetus korunarak akciğer filmi çekilmelidir

Good JT Jr, Iseman MD, Davidson PT, et al. Tuberculosis in association with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 14

- Klinik semptomlar ve/veya radyografik bulgular eşliğinde ekstrapulmonar hastalık araştırılmalı
- Mutlaka HIV araştırılmalı

▪PA akciğer filmlerinin aktif TB tanısında duyarlılığı %70-80, özgüllüğü %60-70 tir.

▪ Okuyucular arasında değerlendirme farkları vardır.

▪ Yalnız radyoloji ile TB tanısı konulamaz.

- Aktif pulmoner tbc’lilerde radyografik bulgular;
  - Adenopati
  - Multinodüler infiltratlar
  - Kavitasyon
  - Üst loblarda hacim kaybı
  - Hilar bölgede yukarı ve ortaya doğru retraksiyon (çekilme)

Tanı…

- Sabah-erken alınan balgamda aside dirençli basilin gösterilmesi pulmoner tbc teşhisini doğrular.
- Balgamda ARB varlığı en az üç gün sabah-erken alınan balgam örneğinde incelenmelidir.
- Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam, açlık mide suyu veya bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir.

- Vakaların %16'sında ekstrapulmoner tbc olabilir (AIDS'li hastaların %60-70'inde)
  - Lenf nodları, kemik, böbrekler, barsak, meninksler, meme, endometrium
- Gebelikte ekstrapulmoner tbc nadir

Hamadeh MA, Glassroth J: Tuberculosis and pregnancy, Chest 101:1114, 1992.

- Lenf nodlarında sınırlı ise obstetrik komplikasyona yol açmaz
- Ancak diğer vücut bölgelerinde tbc varlığı, gebelikte ciddi sorunlara yol açabilir
  - Antenatal hospitalizasyon (24% versus 2%; *P* < .0001),
  - Yenidoğanda düşük Apgar skoru (≤6) (19% versus 3%; *P* = .01),
  - Düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) (33% versus 11%; *P* = .01)

Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al: Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis, N Engl J Med 341:645, 1999.

Konjenital ve Yenidoğan Tüberkülozu

Konjenital Tüberküloz

Çok nadir
1980'de bir derlemede sadece 24 vaka bildirilmiş
INH'ın 1952'den itibaren kullanımının payı büyük

Hageman J, Shulman S, Schreiber M, et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. Pediatrics 1980; 66:980.

Konjenital tbc annede HIV infeksiyonu, tüberküloz endometriti ve miliyer tbc olmasıyla ilişkili

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1.

- HIV ve tbc'nin birlikte olduğu gebelerde daha fazla şüphelenilmeli
- ***Manji KP, Msemo G, Tamim B, Thomas E. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam, Tanzania. J Trop Pediatr 2001; 47:153.***

- **Bulaş yolları;**
  - Plasenta veya umblikal venden hematojen yolla
  - İnfekte amniyon sıvısının fetus tarafından aspire edilmesi veya içilmesiyle

Konjenital TBC

- **Klinik bulgular;**
  - Solunum sıkıntısı, ateş, hepatomegali, splenomegali, beslenmede güçlük, letarji, irritabilite, düşük doğum ağırlığı ve düşük Apgar skoru
    - ***Hageman J, Shulman S, Schreiber M, et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. Pediatrics 1980; 66:980.***
    - ***Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. N Engl J Med 1999; 341:645.***

- **Teşhis**:
  - Rutin muayene, LP, plasentanın histopatolojik olarak değerlendirilmesi (ARB boyama dahil) ve kültür yollanması
    - ***American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.680.***

- Bebekte TDT genellikle negatiftir

Yenidoğan Tüberkülozu

- Bebeğin anne veya babasının aerosolize solunum sekresyonlarına maruz kalması ile gelişir
- Konjenital tbc'den daha yaygındır
- Bebekte tanı konması sayesinde annedeki önceden tanımlanmamış tüberküloza teşhis konmuş olur.

- ***Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. Clin Perinatol 2005; 32:739.***

- Konjenital ve neonatal tbc'de mortalite %50

- ***Starke, JR. Tuberculosis in childhood and pregnancy. In: Tuberculosis: Current concepts and treatment, 2nd ed, Friedman, LN (Ed), CRC Press, Boca Raton 2000.***

- Orta ya da yüksek derecede aktif hastalık şüphesi varsa tedavi başlanmalı
  - Persistan üst lob infiltrasyonu
  - Öksürük
  - ARB ya da PCR pozitifliği
- Çünkü tedavi edilmemiş hastalığın gebe ve fetusa vereceği zarar, antitüberküloz tedaviden daha fazla

Birinci Seçenek İlaçlar

Gebelikte Risk Kategorileri

A Kategorisi

Hamile kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda gebeliğin ilk trimesterında kullanıldığında fetusta herhengi bir risk oluşturtuğu gösterilememiş (ayrıca ileri dönemlerde kullanıldığında da artmış riske ait kanıt olmayan) ilaçlar.

B Kategorisi

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda fertilitede azalma dışında başka olumsuz etkiler saptanmasına rağmen bu bulgunun insanlar üzerinde ilk trimesterda kullanılarak yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlar.

C Kategorisi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlar.
Bu kategorideki ilaçlar gebelikte sadece gerçekten gerekli olduğunda yani potansiyel yararın potansiyel zararından fazla olduğu durumlarda verilmelidir.

D Kategorisi

Fetus üzerinde olumsuz etki riski yarattığı konusunda kanıtlar olan ancak gebe kadınlarda kullanımından elde edilecek yararın bilinen bu riske karşın kabul edilebilir olduğu ilaçlar.
Örneğin anne adayının hayatını tehdit eden ciddi bir hastalık sırasında kullanılması gereken ilaçlar

X Kategorisi

Hayvanlarda ya da insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomalilere neden olduğu kanıtlanmış ya da deneyim ve gözlemlerde fetusta risk yarattığı konusunda kanıtlar bulunan ilaçlar ile gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek olan zararın olası yararından fazla olduğu bilinen ilaçlar.
Bu tür ilaçlar gebe ya da gebelik şüphesi olanlarda kesinlikle kontraendikedir.

Yetişkinlerde Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlar ve Dozları

Doses of first-line antituberculosis drugs for adults*

Drug	Preparation	Doses			
		Daily	1x/week	2x/week	3x/week
First-line drugs					
Isoniazid	Tablets (50 mg, 100 mg, 300 mg); elixir (50 mg/5 mL); aqueous solution (100 mg/mL) for intravenous or intramuscular injection	5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mk/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)
Rifampin	Capsule (150 mg, 300 mg); powder may be suspended for oral administration; aqueous solution for intravenous injection	10 mg/kg (600 mg)	-	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Rifabutin	Capsule (150 mg)	5 mg/kg (300 mg)	-	5 mg/kg (300 mg)	5 mg/kg (300 mg)
Rifapentine	Tablet (150 mg, film coated)	-	10 mg/kg (continuation phase) (600 mg)	-	-
Pyrazinamide	Tablet (500 mg, scored)	Weight-based dosing summarized in separate table			
Ethambutol	Tablet (100 mg, 400 mg)	Weight-based dosing summarized in separate table			

* Doses per weight is based on ideal body weight. For purposes of this document, adult dosing begins at age 15 years.

Data from: Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Tre*atment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.*

Yetişkinlerde Duyarlı Suşlarla Gelişen Aktif Tüberküloza Yönelik İlaç Rejimleri

Initial phase		Continuation phase		Range of total doses (minimal duration)	Rating*
Drugs	Interval and doses• (minimal duration)	Drugs	Interval and doses•Δ (minimal duration)		
Regimen 1					
INH RIF PZA EMB	7 days per week for 56 doses (8 weeks), or 5 days per week for 40 doses (8 weeks)◇	1a. INH/RIF	7 days per week for 126 doses (18 weeks), or 5 days per week for 90 doses (18 weeks)◇	182 to 130 (26 weeks)	A
		1b. INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 weeks)	92 to 76 (26 weeks)	A
		1c. INH/RPT§	Once weekly for 18 doses (18 weeks)	74 to 58 (26 weeks)	B
Regimen 2					
INH RIF PZA EMB	7 days per week for 14 doses (2 weeks), then twice weekly for 12 doses (6 weeks), or 5 days per week for 10 doses (2 weeks)◇, then twice weekly for 12 doses (6 weeks)	2a. INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 weeks)	62 to 58 (26 weeks)	A
		2b. INH/RPT§	Once weekly for 18 doses (18 weeks)	44 to 40	B
Regimen 3					
INH RIF PZA EMB	Three times weekly for 24 doses (8 weeks)	3a. INH/RIF	Three times weekly for 54 doses (18 weeks)	78 (26 weeks)	B
Regimen 4					
INH RIF EMB	7 days per week for 56 doses (8 weeks), or 5 days per week for 40 doses (8 weeks)◇	4a. INH/RIF	7 days per week for 217 doses (31 weeks), or 5 days per week for 155 doses (31 weeks)◇	273 to 195 (39 weeks)	C
		4b. INH/RIF	Twice weekly for 62 doses (31 weeks)	118 to 102 (39 weeks)	C

INH: isoniazid; RIF: rifampin; PZA: pyrazinamide; EMB: ethambutol; RPT: rifapentine.

* Definitions of ratings: A: preferred; B: acceptable alternative; C: offer when A and B cannot be given.

• When directly observed therapy (DOT) is used, drugs may be given five days per week and the necessary number of doses adjusted accordingly. Although there are no studies that compare five with seven daily doses, extensive experience indicates that this would be an effective practice.

Δ Patients with cavitation on initial chest radiograph and positive cultures at completion of two months of therapy should receive a seven-month (31-week; either 217 doses [daily] or 62 doses [twice weekly]) continuation phase.

◇ Five-day-a-week administration is always given by DOT.

§ Options 1c and 2b should be used only in HIV-negative patients who have negative sputum smears at the time of completion of two months of therapy and who do not have cavitation on the initial chest radiograph (see text). For patients started on this regimen and found to have a positive culture from the two month specimen, treatment should be extended an extra three months.

Data from Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.

TABLE 58-1 Antituberculosis Drugs

Drug	Dosage Route	Daily Dose	Weekly Dose	Major Adverse Reactions
FIRST-LINE DRUGS (FOR INITIAL TREATMENT)				
Isoniazid	PO, IM	10 mg/kg, up to 300 mg	15 mg/kg, up to 900 mg	Hepatic enzyme elevation, peripheral neuropathy hepatitis, hypersensitivity
Rifampin	PO	10 mg/kg, up to 600 mg	10 mg/kg, up to 600 mg	Orange discoloration of secretions and urine; nausea, vomiting, hepatitis, febrile reaction, purpura (rare)
Pyrazinamide	PO	15-30 mg/kg, up to 2 g	50-70 mg/kg, twice	Hepatotoxicity, hyperuricemia, arthralgias, rash, gastrointestinal upset
Ethambutol	PO	15 mg/kg, up to 2.5 g	50 mg/kg	Optic neuritis (decreased red-green color discrimination, decreased visual acuity), rash
Streptomycin	IM	15 mg/kg, up to 1 g	25-30 mg/kg, up to 1 g	Ototoxicity, nephrotoxicity
SECOND-LINE DRUGS (DAILY THERAPY)				
Capreomycin	IM	15-30 mg/kg, up to 1 g	—	Auditory, vestibular, and renal toxicity
Kanamycin	IM	15-30 mg/kg, up to 1 g	—	Auditory and renal toxicity, rare vestibular toxicity
Ethionamide	PO	15-20 mg/kg, up to 1 g	—	Gastrointestinal disturbance, hepatotoxicity, hypersensitivity
p-Amino-salicylic acid	PO	150 mg/kg, up to 1 g	—	Gastrointestinal disturbance, hypersensitivity, hepatotoxicity, sodium load
Cycloserine	PO	15-20 mg/kg, up to 1 g	—	Psychosis, convulsions, rash

IM, intramuscularly; PO, orally.

Myers JP: New recommendations for the treatment of tuberculosis, Curr Opin Infect Dis 18:133, 2005.

İlaçlara duyarlı aktif tbc'de gebede önce 2 ay süreyle **INH, rifampin ve etambutol** başlanır, sonrasında 7 ay **INH** ve **rifampisin**le devam edilerek 9 aya tamamlanır.

•Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/pubs/tbfactsheets/pregnancy.htm (Accessed on April 03, 2009). American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1.

▪ Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis 1980; 122:65.

- İlaç duyarlılık çalışmaları yapılıp INH ve rifampisin duyarlılığı ispatlanırsa, etambutol tedavisi 1 ay sonra kesilebilir.

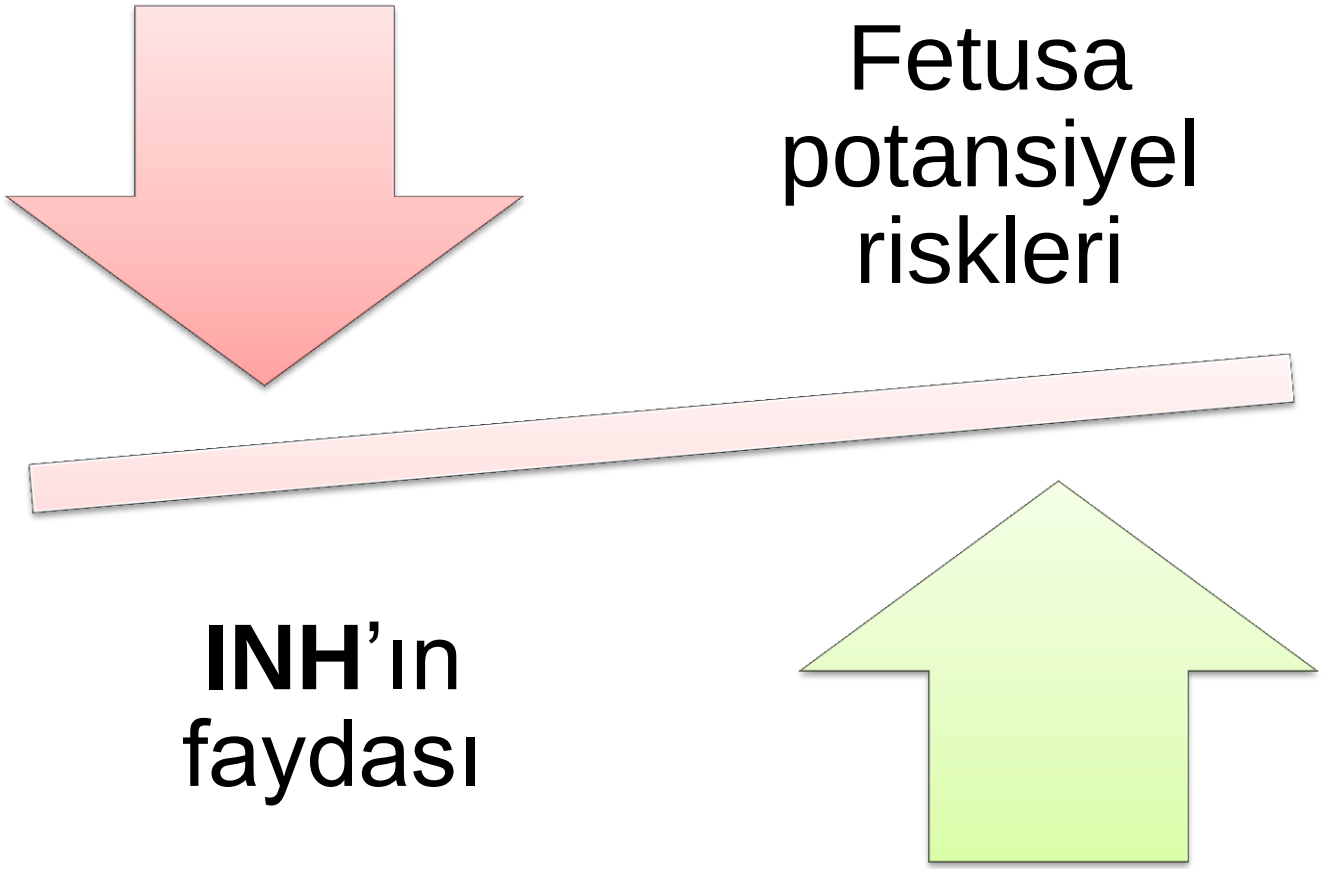
İzoniyazid

- Gebelikte kullanılabilir – kategorisi:C
- Teratojen değil
- Peripartum dönemde hepatit ve periferal nörotoksisite riski artabilir
- Ek olarak gebeye ve INH almasa da emzirdiği bebeğine pyridoxine (25 mg/gün) de başlanmalı

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1.

American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.680.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.


Fetusa potansiyel riskleri
INH'ın faydası

Rifampin

- Gebelikte kullanılabilir-kategori C
- Nadir fetal anomaliler ve hemorajik hastalıklar

•Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.

Rifabutin

- Genellikle HIV infeksiyonlu hastalarda ART'de rifampine alternatif olarak kullanılır.

Rifapentin

- Gebelikte kullanımına dair yeterli güvenlik verisi yok

Pirazinamid

- Güvenli veri çok az olduğu için, gebelikte birinci seçenek ilaçlar arasında yer almaz
- Ancak WHO gebelerde standart tedavinin bir parçası olarak kullanımını önermekte

World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2003.

- Kötü günler için saklanmalı;
  - HIV koinfeksiyonu
  - Tbc menenjit
  - Çok yaygın hastalık
  - ÇİD
- Tedavide yer almadığı için altı ay yerine dokuz aylık tedavi önerilmekte

Etambutol

- Gebelikte kullanılabilir olarak kabul edilmektedir.

- *American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.680.*
- *Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.*

Suggested ethambutol doses, using whole tablets, for adults weighing 40 to 90 kilograms

	Weight, kg*		
	40 to 55	56 to 75	76 to 90
Daily, mg (mg/kg)	800 (14.5 to 20.0)	1,200 (16.0 to 21.4)	1,600• (17.8 to 22.1)
Thrice weekly, mg (mg/kg)	1,200 (21.8 to 30.0)	2,000 (26.7 to 35.7)	2,400• (26.7 to 31.6)
Twice weekly, mg (mg/kg)	2,000 (36.4 to 50)	2,800 (37.3 to 50.0)	4,000• (44.4 to 52.6)

* Based on estimated lean body weight.
• Maximum dose regardless of weight.

Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.

- Ülkemizde ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle HRZE içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterli
- Eğer Z kullanılamazsa HRE ile 9 ay tedavi

Yeni olgu tüberküloz tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi; 2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.

Menenjit ve perikardit gibi tutulumlarda **steroid** kullanılmalı

İkinci Seçenek İlaçlar

- Tek ilaca direnç varsa (monorezistans), birinci seçenek ilaçlarla gebelik sırasında tedaviye devam edilebilir
  - Özellikle pirazinamid kullanılacaksa
- Çoklu ilaç direnci varsa, fetusa toksik olma riski taşıyan ilaçlar kullanılmak zorunda kalınabilir

- Ancak ikinci-seçenek ilaçlarla tedavi edilen ÇİD tbc vakalarının çoğunun bebeğinde yan etkilere rastlanmamış

- ***Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 1999; 28:1298.***
- ***Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. Clin Infect Dis 2003; 36:996.***
- ***Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. Clin Infect Dis 2005; 40:1689.***
- ***Palacios E, Dallman R, Muñoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. Clin Infect Dis 2009; 48:1413.***

Kaçınılması gereken ilaçlar

Streptomisin	• Gebelik kategorisi D • Teratojenik* • İç kulak gelişimini engelleyerek konjenital sağırlık
Kanamisin ve Amikasin	• Gebelik kategorileri D • Muhtemel benzer toksik etkiler nedeniyle kullanılmamalı • Veriler çok az
Kapreomisin	• Gebelik kategorisi C • 8. kraniyal sinir ve böbrekler üzerine muhtemel toksik etki

- Streptomisin tedavisi alan 40 gebe kadın
- Bebeklerin %17'sinde sekizinci kraniyal sinir hasarı
- Hafif işitme kaybı – bilateral sağırlık

- ***Varpela E, Hietalahti J, Aro MJ. Streptomycin and dihydrost****reptomycin medication during pregnancy and their effect on the child's inner ear. Scand J Respir Dis 1969; 50:101.*

Kabul Edilebilir ? İlaçlar

SİKLOSERİN

- Gebelik kategorisi C
- Gebelikte yan etkileri ispatlanmamış
- Plasentayı geçebilir

Para-Amino Salisilik Asit

- Gebelik kategorisi C
- Teratojenik olduğuna dair kanıt yok
- INH ile birlikte PAS tedavisi alan annelerin bebeklerinde yan etki yok

Etiyonamid

- Gebelik kategorisi C
- Plasentayı geçer
- Laboratuvar hayvanlarında teratojenik

Florokinolonlar

- Gebelik kategorisi C
- Artropati yapma riski
- Kıkırdak agenezisi

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005

Takip

- Doğrudan gözetimli tedavi uygulanmalı
- Tedaviye katılımı sağlamak ve ilaç toksisitesini değerlendirmek için hastalar her ay görülmeli (özellikle ilk iki ay)
- Hepatit riski takip edilmeli
- Aylık olarak kcft bakılmalı
- Herhangi bir şikayet veya bulgu gelişirse hasta hemen hastaneye başvurması gerektiğinin bilincinde olmalı
- Latent tbc infeksiyonu için INH alan gebelerde aynı durum geçerli

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1.

Emzirme

- Aktif ya da latent infeksiyonlu tbc olup birinci seçenek ilaçlarla tedavi görmekte olan anneler emzirebilir.
- Bu ilaçların çok az konsantrasyonu süte geçer
  - Yenidoğan normal dozunun yaklaşık %20 veya daha azı kadarı
  - Toksik etki oluşturmaz

- ***Snider DE Jr, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med 1984; 144:589.***
- ***Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.***

➢ INH alan tüm infantlar (anne sütü veya direkt olarak tedavi ile) pridoksin desteği almalı
➢ Hem tedavi ile hem de anne sütü ile INH alan bebeklerde doz ayarlamasına dair bir öneri yok (zor)
➢ Rifabutin ya da florokinolon alanlarda emzirme önerilmemekte
➢ Diğer ikinci seçenek ilaçlarla tedavide hasta bazında karar verilmeli

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1.
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.

Bulaşın kontrolü

Eğer annede şüpheli ya da kesin aktif ac tbc doğum sırasında mevcutsa, anne ve bebek tam bir değerlendirme yapılana dek ayrı tutulmalı (ev içi temaslılar dahil)

American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.680.

Eğer anne ve bebeğin her ikisinde de aktif tbc saptanmış ve tedavi başlanmışsa, tedaviye devam ettikleri sürece ayrı tutulmalarına gerek yok
Anne maske takmalı (infeksiyöz olmayana dek)

- Eğer annede aktif tbc hastalığı mevcutsa ve infantta aktif hastalık bulguları olmaksızın cilt testi pozitifse, anneye aktif hastalık tedavisi, bebeğe ise latent tbc infeksiyon tedavisi verilmelidir. Tedaviye uyum sağladıkları sürece ayrılmalarına gerek yoktur. Anne veya ev içi temaslı kişi infeksiyöz olmayana kadar bir maske takmalıdır.

- **Eğer annede tbc mevcutsa ama bebekte aktif tbc hastalığı yok ya da TDT negatifse**;
  - Anneye aktif hastalık için tedavi verilmeli
  - Bebek üç veya dört ay latent infeksiyon tedavisi almalı
  - Sonrasında cilt testi tekrarlanmalı
  - Eğer TDT pozitifse, bebek aktif tbc açısından tekrar değerlendirilmeli, sonuca göre latent veya aktif tbc tedavisi uygun süre verilir
  - Eğer tekrarlanan cilt testi negatifse ve anne artık bulaşıcı değilse, bebeğin latent infeksiyon tedavisi kesilebilir.
  - Tedaviye devam eden anne ile bebeğin ayrılmasına gerek yoktur, anne infeksiyöz olduğu sürece maske takmalıdır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Pulmonary disease in regnancy. ACOG technical bulletin no. 224, Washington, DC, 1996, American College of Obstetricians and Gynecologists.

- Eğer annede bilinen ya da şüphelenilen pulmoner ÇİD tbc hastalığı varsa ve yenidoğanda aktif veya latent infeksiyon bulgusu yoksa;
  - Anne infeksiyöz olduğu sürece bebeğiyle ayrı tutulmalıdır.
  - Bebek aşılanmalı
- Canlı aşı olduğu için tüberkülozisin önlenmesi için gebelik sırasında uygulanmamalı

Teşekkürler