

13. Gebelik ve Tüberküloz

Prof. Dr. Mediha GÖNENÇ ORTAKÖYLÜ

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Tüberküloz (TB), üreme çağındaki kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam eden küresel bir halk sağlığı sorunu. Gebelik sırasında meydana gelen immünolojik ve fizyolojik adaptasyonlar, TB hastalığına duyarlılığı etkileyebildiği gibi, klinik semptomların gebeliğe özgü fizyolojik yakınmalarla örtüşmesi nedeniyle tanı gecikmelere yol açabilmektedir. Tedavi edilmeyen tüberküloz; maternal ölüm, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite ve konjenital tüberküloz gibi ciddi obstetrik ve neonatal komplikasyon risklerini belirgin biçimde artırmaktadır. Bu nedenle gebelikte aktif tüberküloz saptandığında tedavi ertelenmemeli; anne ve fetüsün klinik yararı gözetilerek zaman kaybetmeden başlatılmalıdır. İlaça duyarlı tüberkülozda birinci basamak oral antitüberküloz ilaçlar (İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol) genel olarak güvenle uygulanabilirken, ototoksikite riski nedeniyle enjektabl aminoglikozitler (Streptomisin vb.) kontrendikedir. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) yönetimi ise daha karmaşık olup, kâr-zarar dengesi gözetilerek multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Doğum sonrası dönem, hızlı immün rekonstitüsyon (postpartum rebound) nedeniyle aktif tüberküloz gelişimi açısından özellikle yüksek risk taşır. Emzirme döneminde uygun antitüberküloz tedavi alan ve bulaştırıcılığı ortadan kalkan annelerin bebeklerini emzirmeleri desteklenmeli; ancak İzoniazid kullanan annelere ve bebeklere piridoksin (B6 vitamini) takviyesi verilmelidir. Gebe kadınların klinik ilaç araştırmalarında yetersiz temsil edilmesi, özellikle yeni ve yeniden amaçlandırılan antitüberküloz ilaçların gebelikteki güvenliğine ilişkin kanıt boşlukları yaratmaktadır. Bu kitap bölümü gebelik ve postpartum dönemde tüberkülozun epidemiyolojisini, immüno-patofizyolojisini, klinik başvuru şekillerini, tanı ve tedavi yaklaşımları ile emzirme ve kontrasepsiyon yönetimini güncel literatür ışığında kapsamlı olarak sunmaktadır.

I. Giriş

Tüberküloz (TB), dünya genelinde tek başına en sık ölüme yol açan bakteriyel enfeksiyon hastalığı olmayı sürdürmektedir; 2024 yılında 1,23 milyon kişi TB nedeniyle yaşamını yitirmiş, bunların 150.000'i insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) koenfeksiyonu olan bireylerde gerçekleşmiştir; aynı yıl 10,7 milyon kişide TB gelişmiş olup, bunların 3,7 milyonu kadındır (1).

Hastalığın üreme çağındaki kadınlarda, özellikle TB yükünün yüksek olduğu bölgelerde, önemli bir has-

talık yükü oluşturmaya karşın, gebelikte TB uzun yıllar klinik araştırmalarda yeterince ele alınmamıştır. Gebe ve postpartum kadınların klinik araştırmalarda yetersiz temsil edilmesi, bu özel grupta epidemiyolojik ve klinik kanıtların sınırlı kalmasına yol açmıştır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gebelikte TB'ye ilişkin küresel hastalık yükünü rutin TB tahminleri içerisinde ayrı bir kategori olarak raporlamamakta, bu veriler resmi istatistiklerde de yer almamaktadır (2).

Oysa gebelikte TB, yalnızca maternal sağlığı değil, fetus ve yenidoğanın sağlığını da etkileyebilen özgün bir klinik durumdur. Gebeliğe özgü fizyolojik semptomlarla örtüşebilmesi tanıda gecikmeye yol açabilirken, tedavi sürecinde antitüberküloz ilaçların güvenlik profillerinin yanı sıra anne ve fetusun yararlarının birlikte gözetilmesi gerekmektedir. Bu özellikler, gebelikte TB yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

II. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2025 Küresel Tüberküloz Raporu, küresel nüfusun ve TB olgularının %99'undan fazlasını temsil eden 184 ülke ve bölgeden elde edilen verileri içermektedir. 2024 yılı verilerine göre küresel TB insidans hızı 100.000 nüfus başına yıllık 131 olgu olup, olgu ölüm hızı ise %11,5 olarak tahmin edilmiştir. TB, dünya genelinde en önemli on ölüm nedeni arasında yer almaya devam etmekte ve tek bir enfeksiyöz etkene bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olma özelliğini sürdürmektedir. Hastalık yükü coğrafi olarak belirgin biçimde yoğunlaşmış olup, yüksek TB yüküne sahip 30 ülke, 2024 yılında dünya genelindeki yeni TB olgularının %87'sini oluşturmaktadır. Küresel TB olgularının yaklaşık üçte ikisi ise yalnızca sekiz ülkede; Hindistan (%25), Endonezya (%10), Filipinler (%6,8), Çin (%6,5), Pakistan (%6,3), Nijerya (%4,8), Kongo Demokratik Cumhuriyeti (%3,9) ve Bangladeş'te (%3,6) görülmektedir. 2024 yılında yeni TB olgularının %54'ü erkeklerde, %35'i kadınlarda ve %11'i çocuklarda ortaya çıkmıştır. Olguların önemli bir bölümü, aynı zamanda üreme çağının en aktif dönemlerinden biri olan 25-34 yaş grubunda yoğunlaşmaktadır (3).

Yakın zamanda yayımlanan ve DSÖ'nün yaş-cinsiyet stratifiye insidans verileriyle Birleşmiş Milletler nüfus ve doğurganlık tahminlerini birleştiren kapsamlı bir modelleme çalışması, 2023 yılında küresel olarak yaklaşık 239.500 gebe ve 97.600 loğusa (postpartum dönem üç ay olarak alınmıştır) kadında aktif TB geliştiğini tahmin etmiştir. Bu modelleme çalışmasına göre en yüksek yük DSÖ Afrika bölgesinde görülmekte olup, 2023 yılında yaklaşık 110.600 gebe ve 40.900 loğusa kadında TB gelişmiştir; bunu 79.900 gebe ve 35.900 loğusa kadında Güneydoğu Asya bölgesi izlemektedir (4). Bu dağılım, kaynakların ve tarama programlarının yüksek yük bölgelerine öncelikli olarak yönlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Aynı çalışmada, HIV negatif kadınlarda gebelik döneminde TB insidans hız oranının (IRR) gebe olmayan kadınlara kıyasla 1,34 (%95 GA: 1,1-1,54), postpar-

tum dönemde ise 1,91 (%95 GA: 1,53-2,39) olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, TB riskinin gebelikte orta derecede, doğum sonrası ilk aylarda ise belirgin biçimde arttığını ortaya koymaktadır.

HIV enfeksiyonu, gebelik ve postpartum dönemde TB gelişim riskini daha da artırmaktadır. HIV pozitif kadınlarda TB gelişme riskinin gebelik döneminde gebe olmayan kadınlara kıyasla 5,73 kat (IRR: 5,73; %95 GA: 2,64-10,94), postpartum dönemde ise 3,58 kat (IRR: 3,58; %95 GA: 0,85-9,63) arttığını bildirilmiştir. Güncel tahminlere göre HIV enfeksiyonunun gebelikte ortaya çıkan TB olgularının yaklaşık %21,3'üne, postpartum dönemdeki olguların ise %10,6'sına katkıda bulunduğu öngörülmektedir (4). Bu veriler, HIV enfeksiyonu olan gebe kadınlarda TB açısından risk değerlendirmesinin önemini ortaya koymakta ve antenatal bakım sırasında HIV durumunun TB değerlendirmesine dahil edilmesi gerektiğini desteklemektedir (4,5). Çalışmada, postpartum dönemde TB riskindeki belirgin artışın olası nedenleri arasında, gebelik sırasında TB semptomlarının gebeliğe özgü yakınmalarla örtüşmesi ve radyolojik görüntüleme kısıtlamaları gibi tanısal değerlendirmede yaşanan güçlükler nedeniyle gebelik döneminde tanı konulamayan olguların postpartum dönemde tanı alması gösterilmektedir (4). Bunun yanı sıra, doğum sonrasında immün sistemde meydana gelen değişikliklerin de TB hastalığının ortaya çıkışına veya klinik olarak belirgin hale gelmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, gebelik ve postpartum dönemin TB surveyansı açısından ayrı bir önem taşıdığını ve bu grupların küresel surveyans sistemlerinde ve klinik araştırmalarda daha iyi temsil edilmesi gerektiğini göstermektedir (4).

III. GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE TB RİSKİNİN BİYOLOJİK TEMELLERİ

Gebelik, fetal allografta karşı maternal immün toleransın geliştiği anneye özgün bir immünolojik adaptasyon sürecidir. Bu süreçte Th1 tipi hücresel immün yanıtın Th2 ağırlıklı bir profile doğru kayma eğilimi olduğu; bunun viral ve bazı bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırabileceği öne sürülmektedir. Maternal sistemik immünite üzerine yapılan derlemeler, bu adaptasyonların gebelik ilerledikçe hastalığa duyarlılık ve şiddetindeki değişikliklere katkıda bulunduğunu vurgulamaktadır. Nitekim influenza gibi solunum yolu enfeksiyonlarının gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde daha ağır seyrettiği hem epidemiyolojik çalışmalar hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Fetal alloantijenlere karşı maternal toleran-

sın sağlanmasında düzenleyici T hücrelerinin (Treg) merkezi bir rol oynadığı, gebelik boyunca timik hücre proliferasyonunun azaldığı ve periferik sitokin profillerinin trimesterlere göre dinamik biçimde değiştiği bildirilmiştir. Östrojen ve progesteron gibi gebelik hormonlarının da immün hücreler üzerinde doğrudan modülatör etkileri olduğu ve enflamatuvar yanıtları baskılayabildiği gösterilmiştir. Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunun kontrolünde temel rol oynayan Th1 ağırlıklı hücrel immünite ve makrofaj aktivitesinin gebelikte kısmen baskılanmasının hem yeni enfeksiyona duyarlılığı hem de mevcut latent enfeksiyonun reaktivasyon riskini artırabileceği öne sürülmektedir; ancak bu mekanizmanın klinik önemi hâlen araştırılmaktadır (6).

IV. GEBELİĞİN TÜBERKÜLOZ GELİŞİMİ VE SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gebeliğin TB gelişimi ve hastalığın seyri üzerine etkisi konusunda literatürde iki farklı görüş bulunmaktadır. Bir görüşe göre gebeliğin kendisi TB'ye duyarlılığı veya hastalığın seyrini doğrudan artırmamakta; gebelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik, hormonal ve immünolojik değişiklikler (nöroendokrin regülasyon, göreceli olarak zayıflamış immün sistem) ile TB'ye ait semptomların gebeliğe özgü yakınmalarla örtüşmesi hastalığın klinik görünümünü ve tanı sürecini etkilemektedir. Bu durum, özellikle TB semptomlarının maskelenmesine veya atipik klinik bulgularla ortaya çıkmasına, tanıda gecikmeye ve dolayısıyla aktif hastalığa ilerleme riskinde artışa neden olabilir. Diğer bir görüş ise gebeliğin TB'ye duyarlılığını artırdığını ve gebelik döneminde TB gelişme riskinin yaklaşık iki ila üç kat yükseltebileceğini öne sürmektedir (7,8).

Bazı durumlar, tüberküloz enfeksiyonunun aktif hastalığa ilerleme riskindeki artışla ilişkilidir. Bunlar arasında, özellikle makrofaj fonksiyonunu ve sitokin sinyallemesini etkileyen kronik hiperglisemi varlığında, diabetes mellitus gibi metabolik bozukluklar önemli bir rol oynamaktadır. İmmünsüpresyon da diğer önemli bir belirleyicidir. Bu durum özellikle HIV ile enfekte bireylerde belirgin olup, CD4+ T hücrelerinin azalması konağın *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunu kontrol altında tutma yeteneğini zayıflatarak reaktivasyon ve dissemine hastalık riskini artırmaktadır. Beslenme durumu da önemli bir risk faktörüdür. Malnütrisyon, hücrel bağışıklığı zayıflatarak ve inflamatuvar yanıtı değiştirerek konak savunmasını bozmakta ve hastalığın ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra, tütün kullanımı ve zararlı düzeyde alkol tüketimi gibi yaşam tarzıyla

ilişkili faktörlerin de aktif TB gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı, solunum epitelinde yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açarak mukosilyer klirensi ve lokal bağışıklık yanıtlarını bozarken, kronik alkol kullanımı hem doğrudan immünoşüpresif etkiler hem de yetersiz beslenme ve yüksek riskli ortamlara daha fazla maruz kalma gibi dolaylı mekanizmalar yoluyla TB riskini artırabilmektedir (2). Gebe kadınlar da aktif TB gelişimi açısından genel popülasyonda tanımlanan benzer risk faktörlerini taşıyabilir. HIV enfeksiyonu, malnütrisyon, diyabetes mellitus, düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam koşulları, TB hastası ile yakın temas öyküsü ve önceki TB tedavisi öyküsü, gebelikte TB gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu risk faktörlerinin varlığı, gebelikte TB açısından risk değerlendirmesinin yapılması ve gerektiğinde hedefe yönelik tarama stratejilerinin planlanmasında yol gösterici olmalıdır (7).

Doğum sonrasında meydana gelen hızlı immün yeniden yapılanma (postpartum immün rebound) sürecinin, gebelik sırasında değişen immün yanıtın yeniden düzenlenmesiyle birlikte daha önce subklinik seyreden TB odaklarının klinik olarak belirginleşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Güncel modelleme verileri de TB insidansının postpartum dönemde gebelik dönemine kıyasla daha belirgin biçimde arttığını desteklemektedir (4).

V. TÜBERKÜLOZUN GEBELİK ÜZERİNE ETKİSİ

Tedavi edilmemiş ya da geç tanı alan maternal TB; erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve infant mortalitesi başta olmak üzere olumsuz maternal ve perinatal sonuçlarla güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir. Sobhy ve arkadaşlarının aktif TB'li 3.384 gebe ile TB olmayan 119.448 gebeyi karşılaştırdığı sistematik derleme ve meta-analizde, aktif TB'li gebelerde maternal mortalite riskinin yaklaşık üç kat (OR= 2,8; %95 GA 1,7-4,6), perinatal mortalite riskinin dört kat (OR= 4,2; %95 GA 1,5-11,8), erken doğum riskinin 1,7 kat (OR= 1,7; %95 GA 1,2-2,4) ve düşük riskinin dokuz kat (OR= 9,0; %95 GA 4,93-16,67) arttığı gösterilmiştir (9). Buna karşılık, zamanında tanı konulması ve uygun antitüberküloz tedavinin başlaması, bu olumsuz maternal ve perinatal sonuçların azaltılmasında önem taşımaktadır. Ayrıca, aktif TB'li gebelerde anemi ve sezaryen doğum riskinin; yenidoğanlarda ise düşük doğum ağırlığı, solunum sıkıntısı ve konjenital malformasyon risklerinin arttığı bildirilmiştir. Şekil 1'de gebelikte tüberkülozun yarattığı riskler ve risk kat sayıları görülmektedir.

Gebe kadınlar ve yenidoğanlarda TB'yi ele alan derlemelerin meta-analizini içeren bir çalışmada, gebelik sırasında TB'nin maternal düşük, maternal mortalite ve neonatal ölüm risklerini artırdığı yeniden gösterilmiştir (8). Nguyen ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede ise TB'li gebelerin düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve düşük gibi olumsuz fetal sonuçlar ile anemi, preeklampsi ve ölüm gibi maternal komplikasyonlar açısından artmış risk taşıdığı bildirilmiştir. Bu derlemede, olumsuz gebelik sonuçlarının azaltılması amacıyla hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli TB tanısı olan kadınlara kapsamlı aile planlaması danışmanlığı ve hizmetlerinin sunulması önerilmiştir (10).

Tüberkülozun maternal, obstetrik, fetal ve neonatal etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir (2,5).

VI. KLİNİK GÖRÜNÜM

Aktif TB, *Mycobacterium tuberculosis*'in konak dokularında çoğalması ve yayılması sonucunda gelişir ve klinik bulgular tutulan organa göre değişiklik gösterir. Akciğerler en sık tutulan bölge olmakla birlikte, böbrekler, merkezi sinir sistemi ve omurga gibi organları etkileyen ekstrapulmoner TB'de görülebilir. Hastalığın klinik seyri çoğunlukla sinsi olup, semptomlar hafif ve nonspesifik olabilir ve aylarca sürebilir. Bu durum tanının gecikmesine katkıda bulunur ve bireyin farkında olmadığı, süregelen bir bulaşmayı kolaylaştırır.

Akciğer TB'nin en sık görülen belirtileri arasında; bazen hemoptizinin eşlik ettiği persistan öksürük, göğüs ağrısı, ilerleyici halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi yer alır. Bu semptomlar hem lokal akciğer tutulumunu hem de sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtır. Bununla birlikte bazı bireylerin, özellikle hastalığın erken evrelerinde, minimal veya atipik semptomlarla başvurusu, hastalığın tanınmasını ve bulaşın kontrol altına alınmasını daha da güçleştirebilir (11).

Gebelikte TB'nin klinik tanısı, gebeliğe özgü fizyolojik değişiklikler nedeniyle zorlayıcı olabilir. Yorgunluk, hafif dispne, iştah ve kilo değişiklikleri gibi yakınmalar gebeliğin fizyolojik özellikleriyle örtüşebilir ve TB'nin klinik bulgularını maskeleyebilir. Ayrıca, hastalığın erken döneminde görülen nonspesifik semptomlar, klinik şüphenin gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle gebelikte TB tanısında, özellikle risk faktörleri veya açıklanamayan ve persistan semptomların varlığında yüksek klinik şüphe önem taşımakta; anne ve fetus açısından olumsuz sonuçların

azaltılması için uygun tanısal yaklaşımların zamanında uygulanması gerekmektedir (2).

VII. TANI

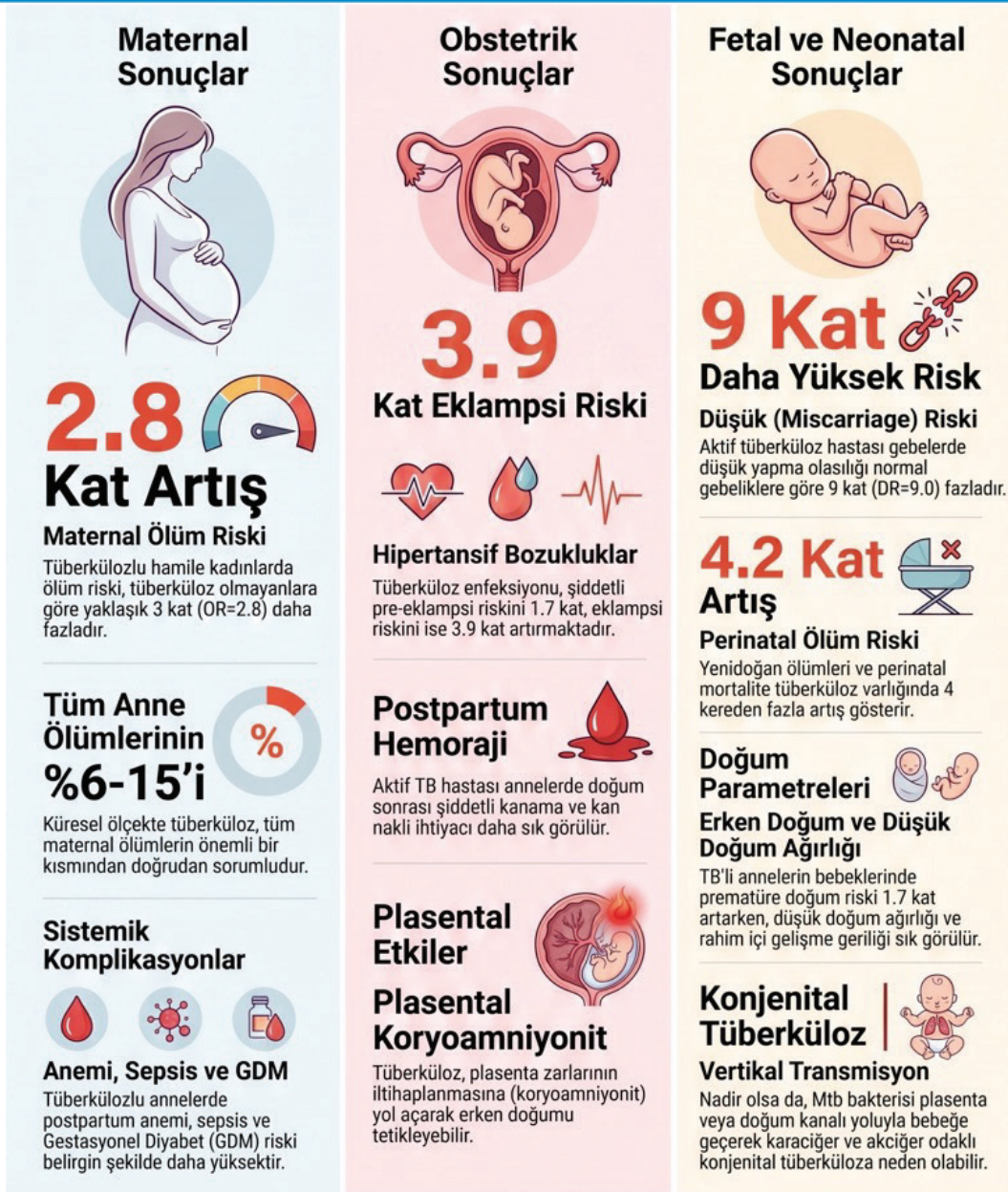
Gebelikte TB'nin tanısal sürecinde, nonspesifik klinik bulguların yanı sıra tanısal araçlara erişim ve bu araçların uygun şekilde kullanılabilmesi de önemli güçlükler oluşturmakta, tanıda gecikmeye ve dolayısıyla olumsuz maternal ve perinatal sonuçlara yol açabilmektedir. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yürütülen 87 çalışmayı içeren güncel bir sistematik derleme ve meta-analizin bulguları, gebelikte TB tanısının yalnızca semptomların nonspesifik olması nedeniyle değil, aynı zamanda tanısal araçlara erişimin sınırlı olması nedeniyle de önemli ölçüde güçleştiğini göstermektedir (12). Bu nedenle özellikle TB yükünün yüksek olduğu bölgelerden gelen, HIV ile yaşayan veya TB maruziyeti öyküsü bulunan gebelerde klinik şüphe yüksek tutulmalı ve uygun tanısal değerlendirme geciktirilmemelidir (12).

DSÖ, TB yükünün yüksek olduğu bölgelerde ($\geq 100/100.000$ nüfus) gebe kadınların her antenatal ziyarette öksürük, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı veya gebelik sırasında yetersiz kilo alımını içeren dört semptomdan oluşan bir araçla sistematik olarak taranmasını önermektedir (13). Klinik değerlendirmede hem pulmoner hem de ekstrapulmoner TB olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (14). Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon-gama salınım testleri (IGRA) gebelikte güvenle kullanılabilir. IGRA'lar, özellikle BCG aşı popülasyonlarda daha yüksek özgüllük sunar ve bu testlerdeki pozitiflik, doğum sonrası dönemde artmış tüberküloz riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, gebelikte anti-inflamatuvar Th2 profiline doğru gerçekleşen fizyolojik immüno-lojik kayma, Th1 aracılı interferon gama yanıtlarını zayıflatarak IGRA performansını etkileyebilir (15).

VIII. MİKROBİYOLOJİK DOĞRULAMA

Kesin tanı için mikrobiyolojik doğrulama esastır. Kartuş tabanlı nükleik asit amplifikasyon testi (CBNAAT) olarak da bilinen GeneXpert MTB/RIF testi, yaklaşık iki saat içinde *Mycobacterium tuberculosis* kompleksini ve rifampisin direncini eş zamanlı olarak saptayabilen gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli bir moleküler test yöntemidir; kültüre kıyasla duyarlılığı %80'i aşar ve özgüllüğü %99'dur. Hızlı tanı ve rifampisin direncinin erken belirlenmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Günümüzde, TB yükünün yüksek olduğu bölgelerdeki antenatal merkezlerde gebelerde hızlı tanı

Şekil 1. Gebelikte tüberküloz: Anne ve bebek sağlığı üzerindeki riskler ve komplikasyonlar.



Risk Katsayıları Özeti (Olasılık Oranları - OR)

Sonuç Kategorisi	Risk Katsayısı (OR)
Düşük (Miscarriage)	9.0 (9 Kat Risk)
Neonatal Perinatal Ölüm	4.2 (4.2 Kat Risk)
Eklampsi	3.9 (3.9 Kat Risk)
Maternal Ölüm	2.8 (2.8 Kat Risk)
Erken Doğum (Preterm Birth)	1.7 (1.7 Kat Risk)
Şiddetli Pre-eklampsi	1.7 (1.7 Kat Risk)

Tablo 1. Tüberkülozun maternal, obstetrik ve fetal-neonatal sonuçları (2,5 no'lu kaynaklardan derlenmiştir).

	Bulgular ve klinik veriler
Maternal etkiler	• Mortalite: Tedavi edilmemiş maternal TB'de mortalite riski yaklaşık 3 kat artar; HIV varlığında risk daha yüksektir. • Komplikasyonlar: Anemi, koryoamniyonit, sezaryen doğum ve mekanik ventilasyon ihtiyacı riskinde artış bildirilmiştir. • Postpartum: Doğum sonrası TB'nin klinik olarak belirginleşmesi, kanama, sepsis ve akciğer bülü rüptürü riski artar. • Hepatotoksisite: Gebelikte izoniazid ve pirazinamid rejimlerinde karaciğer fonksiyon izlemi kritiktir. • Tedavi Başarısı: Gebe kadınlarda tedavi başarısı (%76,6) daha düşük, tedaviyi bırakma oranı (%19,1) daha yüksektir.
Obstetrik Etkileri	• Spontan abortus: Riskte belirgin artış (OR≈9,0). • Preterm Doğum: TB ile en güçlü ilişkili obstetrik sonuçlardan biridir (OR≈1,7). • Hipertansif Bozukluklar: Preeklampsi (1,7 kat) ve eklampsi (3,9 kat) riskinde artış (TB-HIV durumunda risk daha yüksek). • Postpartum Kanama: Doğum sonrası kanama riskinde artış bildirilmektedir.
Fetal ve Neonatal Etkileri	• Gelişim: İntrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı en sık bildirilen sonuçlardır. • Mortalite: Ölü doğum, perinatal ve neonatal ölüm riskinde artış (perinatal ölüm riskinde 4 kat artış). • Konjenital Anomaliler: Anti-TB ilaç maruziyetiyle anomali sıklığı %1,9 ile %4,8 arasında bildirilmiştir. • Konjenital TB: Nadir ancak ciddi ve yüksek mortalite ile seyreden bir tablodur (yaklaşık %40); tanıda gecikme ile ilişkilidir.

amacıyla ilk basamak tanı testi olarak önerilmektedir. Yayma mikroskopisi ve kültür dahil olmak üzere geleneksel yöntemler, sırasıyla düşük duyarlılık ve uzun sonuçlanma süreleri gibi sınırlılıklarına rağmen TB tanısında halen yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Moleküler tanı yöntemlerindeki son gelişmeler, gebelik ve HIV ko-enfeksiyonunda özellikle ilgili bir senaryo olan düşük basil yükü (paucibacillary) ile seyreden TB olgularının saptanmasında önemli katkı sağlamıştır. Standart Xpert MTB/RIF testinin geliştirilmiş bir versiyonu olan Xpert MTB/RIF Ultra testi, daha düşük saptama sınırı sayesinde özellikle yayma-negatif ve düşük basil yüküne sahip olgularda duyarlılığı artırmaktadır. Bu gelişmiş performans, özellikle gebe kadınlarda ve HIV ile yaşayan bireylerde daha sık görülen yayma-negatif ve paucibacillary tüberküloz formlarının tanısında önem taşımaktadır (16). Bunun yanı sıra, lateral akışlı idrar lipoarabinomannan (LF-LAM) testleri, özellikle ileri derecede immünosüpresyonu bulunan HIV pozitif

bireylerde hızlı tanıya katkı sağlayabilen yatak başı testleridir. İdrarda mikobakteriyel lipoarabinomannan antijenini saptayan bu testler, özellikle ileri HIV enfeksiyonu, düşük CD4+ T hücre sayısı veya ağır sistemik hastalık bulunan gebelerde tanısal sürece katkı sağlayabilir (17).

Akciğer grafisi, uygun abdominal koruma (kurşun önlük) ile gebelik sırasında güvenle uygulanabilen ve TB'nin yaygınlığı ile radyolojik özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlayan temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Tanısal yararı, fetal radyasyon maruziyetine bağlı potansiyel risklerden belirgin biçimde ağır basmaktadır (18). Pulmoner TB'de radyografik bulgular arasında üst lob veya apikal infiltratlar, fokal ya da diffüz konsolidasyonlar, kaviter lezyonlar, hiler veya mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyon yer alabilir. Dissemine hastalıkta ise diffüz mikronodüler opasitelerle karakterize miliyer patern görülebilir. Bu bulguların hiçbirisi tek başına patognomonik olmamakla birlikte, akciğer grafisi pulmoner

tutulumu değerlendirmek ve ileri tanısal incelemeleri yönlendirmek açısından önemli bir ilk basamak görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (18).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), özellikle hafif, atipik veya erken parankimal tutulumun söz konusu olduğu olgularda, akciğer tüberkülozunun saptanması ve karakterizasyonunda geleneksel akciğer grafisine göre daha yüksek tanısal doğruluk sunar. Ancak, BT'nin standart akciğer grafisine kıyasla anneyi daha yüksek iyonize radyasyona maruz bırakması nedeniyle gebelikte kullanımı, klinik gereklilik ve sağlayacağı tanısal yarar dikkate alınarak gerekçelendirilmelidir. Önemli bir husus olarak, maternal efektif doz ile fetal absorbe doz, birbirinden farklı dozimetrik parametrelerdir ve birbirlerinin yerine yorumlanmamalıdır. B Bu bağlamda, maternal efektif doz ile fetal absorbe dozun birbirinden farklı dozimetrik parametreler olduğu ve birbirlerinin yerine kullanılmaması gerektiği önemle vurgulanmalıdır. Maternal efektif doz, radyasyon maruziyetinin anne üzerindeki potansiyel biyolojik etkisini tahmin etmek amacıyla kullanılan bir doz ölçütü iken, fetal absorbe doz fetüs tarafından absorbe edilen radyasyon enerjisini ifade eder. Toraks BT'de maternal efektif doz akciğer grafisine kıyasla daha yüksek olabilir de maternal toraks BT'sinden kaynaklanan fetal absorbe doz genellikle oldukça düşüktür, çünkü fetüs primer görüntüleme alanının dışında yer alır ve esas olarak saçılan radyasyona maruz kalır. Günümüzün düşük doz toraks BT protokolleriyle tahmini fetal absorbe dozlar genellikle çok düşüktür ve fetal büyüme kısıtlılığı, konjenital malformasyonlar veya nörokognitif bozukluklar gibi fetal etkilerle ilişkili eşik değerlerin oldukça altında kalır (19,20).

Gebelikte şüpheli pulmoner TB'nin değerlendirilmesinde toraks BT, klinik gereklilik doğrultusunda ve uygun doz optimizasyonu sağlanarak kullanılmalıdır. Çoğu durumda kontrastsız BT yeterli tanısal bilgi sağlayabilir; nodüller, kavitasyon, "tomurculanan ağaç" (tree-in-bud) paterni ve miliyer yayılım gibi pulmoner TB ile ilişkili bulgular kontrast madde kullanılmadan da değerlendirilebilir. İyotlu kontrast maddeler plasentayı geçebilmekte ve fetal tiroid fonksiyonu üzerinde geçici etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle intravenöz iyotlu kontrast kullanımı, kontrastlı incelemenin sağlayacağı ek bilginin maternal yönetim veya ayırıcı tanı açısından gerekli olduğu seçilmiş durumlarla sınırlandırılmalıdır.

Dolayısıyla, toraks BT gebelikte şüpheli tüberküloz için rutin bir tanı testi olarak görülmemeli, aksine

radyasyon maruziyetiyle ilişkili potansiyel risklerden beklenen tanısal faydanın daha ağır bastığı seçilmiş vakalarda tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olmalıdır. TB şüphesi olan gebe kadınlarda toraks BT endikasyonu bireyselleştirilmeli; radyasyon maruziyeti, kontrast madde gereksinimi ve beklenen tanısal yarar birlikte değerlendirilerek multidisipliner bir risk-yarar yaklaşımı benimsenmelidir (19,20). Tablo 2'de gebelikte toraks BT kullanımının başlıca endikasyonları ve bu endikasyonların gerekçeleri özetlenmiştir.

Toraks BT seçilmiş klinik durumlarda yararlı olmakla birlikte, gebelikte şüpheli tüberkülozun değerlendirilmesinde akciğer grafisi temel ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Erişilebilirliği, güvenlik profili ve tanısal katkısı, akciğer grafisini başlangıç değerlendirmesinde uygun bir yöntem haline getirmektedir. Bu doğrultuda, semptom temelli tarama ile akciğer grafisinin birlikte kullanılması, gebelerde TB olgularının erken saptanmasında en etkili stratejiyi temsil eder. Tanısal sürecin çok yönlü değerlendirme gerektirmesi nedeniyle, kadın hastalıkları ve doğum, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir. Tüm bu stratejilere rağmen hem klinik hem de sistemsel güçlükler nedeniyle gebelikte TB tanısında gecikmeler görülebilmektedir. Tablo 3'te gebelikte TB tanısında kullanılan tanı yöntemleri; örnek türleri, klinik endikasyonları, tanısal performansları, gebeliğe özgü kısıtlılıkları ve başlıca avantajları ile birlikte sunulmuştur.

IX. GEBELİKTE VE EMZİREN KADINDA TB TEDAVİ

1. Gebelikte Duyarlı Tüberkülozda Tedavi

Gebelikte aktif tüberküloz tedavisinin geciktirilmemesi başlatılması hayati önem taşımaktadır (21). Tedavi edilmemiş TB'nin anne ve fetüs açısından oluşturduğu riskler, önerilen antitüberküloz tedavinin olası risklerinden daha ağır basmaktadır. Bu nedenle gebelik, aktif TB tedavisinin ertelenmesi için bir neden olarak kabul edilmemelidir. Tedavi sırasında anne ve fetüsün klinik olarak yakından izlenmesi ve ilaçların olası advers etkileri açısından uygun takip yapılması önemlidir. Gebelikte TB tedavisinde tedaviye uyum ayrıca önem taşımaktadır. Bulantı ve kusma gibi gebeliğe bağlı yakınlıklar, ilaçların düzenli kullanımını güçleştirebilir; TB ilaçlarını kesmeye eğilim yaratabilir, bunun yanı sıra tedavi süresinin uzunluğu ve ilaçların olası yan etkileri tedavinin akamasına neden olabilir. Bu nedenle sağlık görevlile-

Tablo 2. Gebelikte Toraks BT endikasyonları (19 ve 20 no'lu kaynaklardan derlenmiştir).

Klinik endikasyon	Klinik Gerekçe ve Detaylar
Normal veya belirsiz akciğer grafisine rağmen süregelen klinik şüph	Özellikle HIV pozitif veya diğer immümsuprese gebelerde, geleneksel akciğer grafisi normal veya yetersiz olduğu, ancak TB şüphesinin devam ettiği durumlarda, pulmoner tutulumun atlanmaması adına BT değerlendirmesi istenir.
Şüpheli milier TB	Akciğer grafisinde milier (yaygın mikronodüler) patern düşünüldüğünde, BT mikronodüler tutulumun dağılımının ve eşlik eden bulguların daha ayrıntılı değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.
Şiddetli klinik kötüleşme veya solunum sıkıntısı	Hızlı klinik kötüleşme veya solunum sıkıntısı gelişen hastalarda, pulmoner parankim tutulumu ve olası komplikasyonların acilen değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir.
Mediastinal veya parankimal tutulum şüphesi	Mediastinal lenfadenopati, kavitasyon, hava bronkogramları ve trakeobronşiyal ağaç tutulumunun (örneğin "tomurcuklanmış ağaç" - <i>tree-in-bud</i> görünümü) anatomik olarak detaylıca incelenmesi gerektiğinde uygulanır.
Ayırıcı tanı gereksinimi	Klinik tablonun diğer göğüs hastalıkları (atipik pnömoniler, pulmoner emboli vb.) ile karıştığı durumlarda, tanıyı netleştirmek için tamamlayıcı bir yöntem olarak tercih edilir.
Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	Akciğer grafisinin tanısız açıdan yetersiz kaldığı ve tedaviye mikrobiyolojik veya klinik uyumun izlenmesi gereken seçilmiş, komplike olgularda parankimal iyileşmeyi doğrulamak için istenir.

ri ile gebe hasta arasında güvene dayalı bir iletişim kurulmalı, tedavinin anne ve fetus açısından önemi ayrıntılı biçimde açıklanmalı ve tedaviye uyumu destekleyici yaklaşımlar uygulanmalıdır. Gerekğinde tedaviye uyumun sağlanmasında en önemli yöntem olan doğrudan gözetimli tedavi (DGT) kullanılmalı ve DGT aile üyeleri ile değil sağlık görevlileri ile yapılmalıdır (22).

Toplam 106 sağlık merkezinde yürütülen çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında, akciğer tüberkülozu tanısı alan doğurganlık çağındaki 1.334 kadın hasta arasında 36 gebe değerlendirilmiştir. Ülkemizdeki epidemiyolojik profile benzer şekilde, bu kohortta da HIV ko-enfeksiyonu ve ilaç direnci oranları oldukça düşük olup, gebelerin büyük çoğunluğu HIV-negatiftir. Tedavi sonuçları incelendiğinde; değerlendirilebilen gebelerin 28'inde (%96,6) başarılı tedavi sonucu elde edilmiş, yalnızca bir hastada (%3,4) tedavi başarısızlığı gözlenmiş; hiçbir olguda ölüm ya da izlem kaybı bildirilmemiştir. Gebe olmayan kadınlarda ulaşılan %97,3'lük tedavi başarısı ile karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,56$). Bu veriler; HIV birlikteliğinin düşük olduğu popülasyonlarda, çoğunlukla ilaca duyarlı tüberküloz basili ile enfekte olan ve uygun standart tedavi rejimleri uygulanan gebelerde maternal tedavi başarısının, gebe olmayan popülasyonla benzer ve oldukça yüksek düzeyde seyrettiğini ortaya koymaktadır (23).

İlaç duyarlı TB tedavisinde kullanılan temel birinci seçenek antitüberküloz ilaçlar olan izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid gebelikte kullanılabilir. Bununla birlikte, pirazinamidin gebelikte kullanımı konusunda bazı ülkelerin kılavuzları arasında farklılıklar bulunmakta ve tedavi kararı hastanın klinik özellikleri ile risk-yarar değerlendirmesine göre bireyselleştirilebilmektedir. Streptomisin ise fetüste ototoksikite riski nedeniyle gebelikte kontrendikedir ve kullanılmamalıdır. Benzer şekilde amikasin ve kapreomisin gibi aminoglikozidlerin de gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (21-25).

İzoniazid (H): Plasentayı kolayca geçer ancak teratojenite ile ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte, gebelik sırasında hepatotoksikite (karaciğer zehirlenmesi) riski artar ve bu durum karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesini gerektirir. Annede periferik nöropatiyi ve yenidoğanda olası nörolojik komplikasyonları önlemek için eş zamanlı olarak piridoksin (B6 vitamini) takviyesi zorunludur.

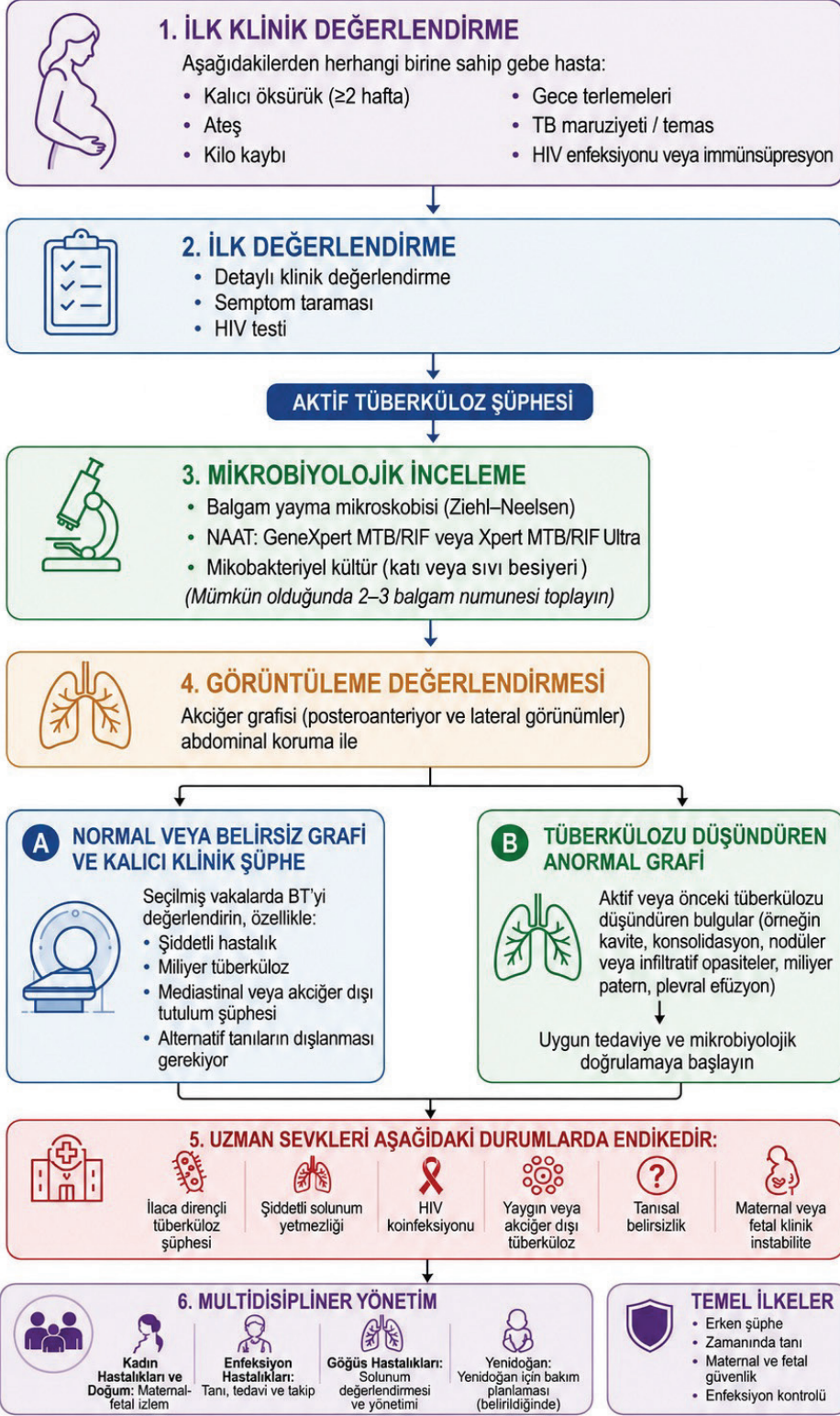
Rifampisin (R): Gebelik boyunca güvenli kabul edilir; ancak doğuma yakın kullanımı K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerini etkileyebilir. Bu gibi durumlarda hem anneye hem de yenidoğana profilaktik K vitamini uygulanması önerilir.

Pirazinamid (Z): DSÖ, Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları ile Mücadele Birliği ve çoğu uluslararası rehber tarafından gebelikte güvenli olarak kabul edilmekte ve dünya çapında standart tedavi re-

Tablo 3. Gebelikte tüberküloz tanısında kullanılan tanı yöntemleri.

Tanı metodu	Örnek Türü	Pratik Endikasyon	Tanısal Performans	Gebeliğe Özgü Sınırlamalar	Temel Avantajlar
Semptom taraması	Klinik değerlendirme	Özellikle TB yükünün yüksek olduğu bölgelerde veya yüksek riskli hastalarda (HIV, yakın temas, immünsüpresyon) her antenatal kontrolde başlangıç taraması	Tarama açısından yüksek duyarlılık; düşük özgüllük	Halsizlik, dispne, gece terlemesi ve hafif anemi gibi bulgular gebeliğin fizyolojik değişiklikleriyle örtüşebilir.	Basit, düşük maliyetli ve yaygın olarak uygulanabilir.
TST (Tüberkülin deri testi)	İntradermal PPD reaksiyonu	Özellikle temashlarda veya yüksek riskli popülasyonlarda tüberküloz enfeksiyonunun saptanması	Duyarlılık: ~%70-80; özgüllük BCG aşısı ve çevresel mikobakteri maruziyetine göre değişken	Enfeksiyon ile aktif hastalığı ayırt edemez; immünsüpresyon veya ileri hastalıkta yalancı negatif sonuç görülebilir.	Gebelikte güvenlidir; yaygın olarak erişilebilir.
IGRA'lar	Periferik kan	Özellikle BCG ile aşılanmış popülasyonlarda tüberküloz enfeksiyonunun saptanması	Özgüllük genellikle > %95; duyarlılık ~%75-85	Gebeliğe bağlı immünolojik değişiklikler interferon-gama yanıtını azaltabilir; erişilebilirliği sınırlı ve maliyeti yüksektir.	TST'ye göre daha yüksek özgüllük; önceki BCG aşısından etkilenmez.
Yayma mikroskopisi	Balgam	Pulmoner tüberküloz şüphesinde başlangıç mikrobiyolojik değerlendirmesi	Duyarlılık: ~%40-60; endemik bölgelerde özgüllük yüksek	Paucibasiller hastalıkta ve HIV koenfeksiyonunda duyarlılığı azalır.	Hızlı, düşük maliyetli ve yaygın olarak erişilebilir.
GeneXpert MTB/RIF	Balgam veya diğer klinik örnekler	Tüberküloz şüphesinde ve rifampisin direncinin saptanmasında ilk basamak moleküler tanı testi	Duyarlılık > %80; özgüllük ~%98-99	Paucibasiller hastalıkta negatif sonuç verilebilir.	Hızlı tanı sağlar ve eş zamanlı olarak rifampisin direncini saptar.
F-LAM testi	İdrar	İleri derecede immünsüpresyonu bulunan HIV pozitif gebelerde hızlı tanıya yardımcı test	Tanısal verim özellikle CD4 düzeyi düşük hastalarda en yüksektir.	İmmünkompetan hastalarda kullanım değeri sınırlıdır.	Hızlı, hasta başı uygulanabilir; ağır HIV ilişkili hastalıkta yararlıdır.
Akciğer grafisi	Toraks görüntüleme	Pulmoner tüberküloz şüphesinde başlangıç görüntüleme yöntemi	Orta düzeyde duyarlılık; erken veya ileri hastalıkta duyarlılık daha düşüktür.	Özellikle HIV koenfeksiyonunda görüntüleme bulguları atipik veya normal olabilir; radyasyon maruziyetine ilişkin endişeler tetkikin gecikmesine neden olabilir.	Abdominal koruma ile gebelikte güvenli uygulanabilir; yaygın olarak erişilebilir.
Toraks BT	Toraks görüntüleme	Seçilmiş olgularda: miyiler TB şüphesi, akciğer grafisinin sonuçsuz kalması, ciddi klinik kötüleşme, immünsüpresyon veya komplike torasik tutulum	Hafif, erken, atipik veya dissemine hastalığın saptanmasında akciğer grafisine göre daha yüksek duyarlılık.	Maternal radyasyon maruziyeti daha yüksektir; bireyselleştirilmiş risk-yarar değerlendirmesi gerekir.	Üstün anatomik değerlendirme sağlar ve erken parankimal anormallerin saptanmasında daha duyarlıdır.
Plasentanın histopatolojik değerlendirmesi	Plasenta dokusu	Konjenital veya plasental tüberküloz şüphesi	Duyarlılık değişkendir; mikrobiyolojik incelemelerle birlikte tanıyı destekleyebilir.	Paucibasiller hastalık basillerin saptanmasını güçleştirebilir.	Granülomatöz inflamasyon, nekroz ve plasental tutulumu gösterebilir.

Şekil 2. Gebelikte tüberküloz şüphesinde tanısal yaklaşım.



Kısaltmalar: TB, tüberküloz; HIV, insan immünyetmezlik virüsü; NAAT, nükleik asit amplifikasyon testi; GeneXpert MTB/RIF, *Mycobacterium tuberculosis* ve rifampisin direncinin saptanması için otomatik nükleik asit amplifikasyon testi; BT, bilgisayarlı tomografi. (kaynak 2'den alıntıdır).

jimlerine rutin olarak dahil edilmektedir. CDC, sınırlı güvenlik verileri nedeniyle pirazinamidi geçmişte dışlamış olsa da biriken kanıtlar artık gebelikte kullanımını desteklemektedir.

Etambutol (E): Güvenli kabul edilir ve teratojenite kanıtı olmaksızın ilk basamak rejimlere dahil edilir; ancak rutin bakımın bir parçası olarak görme fonksiyonu takibi önerilir (21,25).

Duyarlı basille enfekte gebe kadında TB tedavisi prensipleri şu şekilde sıralanabilir: Bütün birinci sıra oral antitüberküloz ilaçlar gebelikte güvenle verilebilir. Yalnızca Streptomisin (S), fetüste ototoksisiteye (işitme ve denge kaybı) yol açabileceği için gebelikte kullanımı kesin olarak kontrendikedir. İzoniazid (H) kullanan tüm gebelerde, ilaca bağlı gelişebilecek periferik nöropatinin önlenmesi amacıyla tedavi süresince günlük 10 mg oral piridoksin kullanımı önerilir. Rifampisin (R), K vitamini metabolizmasını hızlandırarak kanama bozukluklarına yol açabilir. Gebeliği sırasında Rifampisin alan annelerde ve yenidoğanda bazı önlemler alınmalıdır. Anneye beklenen doğum tarihinden 15 gün önce oral yoldan 10 mg/gün K vitamini başlanmalıdır. Annenin K vitamini alması sağlansa dahi, yenidoğanın hemorajik hastalığını önlemek amacıyla bebek doğar doğmaz profilaktik tek doz 1 mg K vitamini intramüsküler (IM) olarak uygulanmalıdır. Ülkemizde H ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle HRZE içeren rejimle altı aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılamazsa HRE ile dokuz ay tedavi verilir. Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi; iki ay HRZE/dört ay HR, piridoksin 10 mg/gün şeklindedir (26).

Ülkemizde tanı ve tedavi rehberinde önerilmemekle birlikte DSÖ ve CDC, ilaca duyarlı TB'de gebe olmayan bireyler için artık standart altı aylık rejim yerine dört aylık rifapentin-moksifloksasin içeren ilaç rejimini önermektedir; ancak bu rejim, çalışmalara gebelerin dahil edilmemesi nedeniyle gebelikte önerilmemektedir. İlaça duyarlı pulmoner tüberküloz tedavisinde kısa süreli tedavi araştırması ile ilgili yapılan çalışmadaki dört aylık rifapentin-moksifloksasin kolunda, ilk sekiz hafta rifapentin-izoniyazid-pirazinamid-moksifloksasin, sonraki dokuz hafta rifapentin-izoniyazid-moksifloksasin uygulanmıştır (2RPT-H-Z-M/2RPT-H-M). Dört aylık rifapentin kolunda ise ilk sekiz hafta rifapentin-izoniyazid-pirazinamid-etambutol, sonraki dokuz hafta rifapentin-izoniyazid verilmiştir (2RPT-H-Z-E/2RPT-H). Standart altı aylık rejimle karşılaştıran S31/A5349 faz 3 çalışması sırasında gebe kalan kadınların gebelik sonuçlarını ret-

rospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya alınan 740 kadından 97'sinde toplam 102 gebelik gelişmiş; bunların 30'u gebelik sırasında çalışma ilaçlarına maruz kalmıştır. İlaça maruz kalan gebeliklerde gerçekleşen 21 canlı doğumun yalnızca birinde-rifapentin kolunda-konjenital anomali bildirilmiş, rifapentin-moksifloksasin kolunda konjenital anomali saptanmamıştır. Sonuç olarak gebelik sırasında kısa süreli rifapentin-moksifloksasin maruziyetinin standart rejime kıyasla fetal kayıp veya konjenital anomali riskinde artışla ilişkili olmadığı görülmüştür; ancak gebe katılımcı sayısının azlığı, ilaç maruziyetinin gebelik saptanınca sonlandırılması ve bireysel ilaç etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilememesi nedeniyle bulgular dikkatle yorumlanmalıdır (26,27).

Gebelikte TB enfeksiyonu (latent tüberküloz) tedavisi, olguların çoğunda genellikle doğum sonrası iki ila üç aya kadar ertelenir. Ancak hastalığın aktif tüberküloza ilerleme riski yüksek olan gebe kadınlarda (örneğin HIV koenfeksiyonu varlığı veya yakın zamanda tüberküloz hastasıyla temas öyküsü bulunması durumunda), tedaviye gebelik sırasında uygun izlem ile başlanmalıdır.

Gebelikte aktif tüberküloz hastalığının tedavisi ile tüberküloz koruyucu tedavisinin birbirine karıştırılması ve net bir şekilde ayırt edilmesi çok önemlidir. Bu iki yaklaşım amaçları, endikasyonları ve terapötik rejimleri bakımından önemli ölçüde farklılık gösterir. Aktif tüberküloz tedavisi gebelikte geciktirilmeden uygulanması zorunlu olan bir tedavidir. Temel amaçları; annenin iyileşmesini sağlamak, toplum ve bebek için bulaştırıcılığı sonlandırmak; tedavi edilmeyen aktif hastalığın yol açabileceği ciddi maternal, fetal ve neonatal komplikasyon risklerini azaltmaktır. Buna karşılık, tüberküloz önleyici tedavisi henüz aktif hastalık geliştirmemiş ancak aktif hastalığa ilerleme riski yüksek olan (özellikle HIV ile yaşayanlar, yeni temaslılar veya belirgin bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler) tüberküloz enfeksiyonu olan gebe kadınlar için tasarlanmıştır. Önleyici tedavi aktif hastalığı tedavi etmez ve yalnızca uygun klinik ve tanısal değerlendirme ile aktif tüberküloz dışlandıktan sonra başlatılmalıdır (28).

2. Gebelikte Çok İlaça Dirençli TB (ÇİD-TB) Tedavisi

Çok ilaca dirençli (ÇİD-TB) izoniazid ve rifampisine birlikte dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin neden olduğu tüberkülozdur. Rifampisin direnci yanında en az bir florokinolona ve en az bedakuilin ve/veya linezolid direnci varsa yaygın ilaç direnci olarak tanımlanmaktadır (26,29).

Gebelik sırasında ÇİD-TB tedavisi zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir ve kadın hastalıkları ve doğum, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları uzmanlarını ve mümkün olduğunda uzmanlaşmış ÇİD-TB referans merkezlerini içeren bireyselleştirilmiş, multidisipliner bir yönetim gerektirir. Önemli bir husus olarak, tedavi edilmeyen ÇİD-TB; anne morbidite ve mortalitesinde belirgin artış, olumsuz perinatal sonuçlar, fetal kayıp, prematüre doğum ve neonatal tüberküloz ile ilişkili olduğundan, tedavinin başlatılması geciktirilmemelidir. ÇİD-TB'li 275 gebe kadını içeren sistematik bir inceleme ve meta-analizden elde edilen kanıtlar; %72,2'lik bir tedavi başarı oranı ve vakaların %72,3'ünde olumlu gebelik sonuçları göstermiş, bu da dikkatli bir izlemle gebelik sırasında tedavinin uygulanabilirliğini desteklemiştir (14).

Güncel DSÖ önerileri, tamamen oral ÇİD-TB rejimlerine öncelik vermekte ve mümkün olduğunda florokinolonlar, bedaquiline ve linezolid dahil olmak üzere Grup A ajanlarının kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, gebe kadınlar ÇİD-TB rejimlerini içeren çoğu randomize klinik çalışmadan dışlandıkları için, bu ajanların gebelikteki güvenliğine ilişkin kanıtlar büyük ölçüde gözlemsel kohortlara, farmakovijilans verilerine ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır. Florokinolonlar; özellikle levofloksasin ve moksifloksasin, klinik olarak endike olduğunda gebelik sırasında kullanılabilir. Fetal kıkırdak toksisitesine ilişkin erken dönem endişeler hayvan çalışmalarından kaynaklanmış olsa da mevcut insan gözlem verileri büyük konjenital malformasyonlarda veya şiddetli olumsuz fetal sonuçlarda tutarlı bir risk artışı göstermemiştir. Sonuç olarak DSÖ rehberliği, beklenen maternal faydanın teorik fetal risklerden daha ağır bastığı durumlarda gebelikte kullanımına izin vermektedir. Bedaquiline içeren rejimler artık modern ÇİD-TB tedavi stratejilerinin merkezi bir bileşenini temsil etmektedir ve şiddetli veya yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş gebe hastalarda düşünülebilir. Ortaya çıkan gözlemsel kanıtlar, gebelik sırasında bedaquiline maruziyetinin önemli güvenlik sinyalleriyle veya gebelik sonuçlarında net bir artışla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, TB-PRACTECAL çalışmasından elde edilen son veriler ve takip eden DSÖ güncellemeleri, gebeliğe özgü kanıtlar sınırlı kalsa da ÇİD-TB yönetiminde tamamen oral bedaquiline içeren rejimlerin artan rolünü pekiştirmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak gerekli olduğunda DSÖ, özellikle QT aralığı uzaması açısından uygun maternal izlemle birlikte gebelikte bedaquiline içeren rejimlerin bireyselleştirilmiş kul-

lanımını desteklemektedir (30). Buna karşılık, pretomanid gebelikte aşırı dikkatle kullanılmalıdır. DSÖ önerileri, BPAL ve BPALM bazı rejimleri değerlendiren temel çalışmalardan gebe kadınların dışlanması nedeniyle yeterli gebelik güvenliği verisinin bulunmadığını kabul etmektedir. Bu nedenle, pretomanid içeren rejimler, çok bireyselleştirilmiş uzman kararları dışında gebelik sırasında rutin olarak önerilmez. Delamanid, benzer şekilde, gebelikte delamanid maruziyetine ilişkin veriler sınırlı kalmaktadır. Münferit gözlemsel raporlar ve farmakovijilans verileri majör teratojenik sinyaller tanımlamamış olsa da mevcut kanıtlar gebelikte rutin kullanımı belirlemek için yetersizdir ve ÇİD-TB rejimlerine dahil edilmeden önce bireysel uzman değerlendirmesi gereklidir (31).

Güney Afrika'da yürütülen bir gözlemsel kohort çalışmasında, 2013-2017 yılları arasında (ÇİD/RD-TB) tedavisi başlanan 108 gebe ile 109 bebeğin sonuçları değerlendirilmiştir. Gebelerin %81'i HIV ile yaşamakta olup, bunların %67'sinde başarılı TB tedavi sonucu elde edilmiş; 109 bebeğin 99'u (%91) canlı doğmuş, ancak gebeliklerin %48'i düşük, ölü doğum, neonatal ölüm, erken doğum veya düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz bir sonuçla seyretmiştir. Gebelerin 58'i (%54) bedakuilin kullanmış ve 49 bebek (%45) intrauterin dönemde bedakuiline maruz kalmıştır; düşük doğum ağırlığı, bedakuiline maruz kalan bebeklerde maruz kalmayanlara göre daha sık görülmüştür (%45'e karşı %26; $p=0,034$). Çok değişkenli analizde, genellikle birlikte kullanılan bedakuilin ve levofloksasinin her biri düşük doğum ağırlığı riskindeki artışla bağımsız olarak ilişkili bulunmakla birlikte, gözlemsel çalışma tasarımı nedeniyle nedensellik kesin olarak gösterilememiştir. On ikinci ayda değerlendirilen 86 çocuğun %84'ünde olumlu sonuç saptanmış; normal büyüme ve gelişme oranı bedakuiline maruz kalanlarda %88, kalmayanlarda %82 olmuştur. Sonuç olarak gebelerde ÇİD/RD-TB tedavi başarısı gebe olmayan hastalarla benzer bulunmuş; bedakuilin maruziyeti düşük doğum ağırlığıyla ilişkili görünse de maruz kalan bebeklerin büyük çoğunluğunun bir yaşında normal büyüme ve gelişme gösterdiği bildirilmiştir (32).

Güney Afrika'da 2018-2024 yılları arasında çok ilaca dirençli veya rifampisine dirençli tüberküloz (ÇİD/RD-TB) tedavisi gören 70 gebe kadını (çoğunluğu HIV pozitif) inceleyen bu prospektif çalışma, yeni oral ilaçların maternal, gebelik ve bebek sonuçlarını değerlendirmektedir. Tedavi sonucunda kadınların %62,9'unda başarılı (olumlu) tüberküloz kür

veya tedavi tamamlama oranları elde edilmiş, ancak %28,6'lık yüksek bir takip dışı kalma oranı gözlenmiştir. Canlı doğan 67 bebeğin (%95,7) değerlendirildiği gebelik sonuçlarında %67,1 oranında olumlu gebelik sonucu (zamanında ve normal kilolu doğum) saptanmış olup; birinci veya ikinci trimesterde tedaviye başlayan kadınlarda üçüncü trimesterde başlayanlara kıyasla olumlu gebelik sonucu olasılığının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Onikinci ayda takip edilebilen 43 bebeğin %62,8'inde olumlu gelişimsel/klinik sonuçlar bildirilmekle birlikte, bebeklerin %23,3'ünde yaşamlarının ilk yılında aktif tüberküloz geliştiği tespit edilmiş; bu sonuç annedeki suboptimal tedavi uyumuna ve yakın temasa bağlı perinatal bulaşmaya atfedilmiştir. Bu durum, bebek koruyucu tedavisinin ve annelere yönelik tedavi uyum danışmanlığının hayati önemini ortaya koymuştur (31).

Genel yönetim: ÇİD-TB'li gebe hastalarda tedavi seçimi; kapsamlı ilaç duyarlılık testi, hastalık şiddeti, önceki tedavi maruziyeti, maternal klinik durum ve fetal hususlar göz önüne alınarak planlanmalıdır. Rejim seçimi, yetersiz tedavi edilen ÇİD-TB'nin hem anne hem de fetus için, uygun şekilde seçilmiş ikinci basamak ilaçların potansiyel toksisitesinden çok daha büyük tehlikeler oluşturduğu gerçeğini kabul ederek, maternal terapötik fayda ile potansiyel fetal riskler arasında dikkatli bir dengeleme gerektirir. Tedavi süresi 18 ila 24 ay arasında değişmektedir; bu da ÇİD-TB'nin karmaşıklığını ve sürdürülebilir mikrobiyolojik kontrol ihtiyacını yansıtır.

ÇİD-TB'li gebe kadında TB tedavisi prensipleri şu şekilde sıralanabilir: ÇİD tanısı alan gebe kadınlarda tedavi yönetimi hastalığın ciddiyeti ve gebelik haftası göz önüne alınarak tedavinin risk ve faydaları açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Primer hedef doğum öncesi ve sonrasında annenin ve bebeğin sağlığını korumak için kültür negatifleşmesinin sağlanmasıdır. Hasta minimal hastalıklı ve klinik olarak stabil durumdaysa tedavi geciktirilebilir ve ikinci trimesterde gebelikte güvenli olduğu bilinen üç veya dört ilaçla tedaviye başlanır. Hastalık tablo olarak ciddi ve ilerleyici ise anneye tedavinin olası risk ve faydaları ayrıntılı şekilde anlatılarak zaman kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır. Enjektabl aminoglikozidlerin (amikasin, streptomisin, kanamisin) ototoksisite ve nefrotoksisite riskleri nedeniyle gebelikte kullanımı kontrendikedir. Etionamid ve protionamid de olası teratojenite endişeleri, şiddetli gastrointestinal intolerans ve gebelikle ilişkili bulantı ve kusmayı şiddetlendirme potansiyeli nedeniyle

genellikle tercih edilmez. Pretomanid ile ilgili yeterli çalışma olmadığı için gebelikte kullanımı önerilmez. Florokinolonlar insan gebeliklerindeki sınırlı verilere rağmen, hastalığın kontrolü açısından ÇİD-TB tedavisinin temel bileşenini oluşturur. Bedaquilin ve Deleamanid gebelerde uygun vakarda kullanılabilir. Gebelik nedeniyle teratojenik risklerinden dolayı verilemeyen veya ertelenen bazı ikinci sıra antitüberküloz ilaçlar, postpartum dönemde mevcut tedavi rejimine ilave edilebilir (26,34,35).

Tablo 4'te ilaca duyarlı tüberküloz için standart birinci basamak tedavi rejiminde yer alan ilaçlar ile çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarında kullanılan ikinci basamak ajanların gebelik dönemindeki endikasyonları, güvenlik hususları özetlenmiştir.

Gebelikte pek çok nedenle tedavi başarısı düşmekte morbidite ve mortalite artmaktadır. Brezilya'da 2016-2022 yılları arasında yeni tanı alarak birinci basamak tüberküloz tedavisi başlanan 11-49 yaşındaki 96.868 kadını kapsayan çalışmada, gebeliğin daha düşük tedavi başarısı (%76,6'ya karşı %83,4) ve daha yüksek tedavi terk oranıyla (%19,1'e karşı %12,2) ilişkili olduğu gösterilmiştir. (36). Gebe kadınların tedaviyi bırakma nedenleri arasında fetüse zarar verme korkusu, gebelikte artan ilaç yan etkileri (karaciğer toksisitesi gibi) ve doğum sonrası çocuk bakımı gibi önceliklerin değişmesini göstermektedir.

Gebeliğin hem takipten ayrılma hem de mortalite üzerindeki olumsuz etkisi özellikle 11-19 yaş grubunda belirginleşmiş ve adolesan gebelerde ölüm riski 2,35 kat artmıştır. Ayrıca, 40-49 yaşındaki gebelerde mortalite olasılığı, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara kıyasla 1,66 kat daha yüksek bulunmuştur. HIV koenfeksiyonu -özellikle antiretroviral tedavi alınmaması- yasa dışı madde kullanımı, evsizlik ve ağır tüberküloz tablosu olumsuz sonuçların başlıca belirleyicileri olarak tanımlanmıştır (36). Bu bulgular, başta adolesanlar ve ileri maternal yaştaki kadınlar olmak üzere, tüberkülozlu gebelere yönelik yaşa duyarlı, bütüncül ve sosyal destek bileşenlerini içeren izlem modellerinin gerekliliğine işaret etmektedir.

3. Emziren Kadında TB Tedavisi

Anne sütü, yenidoğan beslenmesinin en ekonomik ve en sağlıklı yoludur. En az iki iki hafta süreyle uygun antitüberküloz tedavi almış ve klinik olarak bulaştırıcı olmadığı değerlendirilen tüberküloz (TB) tanılı anneler bebeklerini emzirebilir (26, 34). Annenin TB durumundan bağımsız olarak bebeğini emzirmesinin uygun olduğunu savunan görüşler de bulunmaktadır (37).

Tablo 4. Tüberküloz ilaçları ve gebelikte kullanımı (tedavi bölümünün içindeki tüm kaynaklardan derlenmiştir).

İlaç	Klinik Kullanım	Gebelik Önerisi	Temel Hususlar/Önlemler
İsoniazid	Duyarlı TB	Önerilir.	Hepatotoksosite riski; periferik nöropatiyi önlemek için piridoksin (B6 vitamini) takviyesi zorunludur.
Rifampisin	Duyarlı TB	Önerilir.	Güçlü CYP450 enzim indükleyicisidir (ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir); doğuma yakın dönemde K vitamini takviyesi düşünülebilir.
Pirazinamid	Duyarlı TB	Önerilir.	Tarihsel olarak sınırlı gebelik verisi bulunmasına rağmen, günümüzde kabul edilebilir bulunmakta ve DSÖ tarafından önerilmektedir.
Etambutol	Duyarlı TB	Önerilir.	Nadir durumlarda optik toksisite riski; rutin oftalmolojik (göz) izlem nadiren gerekir.
Levofloksasin / Moksifloksasin	MDR-TB	Faydalar risklerden üstünse kullanılabilir.	İnsanlarda tutarlı bir teratojenite kanıtı yoktur; tarihsel kıkırdak toksisitesi endişeleri esas olarak hayvan çalışmalarına dayanmaktadır.
Bedaquiline	MDR-TB	<i>Seçilmiş vakalarda giderek daha sık kullanılır.</i>	Gebelikte veri birikimi sürmektedir; elektrokardiyografide (EKG) QT aralığı uzaması takibi önerilir.
Linezolid	MDR-TB	<i>Dikkatle kullanılmalıdır.</i>	Hematolojik toksisite (anemi, lökopeni vb.), nöropati ve gastrointestinal intolerans riski mevcuttur.
Delamanid	MDR-TB	<i>Yalnızca son derece bireyselleştirilmiş vakalarda</i>	Gebelikte yetersiz klinik güvenlik verisi mevcuttur.
Pretomanid	MDR-TB	<i>Genellikle kaçınılmalıdır.</i>	Gebe kadınlar temel klinik çalışmalardan (BPAL/BPALM) dışlanmıştır; yetersiz klinik güvenlik verisi bulunur.
Aminoglikozitler (Amikasin, Streptomisin, Kanamisin)	MDR-TB	Kontrendikedir (kaçınılmalıdır)	Fetal ototoksosite (kalıcı işitme kaybı) ve nefrotoksosite (böbrek hasarı) riski nedeniyle gebelikte kullanımı sakıncalıdır.
Etionamid / Protionamid	MDR-TB	<i>Genellikle kaçınılmalıdır.</i>	Olası teratojenite riski; şiddetli gastrointestinal intolerans ve gebelik bulantı/kusmalarını şiddetlendirme potansiyeli bulunur.

Antitüberküloz ilaçlar anne sütüne geçmektedir; ancak sütteki ilaç düzeyleri yenidoğanda toksik etki yaratmayacak kadar düşük olduğu gibi, bebeği tüberküloz hastalığından korumaya da yetmez. Anne sütüyle beslenen infantlarda serum ilaç düzeyleri; İsoniazid (INH) için normal terapötik seviyenin %20'sinden, diğer antitüberküloz ilaçlar için ise %11'inden daha azdır (24). Yine de yenidoğanda beklenmeyen yüksek plazma konsantrasyonlarının gelişebileceği riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu riski en aza indirmek için anne ilaçlarını bebeği emzirdikten ve bir sonraki besleme için yedek sütünü sağdıktan hemen sonra almalıdır (38).

Halen bulaştırıcı dönemde olan aktif TB hastası annelerin bebekleriyle doğrudan temas etmemesi gerekir: İlaç tedavisine başlanan veya başlanmayı bekleyen bulaştırıcı kadınlar, bu süreçte sütlerini göğüs pompasıyla sağarak bebeğin beslenmesini sağlayabilir. Annenin bulaştıracılığı tedavi ile ortadan kalktıktan sonra bebek doğrudan emzirilmeye başlanabilir (26).

Piridoksin eksikliği yenidoğanlarda nöbetlere yol açabileceğinden; İsoniazid alan annelere veya doğrudan INH tedavisi/profilaksisi verilen bebeklere mutlaka ilave piridoksin (B6 vitamini) desteği verilmelidir.

Yenidoğanda konjenital TB şüphesi bulunmuyorsa doğumdan hemen sonra bebeğe 10 mg/kg/gün dozunda İzoniazid (H) başlanmalı ve altı ay süreyle devam edilmelidir. Klinik ve radyolojik TB bulguları ve pozitif tüberkülin cilt testi (TCT) bebek için TB tedavisi başlanmasını gerektirir. TDT ve akciğer grafisi altıncı haftada, 12. haftada ve altıncı ayda tekrarlanmalıdır. Takip sırasında bu testlerden herhangi biri pozitif bulunursa veya klinik/radyolojik TB bulguları saptanırsa, profilaksi kesilerek çoklu ilaçla TB tedavisi başlanmalıdır. Altıncı ayın sonunda yapılan TDT negatif çıkarsa ve aktif hastalık gelişmemişse bebeğin BCG aşısı uygulanır (37).

4. TB ve Doğum Kontrolü

Rifampisin (R), karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonuna yol açarak hormonal kontraseptiflerin metabolizmasını hızlandırır ve bu ilaçların kontraseptif etkisini önemli ölçüde azaltır. Rifampisin tedavisi alan kadın hastalarda gebeliği önlemek amacıyla tedavi süresince oral kontraseptif kullanılacaksa, ilaç etkileşimi nedeniyle yüksek doz östrojen (50 µg/tablet) içeren kombine oral kontraseptifler veya alternatif olarak intramüsküler (İM) medroksiprogesteron uygulaması tercih edilebilir. Hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri (kondom, diyafram veya rahim içi araç- RİA) güvenle önerilebilir ve kombine edilebilir (26,37).

Gebelerde TB hastalığı ile ilgili kanıt boşlukları ve araştırılması gereken konular şu şekilde özetlenebilir. Gebelikte kullanılan ikinci basamak ilaçların (bedaquiline, linezolid, delamanid, pretomanid) farmakokinetiği, teratojenik potansiyeli ve uzun dönem infant sonuçlarına ilişkin veriler halen sınırlıdır. Gebe ve emziren kadınların klinik ilaç çalışmalarından sistematik olarak dışlanması, kanıt boşluğunun temel nedenlerinden biridir. Şubat 2024'te yayımlanan uluslararası bir uzlaş raporu, gebelerin TB araştırmalarına daha erken ve kapsayıcı biçimde dahil edilmesini güçlü biçimde desteklemiş ve bu görüş toplum temelli gruplar tarafından da onaylanmıştır (27). Güncel uluslararası öneriler, etik açıdan uygun tasarlanmış çalışmalara gebelerin dahil edilmesini ve gözlemsel farmakovijilans kohortlarının genişletilmesini savunmaktadır.

Gebelik durumunun TB bildirim sistemlerine rutin olarak eklenmesi hem hastalık yükünün doğru ölçülmesini hem de riskli grupların hedefe yönelik izlenmesini sağlayacaktır; bu, güncel küresel modelleme çalışmalarının en belirgin vurgularından biridir (4).

Güney Afrika'da dirençli TB gebelerden doğan bebeklerin bir yıllık takibinde %23,3'ünde yaşamlarının ilk yılında aktif tüberküloz geliştiği tespit edilmiş, bu da tüberkülozlu anneden doğan bebeklerin takibinin anne çocuk sağlığı birimleri ile yürütülmesi gerektiğini göstermektedir (33).

Türkiye'de antenatal bakım programları ile ulusal TB kontrol programının veri düzeyinde entegrasyonu, risk grubundaki gebelerde (göçmen, TB temaslı, HIV pozitif) hedefe yönelik tarama protokollerinin oluşturulması ve göğüs hastalıkları-kadın doğum-yenidoğan ekipleri arasında ortak klinik yol haritalarının geliştirilmesi ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

X. SONUÇ

Gebelikte tüberküloz hem maternal hem de neonatal sonuçlar üzerinde derin etkileri olan, kalıcı bir klinik ve halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Hastalığın yarattığı yük, tanısız gecikmeler, tedavi süreçlerindeki karmaşıklıklar ve sağlık hizmetlerine erişimdeki sistemsel eşitsizlikler nedeniyle daha da büyümektedir. Yakın ve dikkatli bir klinik takiple desteklenen erken teşhis ve zamanında tedavi, bu risklerin azaltılması için hayati öneme sahiptir.

Ancak gebelikte tüberkülozun etkili bir şekilde kontrol altına alınması yalnızca klinik ortamları sınırlı kalmayıp bu sınırların ötesine uzanmaktadır. Bu mücadele; surveians (gözetim), eğitim ve bakıma adil erişimi kapsayan, hastalığın hem biyolojik savunmasızlığını hem de sosyal belirleyicilerini ele alabilecek entegre halk sağlığı yanıtlarını zorunlu kılmaktadır.

Tanı, tedavi ve önleme alanlarındaki bilgi birikiminin artırılması, yalnızca gebe kadınlar ve çocukları için klinik sonuçları iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda tüberkülozun eliminasyonuna yönelik küresel hedefe ulaşmada da kritik bir adımı temsil edecektir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO, 2026. Available online: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis (accessed on 21 April 2026).
2. Longo C, Pontes KFM, Faico MMDM, et al. Tuberculosis in Pregnancy: An Updated Narrative Review. *Diagnostics*. 2026 May 22;16(11):1576.
3. World Health Organization. WHO, 2025. *Global Tuberculosis Report 2025*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2025.
4. Mafirakureva N, Cartledge A, Bradshaw I, et al. Global estimates of tuberculosis incidence during pregnancy and post-

- partum: a rapid review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 2026 Mar;14(3):e337-46.
5. Su Y, Kong X, Chen Z, Wang X, Lu S. Adverse pregnancy outcomes and complications of tuberculosis in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1550430. doi:10.3389/fcimb.2025.1550430.
 6. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res*. 2012 Dec;54(1-3):254-61
 7. Phoswa WN, Eche S, Khaliq OP. The Association of Tuberculosis Mono-infection and Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (TB-HIV) Co-infection in the Pathogenesis of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Dec;22(12):104.
 8. Snow, K. J., Bekker, A., Huang, G. K., and Graham, S. M. (2020). Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr. Respir. Rev.* 36, 27-32.
 9. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, et al. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):727-33.
 10. Nguyen Y, McNabb KC, Farley JE, Warren N. Examining family planning and adverse pregnancy outcomes for women with active tuberculosis disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2022 Mar;12(3):e054833.
 11. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis (Module 3: Diagnosis) World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2021.
 12. Crocker-Buque T, Lachenal N, Narasimooloo C, et al. Pregnancy Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis in TB-PRACTECAL. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Aug 16;79(2):569-70.
 13. World Health Organization. WHO. Evidence and Research Gaps Identified During Development of Policy Guidelines for Tuberculosis, Second Edition; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023.
 14. Alene KA, Murray MB, Van De Water BJ, et al. Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 10;5(6):e2216527.
 15. Mathad JS, Yadav S, Vaidyanathan A, et al. Tuberculosis Infection in Pregnant People: Current Practices and Research Priorities. *Pathogens*. 2022 Dec 6;11(12):1481.
 16. Horne DJ, Zifodya JS, Shapiro AE, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and adolescents. *Cochrane Central Editorial Service*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2025 Jul 29;2025(7).
 17. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Infectious Diseases Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Oct 21;2019(10).
 18. Mathur M. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis - A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients. *JCDR*. 2017.
 19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy Lactation. *Obstet. Gynecol*. 2017, 130, e210-e216.
 20. Wiles R, Hankinson B, Benbow E, Sharp A. Making decisions about radiological imaging in pregnancy. *BMJ*. 2022 Apr 25;377:e070486.
 21. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Clinical Care and Treatment During Pregnancy. For Health Care Providers April 17, 2025 Atlanta: <https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-care/pregnancy.html>
 23. Van De Water BJ, Brooks MB, Huang CC, et al. Tuberculosis clinical presentation and treatment outcomes in pregnancy: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec;20(1):686.
 24. Ormerod P. Respiratory diseases in pregnancy bullet 3: Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001 Jun 1;56(6):494-9.
 25. Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OUJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy - A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Apr;259:167-77.
 26. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026
 27. Kurbatova EV, Whitworth WC, Bryant KE, et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Tuberculosis Treatment in Phase 3 Clinical Trial, 2016-2020. *Emerg Infect Dis*. 2025 Dec;31(12):2233-42.
 28. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *ManganeMODULE 4lli R, editor. PLoS ONE*. 2016 May 5;11(5):e0154825.
 29. World Health Organization. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis. 27 January 2021.
 30. Crocker-Buque T, Lachenal N, Narasimooloo C, et al. Pregnancy Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis in TB-PRACTECAL. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Aug 16;79(2):569-70.
 31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
 32. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1158-1168.
 33. Loveday M, Hughes J, Mchunu N, et al. Maternal, Pregnancy, and Infant Outcomes in Women Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1158-1168.

- tant/Rifampicin-Resistant Tuberculosis With Novel and Repurposed Drugs in KwaZulu-Natal, South Africa. Clin Infect Dis. 2026;82(5):e1053-e1062.*
34. Monedero I, Cesari G. Management of drug-resistant tuberculosis in special situations. In: Caminero JA, ed. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. p.147-60.
 35. Varain F, Rich ML Treatment of multidrug resistant TB (MDR-TB). *Tuberculosis practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries* 2013p.101-13.
 36. Chiang SS, Campbell JR, Pelissari DM, et al. *The Impact of Pregnancy on Tuberculosis Treatment Outcomes: An Analysis of Brazilian National Surveillance Data 2016-2022. Clin Infect Dis. 2026;82(3):513-521.*
 37. Loto OM, Awowole I. *Tuberculosis in Pregnancy: A Review. Journal of Pregnancy. 2012;2012:1-7.*
 38. *Management, Control and Prevention of Tuberculosis. Guidelines for Health Care Providers (2002-2005). Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.*