

TÜBERKÜLOZLU ANNE BEBEĞİNE YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Ayper SOMER

Tüberküloz (TB) tüm dünyada gözlenen en önemli infeksiyon hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1990'lı yıllar boyunca tüm dünyada 90 milyon kişide TB gelişeceği ve 30 milyon insanın bu nedenle öleceği öngörülmüştü (12). Tüberküloz, olgularının sayısındaki artışın yanı sıra, bu artışın özellikle genç erişkinlerde görülmesi, TB'un gebelikte de önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Gebelikte TB epidemiyolojisi iyi bilinmemektedir. 1966 ile 1972 yılları arasında New York'ta yapılan bir çalışmada gebelikte TB insidansı % 0.6-1 olarak belirlenmiştir (13). Bu dönemde kültür ile kanıtlanmış akciğer TB'lu hastaların % 3.2'sinde hastalık ilk kez gebelikte saptanmıştır. Bu oran aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardaki sıklık ile benzerdir.

Son yıllarda TB ve gebelik konusundaki tıbbi görüşler çok değişmiştir. Hipokrat, gebeliğin TB'ü olumlu etkilediğini ileri sürmüştür ve bu görüş 19. yüzyıla dek devam etmiştir (16). On dokuzuncu yüzyıl ortalarında gebelik sırasında gelişen TB olgularında hastalık seyrinin, gebe olmayan kadınlardan daha kötü olduğunun bildirilmesi üzerine uzun yıllar gebelik ve TB varlığında abortus önerilmiştir (18). Yirminci yüzyılın ortalarına doğru, anormal akciğer grafisi olan gebe kadınlarda gebelik süresinde TB gelişme riskinde artış olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu tartışmalar etkin anti-tüberkülo ilaçların devreye girmesinden sonra önemini kaybetmiştir. Tedavi alan kadında gebelik, postpartum dönem ve laktasyonun TB seyrine etkisi yoktur (18).

Asemptomatik TB infeksiyonu olan ancak radyolojik bulgusu olmayan gebelerde TB hastalığı gelişme riski artmamaktadır. Kemoterapi öncesi dönemde ileri evredeki aktif TB hastalığı hem anne, hem de bebek için kötü prognoz işareti olup, tedavi edilmemiş TB'da anne ve çocuk mortalitesi % 30-40 olarak bildirilmektedir (13). Benzer şekilde TB'lu annelerde düşük oranı da 10 kat daha fazladır. Ancak TB'lu annelerden doğan çocuklarda malformasyon oranında artış yoktur. Tedavi edilmemiş TB'lu annelerde hastalığın ciddiye-tine bağlı olarak prematüre doğum sıklığı % 23-64 arasındadır (11). Günümüzde anne ve bebek için, daha iyi prognoz amacı ile terapötik abortus artık önerilmemektedir.

Gebelikte Tüberküloz Patogenezi

Gebelik sırasında akciğer TB'ün patogenezi gebe olmayan bireydekine benzerdir. İn-fekte damlacıkların inhalasyonundan kısa bir süre sonra mikroorganizma lenf yolları ve kan damarlarına girerek tüm vücuda yayılır. Hematojen yayılım sonucu plasenta infeksiyonu da gelişebilir (4). Gebelik dönemindeki TB olgularının çoğu asemptomatiktir. Gebe kadınların % 5-10'unda ekstrapulmoner hastalık mevcuttur (20). Tabloda anneden fetus ve yenidoğana *M.tuberculosis*'in geçiş yolları görülmektedir. Fetusun umbilikal kordon yolu ile infeksiyonu çok nadirdir. Bugüne dek bildirilen olgu sayısı 300'ün altındadır (18). Bu bebeklerin annelerinde sıklıkla plörezi, menenjit veya yaygın hastalık mevcuttur (8,9).

Tablo. Fetus ve yenidoğanda *M.tuberculosis* ile infeksiyon yolları.

Annede odak	Yayımlı yolu
Plasentit	Hematojen (Umblikal damarlar)
Amniyotik sıvı	Aspirasyon
Servisit	Direkt temas
Pnömonit	Hava yolu ile (Postnatal)

Konjenital TB olgularının % 50'sinden azında, doğum sırasında annede TB varlığı bilinmemektedir. Olguların çoğunda konjenital TB tanısı, annedeki hastalığın tanınmasını sağlamıştır (8). Konjenital TB gelişimini belirleyen en önemli faktör gebelikteki lenfohematojen yayılımının şiddetidir. *M.tuberculosis* plasentanın desidua, amniyon ve koryonik villuslarında gösterilmiştir. Organizma umblikal ven yolu ile karaciğere ulaşır ve primer kompleks karaciğerde gelişir. Bazı durumlarda ise mikroorganizma karaciğeri geçerek kan dolaşımına karışır ve bu durumda primer kompleks akciğerde oluşur. Akciğerdeki mikroorganizma doğuma dek "dormant" olarak kalabilir ve oksijenasyon ile birlikte aktif hale geçerek yenidoğanda akciğer TB oluşturabilir (14).

Konjenital infeksiyon, infekte amniyotik sıvı aspirasyonu sonucu da gelişebilir. Bu durumda plasentadaki kazeöz bir lezyon amniyotik kaviteye açılır ve primer kompleks akciğer, barsak, orta kulak gibi birçok organda saptanabilir.

Gerçek konjenital TB, etkenin amniyotik sıvı veya umblikal ven yolu ile alınmasıdır. Buna göre: 1) TB tanısı kesin olmalı; 2) Karaciğerde primer kompleks saptanmalı (ancak otopside belirlenebilir); 3) Eğer karaciğerde primer kompleks saptanamaz ise yenidoğandaki lezyonlar sadece 1-2 günlük olmalı; 4) Ekstraterin TB tanısı ekarte edilmelidir (14). Bu kriterleri sağlamak, özellikle çocuk yaşar ise son derece zordur. Bu nedenle yakın zamanda tanıda yeni kriterler önerilmiştir (2). Buna göre çocukta TB lezyonları olmalı ve ayrıca şunlardan en az biri saptanmalıdır: 1) Lezyonlar hayatın ilk haftasında saptanmalıdır. 2) Primer hepatik kompleks veya kazeifiye hepatik granülomalar saptanmalıdır. 3) Placenta veya maternal genital yollarda TB infeksiyonu olmalıdır. 4) Postnatal TB tanısı ekarte edilmelidir.

Fetus ve yenidoğanda TB sıklıkla disseminasyon ve fatal hastalığa gidiş gösterir (7). Karaciğer ve akciğer ilk tutulan organlardır. Ayrıca kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem, adrenal bezler, dalak, böbrek, abdominal lenf nodları ve deri de tutulabilir. Tüberküller ve granülomalar sıklıktır. Olguların % 50'sinden azında MSS tutulumu vardır (6). Serilerin çoğunda konjenital TB mortalitesi % 50 civarındadır. Fatal olguların çoğunda tanı otopsi ile konur, çünkü sıklıkla bu hastalıktan şüphelenilmemektedir (6,9).

Yenidoğanda en yaygın infeksiyon yolu *M.tuberculosis*'in postnatal hava yolu ile inhalasyonu şeklindedir. Postnatal infeksiyonu zamansal olarak konjenital infeksiyondan ayırmak olanaksızdır. Aktif akciğer TB'lu anne, aile bireyleri, sağlık personeli gibi yenidoğanın çevresindeki herhangi bir erişkinden doğum sonrası damlacık infeksiyonu yolu ile mikroorganizma edinilir (19). Tüberküloz basili ile infekte yenidoğanlar tedavi edilmezlerse % 40'ından fazlasında 1-2 yılda TB hastalığı gelişmekte olup hastalığın ciddi formları daha sık oranda görülmektedir (6).

Fetus ve Yenidoğanda Tüberküloz Kliniği

Tüberkülozun klinik görünümü kazeöz lezyonların yeri ve boyutu ile orantılıdır. Semptomlar doğumda görülebilir. Ancak sıklıkla yaşamın ikinci veya üçüncü haftasında başlar. Doğumda Apgar skoru normaldir; ancak düşük doğum tartısı sıklıktır. İkinci veya

üçüncü haftalarda solukluk, hareket azlığı veya nadiren hiperirritabilite, beslenme isteksizliği olabilir (2,6). Akciğer grafisi sıklıkla anormaldir. Olguların % 50'sinde milyer görünüm mevcuttur. Bazı olgularda başlangıçta akciğer grafisi normal iken hastalık ilerledikçe radyolojik anomaliler saptanır. Diğer bulgular lenfadenopati ve parenkimal infiltrasyonlardır. Lezyonlar hızla ilerler ve kavitasyon ile sonuçlanır (5). Klinik görünüm bakteriyel sepsis veya sifiliz, sitomegalovirus infeksiyonu gibi diğer konjenital infeksiyon bulgularına benzer. Bu bulgu ve semptomları olan, klasik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve diğer konjenital infeksiyon tetkikleri negatif olan olgularda akla konjenital TB gelmelidir. Özellikle annede TB hastalığı veya eski TB anamnezi varlığında veya açıklanamayan pnömoni, bronşit, plevral efüzyon, meningeal hastalık veya endometrit mevcut ise şüphe artmalıdır (18).

Yenidoğanda Tüberküloz Tanısı

Tüberkülin deri testi başlangıçta negatiftir. Bir ile 3 ay sonra pozitifleşebilir. Eğer mümkün ise plasenta histopatolojik açıdan incelenmeli ve kültür yapılmalıdır. Tanı vücut sıvı ve dokularından *M.tuberculosis* açısından kültür yapılması ve aside dirençli basil (ARB) aranması ile konur. Sabah erken saatte yenidoğandan alınan gastrik aspiratta ARB aranması da önemlidir. Orta kulak sıvısı, kemik iliği, trakeal aspirat veya doku biyopsilerinde ARB aranması ve kültür tanıda yardımcıdır. Kesin tanı amacı ile açık akciğer biyopsisi yapılabilir. *M.tuberculosis* üreme oranı düşük olsa da tüm olgularda serebrospinal sıvı incelenmeli ve kültürü yapılmalıdır (6).

Gebelikte Tüberküloz İnfeksiyonunun Taranması

Tüm gebe kadınlardan erken prenatal dönemde ayrıntılı anamnez alınmalı, önceden pozitif olan tüberkülin deri testi, TB tedavisi, TB ile uyumlu semptomlar ve aktif akciğer TB'lu erişkin ile temas sorulmalıdır. Bazı uzmanlar tüberkülin deri testinin tüm gebe kadınlara yapılması gerektiğini savunmaktadırlar. Buna karşın bugün için kabul edilen sadece TB infeksiyonu veya hastalığı için yüksek riskli gebe kadınlara test yapılması gerektirir. HIV ile infeksiyon varlığında deri testi negatif sonuç vereceğinden, böyle olgularda daha ayrıntılı tetkikler gerekmektedir (18).

Gebelikte PPD testine yanıtta azalma olduğunu gösteren in-vitro çalışmalar vardır. Ancak gebelerin kendilerinin kontrol grubu olarak alındığı çalışmalar gebeliğin tüberkülin yanıtını etkilemediğini göstermektedir (10). Tüberkülin deri testinin gebe kadın veya fetus üzerine yan etkileri olabileceği veya deri testinin TB infeksiyonuna odak olacağı yönünde herhangi bir veri yoktur (15).

Gebe kadınlarda rutin akciğer grafisi çekimi düşünülemez. Ancak pozitif deri testi sonucu olan gebe kadınlarda TB hastalığını ekarte etmek için abdominal korunma ile radyolojik tetkik düşünülmelidir (1).

TEDAVİ

Tüberkülin Deri Testi Pozitif Olan Anne Bebeğinin Tedavisi

***Annede akciğer grafisi normal ise:** Annenin sağlık durumu iyi ise anne ile bebeğin ayrılmasına gerek yoktur. Anne HIV ile infekte ise veya bulaştırıcı bir erişkin ile temas varsa gebeliğin ikinci trimesterinde isoniazid (INH) tedavisi başlanır ve tedavi süresi 9 aydır. Diğer durumlarda ise annenin tedavisi doğum sonrasına ertelenir. Diğer aile bireyleri TB açısından taranırlar. Bebeğe izlemde deri testi yapıp yapılmayacağı aile taraması sonucu na ve annenin tedaviye uyumuna bağlıdır (18,19).

***Annede akciğer grafisi patolojik ise:** Annenin değerlendirmesi tamamlanana kadar

anne ve bebek ayrılırlar. Anamnez, fizik muayene, balgam tetkiki ve akciğer grafisi sonucunda annede aktif TB saptanmaz ise çocukta infeksiyon riski düşüktür ve tedavi vermeye gerek yoktur. Radyolojik anomali başka bir infeksiyon ajanına veya daha önce geçirilmiş TB hastalığına bağlıdır. Anne daha önce tedavi edilmediyse uygun tedavi verilir ve aile taraması yapılır (18).

Annede aktif akciğer TB olasılığı var ise anneden balgam kültürü alınmalı ve mutlaka direnç tayini yapılmalıdır. Anneye derhal anti-tüberkülo tedavi başlanır. Aile taraması ve olanak varsa anne ve bebeğe HIV testi yapılmalıdır. Bebek konjenital TB açısından değerlendirilir. Anne ve bebek, annenin bulaştırıcılığı devam ettiği sürece veya bebeğe tedavi başlanana dek ayrılmalıdır. Bebeğe TB hastalığı saptanmaz ise İNH (10 mg/kg/gün) başlanır. Bu tedaviye annede kültür negatifliği en az 3 ay sağlanana dek devam edilmelidir. Üçüncü ayda bebeğe tüberkülin deri testi yapılır. Test pozitif ise bebek fizik muayene, akciğer grafisi ve gereğinde diğer tetkikler ile TB açısından değerlendirilir. Hastalık saptanmazsa İNH tedavisi 9 aya tamamlanır. Bebeğin tüberkülin deri testi negatif ise, anne veya yakın temastaki TB'lu erişkinde de tedavi uyumu mevcut ise İNH tedavisi kesilebilir. Ancak bebek yakın izleme alınmalı ve 6-12 ay sonra deri testi tekrarlanmalıdır (14,18).

Anne veya diğer aile fertlerinde çoğul ilaç dirençli *M.tuberculosis* ile infeksiyon saptanırsa, annenin tedaviye uyumu yetersiz ise, kültür müspetliği devam ediyorsa veya yakın takip olanağı yok ise anne ve bebek ayrılır ve bebeğe BCG aşısı yapılır. BCG ile aşılama temastaki bebekte TB riskini azaltmaktadır. Ancak birçok uzman anne ve bebeği ayırma ve çocuğa verilecek tedavinin BCG açısından daha etkili olduğu görüşündedirler (19).

Gebelikte Tüberküloz İnfeksiyonunun Tedavisi

Asemptomatik TB infeksiyonu olan gebe kadının tedavisi konusunda görüşler çelişkilidir. Bazı uzmanlar gebeliğin aktif TB gelişme riskini arttırmadığı görüşü ile tedaviyi doğum sonrasına ertelerler. Bazıları ise yakın tarihli (<2 yıl) infeksiyonun hematojen yayılım ile birlikte olduğu düşüncesi ile hemen veya ikinci trimesterde tedaviyi başlatırlar. Postpartum kadınlarda İNH hepatotoksitesi daha sıktır. Bu risk ile TB infeksiyonunun aktif hastalığa dönüşme olasılığı ve bunun anne ve fetus üzerine olabilecek olumsuz etkileri karşılaştırılarak karar verilmelidir (14).

TB infeksiyonunun tedavisinde İNH, dirençli olgularda ise rifampin (RİF) kullanılır. İsoniazid TB infeksiyonuna karşı en etkili ilaçtır. Süt çocukları ve çocuklar bu ilacı iyi tolere ederler; ancak genç erişkinlerde % 5-10 oranında serum karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme ve % 1-2 oranında semptomatik reversibl hepatit gelişimi görülebilir. Rutin veya periyodik transaminaz tayinleri geçirilmiş karaciğer hastalığı olanlarda veya beraberinde başka bir hepatotoksik ilaç kullananlarda önerilir. Transaminaz düzeylerinde 3-4 kat artış sık olarak görülebilir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. İsoniazidin diğer önemli yan etkisi B6 vitamin metabolizmasının inhibisyonu sonucu oluşan periferik nöritir. Gebe kadınlara, beslenme yetersizliği olanlara ve anne sütü alan bebeklere İNH ile birlikte 50 mg/gün B6 vitamini de verilmelidir (16).

Gebelikte Tüberküloz Hastalığının Tedavisi

Erişkinde akciğer TB'unun tedavisi 6 ay İNH+RİF, ilk 2 ay ek olarak pirazinamid (PRZ) ve etambutol (ETM) veya streptomisin (STM)'dir. Gebe kadının tedavisinde de benzer prensipler geçerlidir (3).

İNH'ın ilk trimesterde kullanıldığında dahi fetusa teratojenik etkisi saptanmamıştır. Benzer şekilde ETM de tüm gebelik süresince güvenle kullanılabilir (10). Rifampinin DNA'ya bağlı RNA polimeraz inhibisyonu yapması ve plasental bariyeri geçme özelliği nedeni ile gebelikte kullanımı konusunda kuşku vardır. RİF'e maruz kalan fetüslerin sa-

dece % 3'ünde fetal malformasyon saptanmıştır (10). Bu anomaliler ekstremité redüksiyonu, santral sinir sistemi anomalileri ve hipoprotrombinemidir. Annede RIF kullanımı sonrası yenidoğanda hemorajik hastalık gelişme riskinin arttığı da gösterilmiştir. Anti-tüberkülo tedavi almayan kadınlarda ise fetal anomalili doğum riski % 1-6'dır. Bu nedenle güçlü anti-tüberkülo etkisi olan bu ilaç gebelikte de kullanılmaktadır.

Streptomisin plasental bariyeri geçiş oranı değişkendir. Gebelikte STM'e maruz kalan bebeklerde % 17 oranında 8'inci sinirde hafif vestibüler hasardan derin bilateral işitme kaybına dek varan bozukluklar saptanmıştır. Pirazinamid ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte bugüne kadar teratojenik etkisi de gösterilememiştir (18).

Gebe kadınlarda öngörülen TB tedavisi İNH+RIF, ilk 2 ay ETM ile birlikte toplam 9 ay şeklindedir. Gebe kadında başlanan tedavi sıklıkla doğum sonrası da devam edeceğinden annenin bebeğini emzirip emzirmemesi uzun yıllardır tartışılmaktadır. *M.tuberculosis*'in anne sütü ile geçişi son derece nadirdir (7,18). Snider ve Powell (17) anne sütü alan yenidoğanda İNH düzeyinin süt çocuklarının İNH düzeyinin % 20'sinden az olduğunu göstermişlerdir. Bu oran diğer anti-tüberkülo ilaçlar için de % 11'in altındadır. Bu ilaçların toksik etkisi, anne ilaçları akşam emzirme sonrası tek doz olarak alırsa ve gece boyu emzirmezse daha da az olacaktır (14,17).

Konjenital TB şüphesinde tedavi en az 4 ilaç içermelidir. Önerilen, İNH+RIF+PRZ+ETM veya ŞTM tedavisinin en az 9 ay süre ile verilmesidir. İsoniazid yenidoğan ve pretermelerde güvenle kullanılmaktadır. Ancak İNH ile diğer anti-tüberkülo ilaçların birlikte kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Tüberküloz dışı nedenler ile kullanılan rifampinin pretermde dahi güvenilir olduğu bildirilmiştir. Benzer veriler PRZ, STM ve kanamisin için de geçerlidir (18).

Sonuç olarak, tüm dünyada en önemli infeksiyon hastalığı olan TB prevalansı son on yılda belirgin olarak artmıştır. Bu artışın özellikle genç erişkinlerde görülmesi gebe kadında da TB prevalansının artışını gündeme getirmiştir. Riskli olguların gebelik öncesi veya sırasında TB açısından taranması konjenital TB ve yenidoğan TB olgularını azaltacaktır. Gebe kadında TB infeksiyonu veya hastalığının saptanması durumunda ise tedavi hastanın klinik durumuna ve bulaştırıcılık riskine göre ayarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Bonebrake CR, Noller KL, Loehnen PC, Muhm JR, Fish CR: Routine chest roentgenography in pregnancy, *JAMA* 240:2747 (1978).
- 2- Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM: Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992, *JAMA* 272:535 (1994).
- 3- Centers for Disease Control and Prevention: Initial therapy for tuberculosis in the area of multidrug resistance, *Morb Mortal Wkly Rep* 42 (RR-7):1 (1993).
- 4- Cooper AR, Heneghan W, Matthew JD: Tuberculosis in a mother and her infant, *Pediatr Infect Dis J* 4:181 (1985).
- 5- Cunningham DG, McGraw TT, Griffin AJ, et al: Neonatal tuberculosis with pulmonary cavitation, *Tubercle* 63:217 (1982).
- 6- Hageman J, Shulman S, Schreiber M, et al: Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures, *Pediatrics* 66:980 (1980).
- 7- Jacobs RF, Abernathy RS: Management of tuberculosis in pregnancy and the newborn, *Clin Perinatol* 15:305 (1988).

- 8- Myers JP, Perlstein PH, Ligh IJ, et al: Tuberculosis in pregnancy with fatal congenital infection, *Pediatrics* 67:89 (1981).
- 9- Nemir RL, O'Hare D: Congenital tuberculosis: Review and diagnostic guidelines, *Am J Dis Child* 139:284 (1985).
- 10- Present PA, Comstock GW: Tuberculin sensitivity in pregnancy, *Am Rev Respir Dis* 112:413 (1975).
- 11- Ratner B, Bostler AE, Salgado PS: Care, feeding and fate of premature and full-term infants born of tuberculous mothers, *Am J Dis Child* 81:471 (1951).
- 12- Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic, *JAMA* 273:220 (1995).
- 13- Schaefer G, Zervondakis IA, Fuchs FF, et al: Pregnancy and pulmonary tuberculosis, *Obstet Gynecol* 46:706 (1975).
- 14- Smith MHD, Teele DW: Tuberculosis, "JS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4. baskı" kitabında s. 1074, WB Saunders, Philadelphia (1990).
- 15- Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, et al: Treatment of tuberculosis during pregnancy, *Am Rev Respir Dis* 122:65 (1980).
- 16- Snider DE Jr: Pregnancy and tuberculosis, *Chest* 86 (Suppl):10S (1984).
- 17- Snider DE Jr, Powell DE: Should women taking antituberculosis drugs breastfeed? *Arch Intern Med* 144:589 (1984).
- 18- Starke JR: Tuberculosis: an old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate, *Clin Perinatol* 24:107 (1997).
- 19- Starke JR, Smith MHD: Tuberculosis, "RD Feigin, JD Cherry (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1196, WB Saunders Company, Philadelphia (1998).
- 20- Wilson EA, Thelin TJ, Dilts PV: Tuberculosis complicated by pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 115:526 (1972).