

Αναπνευστικές λοιμώξεις και κύηση

Πίτσιου Γ.¹, Κιουμής Ι.²

¹Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. “Γ. Παπανικολάου”,

²Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. “Γ. Παπανικολάου”

Αλληλογραφία: Ιωάννης Π. Κιουμής, Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμωξιολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ Γ.Ν.Θ. “Γ. Παπανικολάου”, Εξοχή, ΤΚ 57010, Θεσσαλονίκη
Τηλ. +30 2313 307974, Fax +30 2310 358477, E-mail: ikioum@yahoo.gr

Περίληψη

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις κατά την κύηση δεν αποτελούν ιδιαίτερα οξυμένο πρόβλημα. Εντούτοις, ο χειρισμός τους απαιτεί προσοχή λόγω της ιδιαίτερης κατάστασης της πάσχουσας. Τα πιο σημαντικά προβλήματα προκαλούνται από την πνευμονία, τη γρίπη και τη φυματίωση. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ξεπερνά τις «παραδοσιακές» φοβίες όσον αφορά τον ακτινολογικό έλεγχο που πρέπει απαραίτητα να γίνεται κάτω από τις ενδεδειγμένες προϋποθέσεις ασφάλειας. Η θεραπευτική αγωγή οφείλει να λαμβάνει υπ' όψη όχι μόνο τους πιθανούς κινδύνους για την έγκυο και το κύημα αλλά και την τροποποιημένη φαρμακοκινητική των ειδικών φαρμάκων που είναι αποτέλεσμα των φυσιολογικών μεταβολών του γυναικείου οργανισμού κατά την κύηση. Ο αναγριπικός εμβολιασμός των εγκύων πρέπει να περάσει στη συνείδηση των γιατρών ως δράση προτεραιότητας για την προστασία τους, ιδιαίτερα σε περιόδους επιδημίας. Οι εξελίξεις στη φυματίωση (αύξηση αντοχής, πολυαντοχή) απαιτούν τη διατήρηση υψηλού βαθμού υποψίας για τη διάγνωση και συνεργασία με ειδικούς στον τομέα της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Λέξεις κλειδιά: κύηση, πνευμονία, γρίπη, φυματίωση

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλούν συχνά ανησυχία στους θεράποντες γιατρούς λόγω της άτυπης πολλές φορές κλινικής τους εικόνας, της βαρύτερης νόσησης καθώς και των δυσκολιών που ενδεχομένως ανακύπτουν κατά τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Στα παραπάνω προστίθεται και ο φόβος για τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις στο έμβρυο.

Η αντίληψη ότι η κύηση σχετίζεται με καταστολή του ανοσιακού συστήματος δημιούργησε ένα μύθο σύμφωνα με τον οποίο η κύηση είναι μια κατάσταση ανοσιακής αδυναμίας και κατά συνέπεια ευπρόσβλητη στα λοιμώδη νοσήματα. Ενώ μπορούμε να βρούμε αρκετές μελέτες που περιγράφουν παράγοντες που επιφέρουν ανοσοκαταστολή κατά την κύηση, τόσο τα ιατρικά όσο και τα εξελικτικά δεδομένα είναι εναντίον αυτής της άποψης. Κατά συνέπεια, είναι ορθό να αναφερόμαστε στην κύηση ως μια ιδιαίτερη ανοσιακή κατάσταση που είναι ειδικά προσαρμοσμένη αλλά όχι σε επίπεδο καταστολής¹.

Μεταβολές κατά την κύηση

Η αυξημένη ευαισθησία των εγκύων στις αναπνευστικές λοιμώξεις αποδίδεται σε αλλαγές τόσο στην ανοσιακή, όσο και στη φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος που συμβαίνουν στη διάρκεια της κύησης και

που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα της εγκύου να αντιμετωπίσει μία λοίμωξη². Κατ' αρχή, μία σειρά αλλαγών στη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος αυξάνουν σημαντικά το έργο της αναπνοής της εγκύου μητέρας. Ανατομικά, η μεγεθυμένη μήτρα προκαλεί άνοδο του διαφράγματος μέχρι και 4cm και διεύρυνση του θωρακικού κλωβού. Η αύξηση στην εγκάρσια διάμετρο του θώρακα μπορεί να προσεγγίσει τα 2cm ενώ έχουν αναφερθεί αυξήσεις της τάξης των 5-7cm στην περιμέτρο του θωρακικού κλωβού³. Οι παραπάνω μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας της εγκύου για κάθαρση των εκκρίσεων. Η ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, η αύξηση στην κατανάλωση οξυγόνου και η αύξηση του περιεχομένου ύδατος των πνευμόνων που συμβαίνουν στη διάρκεια της κύησης αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία του πνεύμονα στη βλαπτική επίδραση των λοιμώξεων⁴. Γυναικολογικοί χειρισμοί και αναισθησιολογικές παρεμβάσεις όπως η ενδοτραχειακή διασωλήνωση θέτουν περαιτέρω κινδύνους, όπως αυτός της πνευμονίας από εισρόφιση.

Μεταβολές στην κυτταρική ανοσία κατά την κύηση έχουν αναφερθεί εκτενώς και έχουν ως πρώτιστο στόχο την προστασία του εμβρύου από το ανοσιακό σύστημα της μη-

τέρας. Στις μεταβολές αυτές περιλαμβάνονται η μειωμένη απόκριση παραγωγής λεμφοκυττάρων, ειδικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, η ελάττωση της δραστηριότητας των φυσικών κυττάρων-φονέων (natural killer cells), αλλαγές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων με ελάττωση του αριθμού των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων (helper T-lymphocytes), η μείωση της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των λεμφοκυττάρων και τέλος η παραγωγή από την τροφοβλάστη ουσιών που εμποδίζουν την αναγνώριση από τη μητέρα των εμβρυικών αντιγόνων του μειζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας^{2,4}. Αντίθετα, η χυμική ανοσία διατηρείται φυσιολογική. Επιπλέον, οι επικρατούσες στη διάρκεια της κύησης ορμόνες – όπως η προγεστερόνη, η χοριακή γοναδοτροπίνη, η α-εμβρυική σφαιρίνη και η κορτιζόλη- δρουν κατασταλτικά στην κυτταρική ανοσία της μητέρας⁵.

Οι παραπάνω ανοσολογικές αλλαγές κατά την κύηση θεωρητικά μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία σε συγκεκριμένα ενδοκυττάρια παθογόνα όπως οι μύκητες, οι ιοί, τα ενδοκυττάρια βακτήρια και τα παράσιτα. Για παράδειγμα η κύηση αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για νόσηση από ελονοσία, τοξοπλάσμωση, λέπρα και λιστερίωση ενώ συγκεκριμένα λοιμώδη νοσήματα όπως η γρίπη, η ανεμοβλογιά και η ιλαρά παρουσιάζουν σοβαρότερη κλινική πορεία, υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών καθώς και αυξημένη θνητότητα στις έγκυες γυναίκες⁶.

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης του αναπνευστικού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το κάπνισμα. Οι καπνίστριες μητέρες είναι 3 φορές πιο πιθανό να νοσήσουν από γρίπη ή πνευμονία (OR 2.9, 95% CI 2.7, 3.2) και 15 φορές πιθανότερο να αναπτύξουν οξεία βρογχίτιδα (OR 15.2, 95% CI 12.8, 18.2)⁷. Άλλα υποκείμενα νοσήματα ή έξις που αυξάνουν την επίπτωση και τον κίνδυνο επιπλοκών από πνευμονία στην κύηση είναι η αναιμία, το βρογχικό άσθμα, η κυστική ίνωση, η χρήση παράνομων ουσιών, η HIV λοίμωξη, το ιστορικό πρόσφατης γρίπης και η ύπαρξη υποκείμενης ασθένειας ή θεραπείας που προκαλεί ανοσοκαταστολή⁸.

Ιδιαίτερα σημαντικές είναι και οι επιπτώσεις των αναπνευστικών λοιμώξεων της μητέρας στην έκβαση της κύησης. Μελέτη που περιέλαβε 3,455 νεογέννητα των οποίων οι μητέρες εμφάνισαν οξεία αναπνευστική λοίμωξη κατά την κύηση έδειξε ότι οι σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις (βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα και κυρίως πνευμονία) συνδέονται με υψηλό ποσοστό πρόωρου τοκετού (13%, OR with 95% CI 1.4, 1.1-1.8) ενώ ακόμα και οι ήπιες λοιμώξεις του αναπνευστικού (παραρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, τραχειίτιδα) σχετίζονται με πρόωρο τοκετό αλλά σε χαμηλότερο ποσοστό (5.5%, OR with 95% CI: 0.5, 0.4-0.7)⁹. Επίσης, έγκυες γυναίκες που αναπτύσσουν οξεία λοίμωξη ή πάσχουν από χρόνια λοίμωξη του αναπνευστικού (χρόνια βρογχίτιδα) εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο

αποκόλλησης του πλακούντα (RR 3.2 και 31.8 αντίστοιχα)¹⁰. Τέλος, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως και το άσθμα στη διάρκεια της κύησης έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των μιμένων ενώ η χρόνια βρογχίτιδα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο¹¹.

Πνευμονία

Η συχνότητα της πνευμονίας στις έγκυες εκτιμάται ότι διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη συχνότητα σε μη έγκυες γυναίκες και κυμαίνεται μεταξύ 0.78 και 2.7 ανά 1000 τοκετούς¹². Από στοιχεία των Ηνωμένων Πολιτειών, η πνευμονία αναγνωρίζεται ως η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενη έμμεσα με την κύηση και ως η συχνότερη αιτία θανάτου μη αποδιδόμενου σε μαιευτικά αίτια σε έγκυες γυναίκες¹². Η πνευμονία στην κύηση αυξάνει τον κίνδυνο των επιπλοκών που σχετίζονται με πνευμονία της κοινότητας για τη μητέρα όπως την ανάγκη για μηχανικό αερισμό στο 10-20%, βακτηριαιμία στο 16% και εμπύημα στο 8% των περιπτώσεων¹³. Η ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας από πνευμονία αποτελεί την τρίτη κατά σειρά ένδειξη διασωλήνωσης στην κύηση και αντιστοιχεί στο 12% των διασωληνωμένων μαιευτικών ασθενών¹⁴. Μετά την εισαγωγή της αντιμικροβιακής αγωγής, η θνητότητα από πνευμονία στην κύηση έχει μειωθεί σε ποσοστό μικρότερο του 4%, δε διαφέρει από αυτήν των μη εγκύων γυναικών αντίστοιχης ηλικίας και αφορά κυρίως μητέρες με υποκείμενο νόσημα του αναπνευστικού ή νόσο που αναπτύχθηκε στην εγκυμοσύνη και επιδεινώθηκε λόγω των φυσιολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στην κύηση^{4,13}.

Όσον αφορά το έμβρυο, μητέρες με πνευμονία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννήσουν πριν τη 34η εβδομάδα της κύησης με την πιθανότητα για πρόωρο τοκετό να φτάνει το 43% των περιπτώσεων¹⁵. Η παραγωγή προσταγλανδινών ή η φλεγμονώδης απόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη πιθανώς αποτελούν τους υπεύθυνους αιτιολογικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, η πιθανότητα γέννησης λιποβαρούς νεογέννητου από μητέρες με πνευμονία αυξάνει σημαντικά. Εντούτοις, δεν υπάρχει κανένα ισχυρό στοιχείο που να συνηγορεί για αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας στις μελέτες των τελευταίων δεκαετιών.

Παράγοντες κινδύνου

Τόσο η αναιμία (αιματοκρίτης μικρότερος του 30% στην εισαγωγή) όσο και το άσθμα στην εγκυμοσύνη έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου και σχετίζονται με πενταπλασιασμό σχεδόν της πιθανότητας για εμφάνιση πνευμονίας στην εγκυμοσύνη¹⁵. Άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η καπνισματική συνήθεια, η χορήγηση κορτικοειδών στη μητέρα για ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων σε πρόωρα νεογνά και τέλος η χρήση τοκολυτικών φαρμάκων για την πρόκληση

Πίνακας 1: Τα συχνότερα παθογόνα της πνευμονίας κατά την κύηση (με φθίνουσα σειρά συχνότητας)

Streptococcus pneumoniae (περιλαμβάνοντας και ανθεκτικά στελέχη)

Hemophilus influenzae

Άγνωστα αίτια

Αίτια άτυπων πνευμονιών: Legionella spp., Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae

Ιοί: Influenza A, ανεμοβλογιά

Staphylococcus aureus (περιλαμβάνοντας τους MRSA)

Pseudomonas aeruginosa (σε ασθενείς με κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες)

Παθογόνα που συμμετέχουν στην πνευμονία από εισρόφηση

Μύκητες

Pneumocystis jirovecii (σε ασθενείς με λοίμωξη HIV)

MRSA: methicillin resistant staphylococcus aureus

Τροποποιημένο από τη βιβλιογραφική παραπομπή 8.

του τοκετού⁴. Τα τελευταία αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας από πνευμονία, λόγω της πρόκλησης πνευμονικού οιδήματος¹⁶. Για τους παραπάνω λόγους, η χρήση των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες με πνευμονία. Αναφορικά με την ηλικία της κύησης, ο κίνδυνος για πνευμονία είναι χαμηλότερος το πρώτο τρίμηνο με ποσοστά μόνο 0-16% ενώ αυξάνει σημαντικά στο τρίτο τρίμηνο (μέση ηλικία κύησης 24 με 31 εβδομάδες) όπου συμβαίνουν και οι περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω πνευμονίας.

Παθογόνα

Τα συχνότερα παθογόνα της πνευμονίας κατά την κύηση με φθίνουσα σειρά συχνότητας παρουσιάζονται στον πίνακα I. Ο Streptococcus pneumoniae είναι το πιο συχνό αίτιο και ακολουθεί ο Haemophilus influenzae. Σε ένα μεγάλο ποσοστό το αίτιο της πνευμονίας δεν ταυτοποιείται. Λοιμώξεις από Legionella spp έχουν τεκμηριωθεί αλλά είναι σπανιότερες. Πνευμονία από άλλα άτυπα παθογόνα όπως το Mycoplasma pneumoniae είναι αρκετά συχνές σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα αν και η ορολογική επιβεβαίωση είναι σπάνια. Ακολουθούν πνευμονίες από ιούς όπως influenza A (ειδικά σε περίοδο εποχικής επιδημίας) και ανεμοβλογιά. Πνευμονία από αναερόβια στελέχη ή νεκρωτική πνευμονία ή και απόστημα είναι αποτέλεσμα συνήθως εισρόφησης που ενίοτε επιπλέκει αναισθησιολογικούς χειρισμούς κυρίως σε γυναίκες που γεννούν με καισαρική. Τέλος, λοιμώξεις από Staphylococcus aureus ή στελέχη Pseudomonas αναπτύσσονται σε άτομα με προηγούμενη ιογενή λοίμωξη ή υποκείμενο νόσημα όπως κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες ή HIV λοίμωξη.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Οι έγκυες με πνευμονία νοσηλεύονται 2 φορές συχνότερα από τις αντίστοιχες περιπτώσεις των μη-εγκύων¹⁷. Η

κλινική εικόνα της πνευμονίας στην κύηση δε διαφέρει. Το πρόβλημα είναι ότι συχνά τα συμπτώματα δεν είναι θορυβώδη και επιπλέον ενίοτε συγχέονται με αντίστοιχα συμπτώματα που αποδίδονται στις φυσιολογικές μεταβολές της κύησης. Η εσφαλμένη διάγνωση είναι συχνή. Γι αυτό ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να παίρνει ένα λεπτομερές ιστορικό από κάθε ασθενή που εμφανίζει βήχα ή δύσπνοια (ειδικά όταν η τελευταία είναι δυσανάλογη με την αποδιδόμενη στην κύηση). Πυρετός, ρίγος, βήχας, πλευριτικός πόνος και δύσπνοια συνήθως παρουσιάζονται αργά στην πορεία της νόσου. Από σειρά ασθενών που διαγνώστηκαν με πνευμονία στην κύηση, 59,3% ανέφεραν παραγωγικό βήχα, 32,2% δύσπνοια και 27,1% πλευριτικό πόνο¹⁵. Άλλα συμπτώματα πλην των αναπνευστικών περιλαμβάνουν ναυτία, κεφαλαλγία και μυαλγίες. Η κλινική εξέταση μπορεί να βοηθήσει αλλά η ευαισθησία και ειδικότητά της είναι μικρή. Συνήθη κλινικά ευρήματα είναι η ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, η βρογχική αναπνοή και οι τριζόντες στην ακρόαση ενώ η επίκρουση μπορεί να αποκαλύψει αμβλύτητα. Συχνά η κλινική εξέταση είναι μη αποκαλυπτική. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι ασυνήθης η ακρόαση τριζόντων στις βάσεις των πνευμόνων σε έγκυες γυναίκες, λόγω των μικροατελεκτασιών που προκαλεί στους πνεύμονες η ανασπασή του διαφράγματος¹⁸.

Η ακτινογραφία θώρακα (με ποδιά για την προστασία της κοιλιακής χώρας) είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και δε θα πρέπει να αναστέλλεται λόγω της κύησης. Εκτιμάται ότι η δόση της ακτινοβολίας για τη μητέρα από μία οπισθοπρόσθια ακτινογραφία είναι 5-30mRad. Η απορροφούμενη δόση από το έμβρυο είναι 100 φορές μικρότερη (περίπου 300μRad)¹⁹. Η πλάγια ακτινογραφία οδηγεί σε μεγαλύτερη έκθεση (150-250mRad) και δεν απαιτείται συνήθως. Οι λοιπές μικροβιολογικές, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται όπως και στον υπόλοιπο πληθυσμό. Η

Πίνακας 2: Αντιμικροβιακή θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας**Ήπια, μέτρια ή σοβαρή συμπτωματολογία**

- Νεότερη μακρολίδη σε συνδυασμό με β-λακτάμη με επαρκή αντιπνευμονοκοκκική δράση (π.χ. αμοξυκιλίνη, αμπικιλίνη, κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη)

Ιστορικό εισρόφησης ή υπόνοια λοίμωξης από Gram-αρνητικά

- Συνδυασμός νεότερης μακρολίδης με ημισυνθετική πενικιλίνη ή αντιψευδομοναδική β-λακτάμη* σε συνδυασμό με αναστολέα β-λακταμασών
± Αμινογλυκοσίδη

Η δοξικυκλίνη πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση

*Οι ουρεϊδοπενικιλίνη πιπερακιλίνη και η καρβοξυπενικιλίνη τικαρκιλίνη καλύπτουν επιπλέον ενδεχόμενη λοίμωξη από *P. aeruginosa*

παλμική οξύμετρία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναίμακτη εκτίμηση της οξυγόνωσης. Αν και το έμβρυο είναι ιδιαίτερα ανθεκτικό στις μεταβολές της μητρικής οξυγόνωσης, σημαντική ελάττωση της παροχής οξυγόνου στο έμβρυο συμβαίνει όταν ο κορεσμός οξυγόνου της μητέρας μειωθεί κάτω από 90%, που αντιστοιχεί περίπου σε PaO₂ 65mmHg.

Η διαφορική διάγνωση της πνευμονίας στην κύηση περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή, το άσθμα, την εμβολή από αμνιακό υγρό ή αέρα και το πνευμονικό οίδημα από τοκολυτικά φάρμακα ή λόγω υπέρτασης. Στις καταστάσεις που μιμούνται την πνευμονία κατά την κύηση θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πνευμονίτιδα από φάρμακα όπως για παράδειγμα η νιτροφουρανοϊίνη¹⁷. Όπως είναι γνωστό, η νιτροφουρανοϊίνη χορηγείται για τη θεραπεία οξέων ουρολοιμώξεων. Η τοξικότητά της στον πνεύμονα μπορεί να εκδηλωθεί ως πνευμονίτιδα με βήχα, δύσπνοια και αιμόπτυση. Η διακοπή του φαρμάκου συνήθως αναστρέφει την κλινική εικόνα ενώ αβέβαιο παραμένει το όφελος της θεραπείας με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της πνευμονίας στην κύηση περιλαμβάνει εισαγωγή στο νοσοκομείο για εκτίμηση, έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, εκτίμηση του εμβρύου όταν ενδείκνυται και διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας της μητέρας σε αποδεκτά επίπεδα. Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία παραμένει εμπειρική [Πίνακας II]. Ασφαλή αντιμικροβιακά είναι οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι μακρολίδες. Οι κινολόνες, οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφενικόλη και τα σουλφοναμιδικά παράγωγα πρέπει να αποφεύγονται ενώ η κλινδαμυκίνη είναι πιθανά ασφαλής. Αμινογλυκοσίδες πρέπει να χορηγούνται μόνο αν υπάρχει ένδειξη σοβαρής λοίμωξης από Gram-αρνητικά βακτηρίδια. Η βανκομυκίνη είναι επικίνδυνη για το κύημα ενώ δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη λινεζολίδη. [Πίνακας III].

Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική που συμβαίνουν στη διάρκεια της κύησης είναι σημαντικές και είναι δυνατό να

επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του αντιμικροβιακού σχήματος ή να απαιτήσουν προσαρμογή της δοσολογίας ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δραστηριότητα. Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική οφείλονται σε μεταβολές στην απορρόφηση του φαρμάκου (λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, υψηλότερου γαστρικού pH, αυξημένης αιματικής ροής στον στόμαχο, χαμηλής αιματικής ροής στα κάτω άκρα στην όψιμη κύηση ή και αυξημένης απορρόφησης σε ενδομυϊκή χορήγηση), μεταβολές στην κατανομή (λόγω αύξησης του όγκου πλάσματος, του εξωκυττάριου υγρού, του βάρους και του λίπους που οδηγούν σε αύξηση του όγκου κατανομής του φαρμάκου), αλλαγές στο μεταβολισμό (αύξηση του ελεύθερου κλάσματος των φαρμάκων λόγω υπολευκωματιναϊμίας, αυξημένη νεφρική κάθαρση, αυξημένη δραστηριότητα ηπατικών ενζύμων) και τέλος μεταβολές στην απέκκριση (που αποδίδονται στην αυξημένη νεφρική αιματική ροή και σπειραματική διήθηση και στον αυξημένο κατά λεπτό αερισμό)²⁰.

Η παρακολούθηση του εμβρύου είναι απαραίτητη όπως και ο καθορισμός ενός σχεδίου των ενδεικνυόμενων μειωτικών παρεμβάσεων. Εάν πρόκειται για κύηση μικρότερης των 24 εβδομάδων, η ακρόαση των εμβρυϊκών καρδιακών τόνων ημερησίως, θεωρείται επαρκής παρακολούθηση. Σε μεγαλύτερης ηλικίας κύηση, πρέπει να προγραμματίζεται ο χρόνος του τοκετού.

Όταν διαπιστωθεί υποξυγοναιμία στη μητέρα, η χορήγηση οξυγόνου είναι απαραίτητη. Στόχος είναι η διατήρηση του PaO₂ της μητέρας μεταξύ 60–70mmHg με τη χαμηλότερη δυνατή συγκέντρωση παρεχόμενου οξυγόνου (FiO₂) ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής οξυγόνωση στο έμβρυο. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται εγρήγορση από τον κλινικό γιατρό και στενή παρακολούθηση της εγκύου. Λόγω της ελάττωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας του πνεύμονα, οι αναπνευστικές εφεδρείες της εγκύου είναι μειωμένες και η εξέλιξη σε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια μπορεί να είναι ταχεία. Οι ενδείξεις διασωλήνωσης δε διαφέρουν από αυτές σε μη-έγκυο ασθενή και περιλαμβάνουν: αδυναμία διατήρησης επαρκούς οξυγόνωσης (PaO₂ μικρότερο από 60mmHg) και αερισμού (PaCO₂ με-

Πίνακας 3: Ασφάλεια των συνήθων αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της πνευμονίας στην κύηση

Κατηγορία	Ασφάλεια
Πενικιλίνες	Καλή
Κεφαλοσπορίνες	Καλή
Μακρολίδες	Καλή: περισσότερα στοιχεία ασφάλειας για την ερυθρομυκίνη, λιγότερα για αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη
Αμινογλυκοσίδες	Δυνητικός κίνδυνος για νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα. Απαιτείται μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο μητρικό πλάσμα
Σουλφοναμίδες	Πρέπει να αποφεύγονται. Κίνδυνος διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα λόγω του ανταγωνισμού του φυλλικού από την κο-τριμοξαζόλη
Κινολόνες	Ανεπαρκή στοιχεία για την ασφάλειά τους στην κύηση. Γενικά δε συνιστώνται σε άτομα κάτω των 18 και έγκυες λόγω της υψηλής συγγένειας με τον οστίτη ιστό
Τετρακυκλίνες	Πρέπει να αποφεύγονται, ειδικά μετά τη 12η εβδομάδα : κατά την περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου εναποτίθενται στα οστά και στα δόντια με αποτέλεσμα την κιτρινωπή χρώση των δοντιών και την αναστολή της αύξησης των μακρών οστών. Έχουν περιγραφεί θανατηφόρα επεισόδια σε έγκυες από βαριά ηπατική βλάβη μετά χορήγηση μεγάλων δόσεων
Μετρονιδαζόλη	Ασαφής δεδομένα

γαλύτερο από 50mmHg), ανεπαρκής προστασία του αεραγωγού, σημεία συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης συμβατής με σήψη, αιμοδυναμική αστάθεια και εμμένουσα μεταβολική οξέωση¹³. Εντούτοις, δεν υπάρχουν ειδικά κριτήρια εισαγωγής στη ΜΕΘ και η αντιμετώπιση κάθε ασθενή πρέπει να εξατομικεύεται.

Πνευμονία από τον ιό της ανεμοβλογιάς (varicella)

Εμφανίζεται συχνότερα στην κύηση απ' ό,τι στις μη-εγκύους με συχνότητα που υπολογίζεται στα 5-10 περιστατικά ανά 10000 εγκυμοσύνες⁴. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονίας κατά την πορεία της λοίμωξης θεωρούνται η βαριά κλινική πορεία με εκτεταμένες δερματικές βλάβες, η ηλικία της κύησης (το τρίτο τρίμηνο έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα και τις σοβαρότερες λοιμώξεις) και η καπνισματική συνήθεια της μητέρας¹³. Φαίνεται πως η κύηση αυξάνει τη λοιμογόνο δύναμη του ιού με τη θνητότητα να παραμένει υψηλή μεταξύ 35 και 40% παρά την χρήση των αντιϊκών φαρμάκων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ακτινογραφία θώρακα που συνήθως παρουσιάζει ένα διάμεσο, οζώδες πρότυπο (απεικόνιση "θολής υάλου") ή εστιακές διηθήσεις, σε συνδυασμό με το ιστορικό προηγηθείσας λοίμωξης από ανεμοβλογιά με το χαρακτηριστικό εξάνθημα και πυρετό. Όσον αφορά την επίπτωση στο έμβρυο, πρόωρος τοκετός συμβαίνει στο 14.3% των κυήσεων, το 8.7-26% των κυημάτων θα εμφανίσουν λοίμωξη ενώ το 1.2-2% παρουσιάζει συγγενείς ανωμαλίες (συνχότερα σε κύηση 13-20 εβδομάδων)²¹. Η πνευμονία από ανεμοβλογιά προκαλεί μεγάλη υποξυγοναιμία με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να οδηγούνται συχνά στην ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας. Μη-

χανικός αερισμός απαιτείται σε ποσοστό 40-57% και αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα²². Η έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αγωγής με ακυκλοβίρη σε δόση 10mg/kg κάθε 8 ώρες για τουλάχιστον 5 ημέρες, είναι δυνατό να βελτιώσει την έκβαση και να μειώσει την ανάγκη για μηχανικό αερισμό^{13,23}. Προσθήκη κορτιζόνης (υδροκορτιζόνη 200mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες για 48 ώρες) μειώνει το χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ και βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με βαριά πνευμονία από ανεμοβλογιά²⁴. Σε έγκυες που δεν έχουν νοσήσει ή εμβολιαστεί και έχουν εκτεθεί στη λοίμωξη, η προφυλακτική χορήγηση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης (Vazigam®) μέσα σε 96 ώρες από την έκθεση έχει ένδειξη.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (carinii)

Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή και ειδικότερα σε αυτούς με HIV λοίμωξη. Σε εγκύους με HIV λοίμωξη αποτελεί το πιο συχνό αίτιο θανάτου σχετιζόμενο με το AIDS¹³. Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει ξηρό βήχα, ταχύπνοια, δύσπνοια ενώ η ακτινογραφία θώρακα εμφανίζει διάχυτες, διάμεσες διηθήσεις. Η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* στην κύηση παρουσιάζει σοβαρούς κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο για το έμβρυο. Σε ανασκόπηση 22 περιπτώσεων πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* στην κύηση, βρέθηκε ότι το 59% ανέπτυξε αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη μηχανικού αερισμού²⁵. Η συνολική θνητότητα άγγιζε το 50%, ενώ η αντίστοιχη θνητότητα σε μη έγκυες είναι 1-16%. Είναι πιθανό η λοίμωξη από *Pneumocystis* όπως και άλλες λοιμώξεις για παράδειγμα η λιστερίωση να έχει πιο σοβαρή κλινική πορεία στην κύηση συγκριτικά

με το λοιπό γενικό πληθυσμό²⁶. Η εμβρυϊκή θνητότητα επίσης ήταν υψηλή, με 5 ενδομήτριους θανάτους και 4 θανάτους νεογνών²⁵. Εντούτοις, σε αυτή τη σειρά των ασθενών όλες οι γυναίκες αγνοούσαν ότι έπασχαν από HIV λοίμωξη και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* ήταν η πρώτη εκδήλωση της νόσου. Καμία δεν είχε λάβει προφύλαξη με τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη η οποία θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη της πνευμονίας σε ποσοστό 90-95%. Η συνιστώμενη θεραπεία για την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* είναι η τριμεθοπρίμη /σουλφομεθοξαζόλη σε υψηλή δοσολογία: 15mg/kg (υπολογιζόμενη για την τριμεθοπρίμη) κάθε 8 ώρες ενδοφλεβίως για 21 ημέρες. Σε σοβαρές περιπτώσεις που παρουσιάζουν υποξυγοναιμία συνιστάται έναρξη κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνης) πριν την προσθήκη της αγωγής έναντι του μικροοργανισμού.

Κοινό Κρυολόγημα

Η αντιμετώπιση του κοινού κρυολογήματος στην κύηση είναι συμπτωματική όπως και στο γενικό πληθυσμό. Ο συνήθης προβληματισμός αφορά στην ασφάλεια των διαφόρων σκευασμάτων που κυκλοφορούν για το κρυολόγημα και που είναι πολύ διαδεδομένα. Όσον αφορά τη χρήση των αναλγητικών η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη θεωρούνται ασφαλείς, ενώ η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (40-150mg) δεν έχει συσχετιστεί με προβλήματα στον τοκετό ή το έμβρυο. Αντίθετα, όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πλην της ασπιρίνης σε χαμηλή δόση, αντενδείκνυνται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης αφού η χρήση τους έχει συσχετιστεί με συγγενείς διαμαρτίες. Από τα αντιβιοτικά, η δεξτρομεθορφάνη, ένα σύνθετος κατασταλτικό του βήχα, θεωρείται ασφαλής. Για τα αποσυμφορητικά της μύτης, ψευδοεφεδρίνη και φαινυλεφρίνη, η βιβλιογραφία στο θέμα της πρόκλησης συγγενών διαμαρτιών είναι αντιφατική, ενώ τα εισπνεόμενα αποσυμφορητικά, ξυλομεταζολίνη και οξυμεταζολίνη, θεωρούνται σχετικά ασφαλή στην κύηση. Τέλος, για τα αντιισταμινικά, διαφαινυδραμίνη και χλωρφαινιραμίνη, η βιβλιογραφία δεν αναφέρει συσχέτισή τους με αύξηση των διαμαρτιών ενώ το αποχρεμπτικό, γουαϊφενεσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην κύηση²⁷.

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται η αλόγιστη χρήση και η όποια χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων πρέπει να γίνεται για βραχύ χρονικό διάστημα και αυστηρά όσο διαρκούν τα συμπτώματα.

Γρίπη

Η κύηση έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα τόσο στην πανδημική όσο και την εποχική γρίπη με επίπτωση 10.5 νοσήσεις ανά 10,000 έγκυες (95% CI, 6.7-14.3) έναντι 1.91(95% CI,

1.51-2.31) σε μη έγκυες γυναίκες²⁸. Η μετακίνηση του κέντρου βάρους της ανοσίας από το κυτταρικό προς το χυμικό σκέλος που πραγματοποιείται κατά την κύηση φαίνεται πως ευνοεί τις ιογενείς λοιμώξεις⁶. Κατά τις πανδημίες της γρίπης παρατηρείται αυξημένη θνητότητα στις έγκυες ενώ γενικά ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από τη γρίπη εμφανίζεται σημαντικά μεγαλύτερος²⁹. Στην πανδημία του 2009 από το στέλεχος H1N1, οι έγκυες ασθενείς παρουσίαζαν δυσανάλογα αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό με αυξημένες εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας^{30,31}. Ο κίνδυνος νοσηλείας όπως και η θνητότητα αυξάνεται με την πρόοδο της κύησης, με το υψηλότερο ποσοστό σοβαρής νόσησης ή θανάτων στο τρίτο τρίμηνο της κύησης^{28,30,32}. Η ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος όπως για παράδειγμα άσθμα, παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης όπως και η καθυστερημένη έναρξη της ειδικής αντιϊκής αγωγής σχετίζονται με αρνητική έκβαση^{32,33}. Όσον αφορά την έκβαση της κύησης, αυτόματη αποβολή ή πρόωρος τοκετός αποτελούν συχνές επιπλοκές ειδικά σε γυναίκες με πνευμονία από τον ιό. Με βάση τα παραπάνω οι έγκυες γυναίκες αποτελούν έναν πληθυσμό που χρήζει ιδιαίτερης μέριμνας όσον αφορά την πρόληψη και τη θεραπεία της γρίπης.

Οι επιπτώσεις της γρίπης στο έμβρυο είναι ασαφείς. Η ιαμμία είναι ασυνήθιστη και η μετάδοση του ιού στο έμβρυο είναι σπάνια³⁴. Εντούτοις, μελέτες σε πειραματόζωα μετά από ενδομήτρια έκθεση, έδειξαν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο όπως και μεταβολές στη συμπεριφορά των νεογνών, αποτέλεσμα μάλλον της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης της μητέρας και όχι της άμεσης τοξικής δράσης του ιού. Τα αποτελέσματα των μελετών στον άνθρωπο για τις επιπτώσεις στο έμβρυο είναι αντιφατικά. Σε ορισμένες (αλλά όχι όλες) μελέτες αναφέρεται μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών³⁵. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιγραφή συσχέτισμού της γρίπης της μητέρας με παιδική λευχαιμία, σχιζοφρένια και νόσο Parkinson. Αν και ο ιός της γρίπης δεν έχει άμεση τοξική δράση στο έμβρυο, ο πυρετός που συνοδεύει την ιογενή λοίμωξη φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο. Τόσο από μελέτες σε πειραματόζωα όσο και από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται πως η υπερθερμία έχει αρνητικές επιπτώσεις και σχετίζεται με διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα²⁹. Ο αποφασιστικός έλεγχος της διάρκειας και του ύψους του πυρετού με αντιπυρετικά όπως η παρακεταμόλη καθώς και η χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος φαίνεται πως είναι αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση του παραπάνω κινδύνου³⁶.

Η χορήγηση αναγριπικών φαρμάκων στην κύηση

Κατά τη διάρκεια πανδημίας, δύο φαρμακολογικές πα-

ρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές για την ελάττωση του ποσοστού της νόσησης και των θανάτων :τα αντίκτα φάρμακα και ο αντιγριπικός εμβολιασμός³⁷.

Δύο αντιγριπικά φάρμακα είναι διαθέσιμα για την πρόληψη και θεραπεία της γρίπης. Πρόκειται για τους αναστολείς της νευραμινιδάσης, οσελταμιβίρη (Tamiflu), που χορηγείται από το στόμα (σε δοσολογία: 75mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία, 75mg άπαξ ημερησίως για προφύλαξη) και η ζαναμιβίρη (Relenza), σε εισπνεόμενη μορφή (δοσολογία: 2 εισπνοές 2 φορές ημερησίως για θεραπεία, 2 εισπνοές άπαξ ημερησίως για προφύλαξη). Και τα δύο είναι δραστικά έναντι της γρίπης Α και Β. Η δοσολογία τους δεν απαιτεί τροποποίηση στην κύηση. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες ενώ για την προφύλαξη 10 ημέρες μετά την έκθεση. Πολλοί ειδικοί θεωρούν ότι μακρότερη διάρκεια αγωγής ή και υψηλότερες δόσεις (150 mg δύο φορές ημερησίως για την οσελταμιβίρη) έχει ένδειξη σε σοβαρά περιστατικά (ασθενείς στη μονάδα εντατικής) ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Δύο επιπλέον αντιγριπικά φάρμακα, που ανήκουν στην κατηγορία των αδαμαντανών δραστικών στη γρίπη Α, η αμανταδίνη και ριμαντιδίνη δε συνιστώνται λόγω των υψηλών ποσοστών αντοχής από στελέχη της γρίπης Α και του στελέχους H1N1.

Το όφελος της αντιϊκής θεραπείας είναι μεγαλύτερο εάν γίνει έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και ειδικότερα μέσα στις πρώτες 48 ώρες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τάχιστα χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Εντούτοις, κάθε επιβεβαιωμένο ή ύποπτο περιστατικό που χρειάζεται νοσηλεία, πρέπει να λαμβάνει θεραπεία με αντιγριπικά φάρμακα ακόμα και αν έχουν περάσει πάνω από 48 ώρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας³⁷. Η έγκαιρη έναρξη της αντιϊκής αγωγής σε έγκυες ασθενείς είναι δυνατό να ελαττώσει σημαντικά τις εισαγωγές στην εντατική και τους θανάτους από γρίπη³⁰.

Τα αντιγριπικά φάρμακα χαρακτηρίζονται ως “κατηγορία C” στην κύηση δηλαδή τα διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση της ασφάλειάς τους στην κύηση δεν είναι επαρκή³⁸. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγησή τους³⁹. Η πλειονότητα των δεδομένων δείχνει ότι η οσελταμιβίρη δεν είναι τερατογόνος για τον άνθρωπο. Λιγότερα στοιχεία υπάρχουν για το προφίλ ασφάλειας για το έμβρυο της ζαναμιβίρης⁴⁰. Η οσελταμιβίρη μεταβολίζεται από τον πλακούντα. Η μεταφορά του μεταβολίτη στο έμβρυο είναι ατελής και διαπιστώνεται ελάχιστη άθροιση. Επίσης, η οσελταμιβίρη διέρχεται σε μέτριο βαθμό στο μητρικό γάλα ενώ η ζαναμιβίρη σε ελάχιστο ποσοστό. Κατά συνέπεια, σε μητέρες που θηλάζουν συνιστάται η συνέχιση της διατροφής του νεογνού με μητρικό γάλα, χωρίς να χρειάζεται τροπο-

λογία της δοσολογίας των φαρμάκων.⁴⁰ Η οσελταμιβίρη είναι το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία ή προφύλαξη των εγκύων έναντι της γρίπης. Η χορήγηση ζαναμιβίρης, πέραν των περιορισμένων δεδομένων ασφάλειας, έχει τον δυνητικό κίνδυνο επιδείνωσης των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό λόγω της εισπνεόμενης οδού χορήγησης και θα πρέπει να αποφεύγεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία³⁷.

Ασθενείς με γρίπη εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο για ανάπτυξη δευτεροπαθούς βακτηριακής πνευμονίας. Αντιμικροβιακή αγωγή σε συνδυασμό με τα αντιϊκά συνιστώνται σε κάθε ασθενή με πνευμονία της κοινότητας, στον οποίο υπάρχει υπόνοια για γρίπη [Πίνακας II]. Η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να κατευθύνεται στα πιθανά βακτηριακά παθογόνα που σχετίζονται με τη νόσηση από τη γρίπη, όπως ο *S. pneumoniae*, ο *S. pyogenes* και ο *S. aureus*, συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου (MRSA), ειδικά σε νοσηλεύμενους ασθενείς.

Αντιγριπικός εμβολιασμός στην κύηση

Λόγω των αυξημένων ποσοστών νοσηρότητας και θνητότητας σε περίοδο πανδημίας από γρίπη, οι έγκυες γυναίκες αποτελούν πληθυσμό με άμεση προτεραιότητα για αντιγριπικό εμβολιασμό. Γυναίκες στη λοχεία (2 εβδομάδες μετά τον τοκετό) θεωρούνται επίσης ομάδα αυξημένου κίνδυνου για εμφάνιση επιπλοκών από τη γρίπη και θα πρέπει να εμβολιάζονται⁴¹. Το εμβόλιο μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί και στα τρία τρίμηνα της κύησης. Επιπλέον, ετήσιος εμβολιασμός με το τριδύναμο αδρανοποιημένο αντιγριπικό εμβόλιο, συνιστάται για όλες τις γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη κατά την περίοδο της εποχικής γρίπης (Οκτώβρη-μέσα Μαΐου)^{41,42}. Από πολλές μελέτες, φαίνεται πως η χρήση του αδρανοποιημένου αντιγριπικού εμβολίου στην κύηση, δεν παρουσιάζει αρνητικές επιπτώσεις στο έμβρυο^{41,42}. Αντιθέτως, το εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένα στελέχη του ιού που διατίθεται ως ρινικό εκνέφωμα, δεν έχει εγκριθεί για χρήση στην κύηση λόγω του θεωρητικού κινδύνου για μετάδοση της λοίμωξης. Όσον αφορά την ανοσολογική απόκριση της εγκύου στο εμβόλιο, μετά τον εμβολιασμό ανιχνεύονται επαρκή προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων έναντι του ιού⁴³. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει παθητική μεταφορά αντισωμάτων έναντι της γρίπης από τη μητέρα στο έμβρυο που ενδεχομένως προσφέρουν προστασία έναντι των αναπνευστικών λοιμώξεων στο βρέφος τους 6 πρώτους μήνες της ζωής^{44,45}.

Δυστυχώς, παρά τις συστάσεις, η συμμόρφωση παραμένει χαμηλή^{41,46,47} και αποδίδεται στην απροθυμία των εγκύων να εμβολιαστούν αλλά κυρίως στην άγνοια των επαγγελματιών της υγείας για τους κινδύνους της γρίπης και για την ασφάλεια του εμβολίου στην κύηση⁴⁸.

Φυματίωση

Η κύηση δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου που να ευνοεί την εκδήλωση της πνευμονικής φυματίωσης. Η εξωπνευμονική επίσης φυματίωση δεν είναι πιο συχνή κατά την κύηση απ' ό,τι στις άλλες περιόδους ζωής της γυναίκας⁴⁹.

Η κλινική εικόνα της φυματίωσης στην κύηση δε διαφέρει από το γενικό πληθυσμό, η διάγνωση όμως συνήθως καθυστερεί λόγω της μη-ειδικής φύσης των συμπτωμάτων της νόσου που συχνά αποδίδονται εσφαλμένα στην κύηση. Η αργοπορία στην εκτέλεση ακτινογραφίας θώρακα συμβάλει επίσης συχνά στην καθυστερημένη διάγνωση. Αξίζει να τονιστεί ότι οι έγκυες από τον χώρο των πρόσφατα (<5 έτη) αφιχθέντων οικονομικών μεταναστών παρουσιάζονται αργότερα για ιατρικό έλεγχο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, οι γιατροί οφείλει εξ αρχής να υποβάλλει την έγκυο σε ερωτήσεις για πιθανά συμπτώματα που σχετίζονται με φυματίωση⁵⁰.

Η πιο συχνή εντόπιση της νόσου είναι στους πνεύμονες. Σε σειρά εγκύων με επιβεβαιωμένη θετική καλλιέργεια, το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν ο βήχας (74%), και ακολουθούσε η απώλεια βάρους (41%), ο πυρετός και η κακουχία (30%), η αιμόπτυση (19%), ενώ το 20% των γυναικών ήταν ασυμπτωματικές αλλά με παθολογική ακτινογραφία θώρακα⁵¹. Η δερματική αντίδραση Mantoux (0.1ml κεκαθαρωμένης φυματίνης) θεωρείται ασφαλής στην κύηση. Επίσης, η διαγνωστική της αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας λοίμωξης δεν επηρεάζεται από την κύηση. Θετική δερματική αντίδραση έπειτα από μία δοκιμασία φυματίνης είναι διαγνωστική προηγηθείσας λοίμωξης. Η κύηση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης με ισονιαζίδη όταν υπάρχει ένδειξη. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες αναφορές στη βιβλιογραφία για αυξημένη ηπατοτοξικότητα της ισονιαζίδης σε έγκυες γυναίκες⁵². Ο αντιφυματικός εμβολιασμός με BCG που αποτελείται από ζώντα, εξασθενημένα στελέχη μυκοβακτηριδίου αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. Έγκυες με αρνητική δερματική αντίδραση φυματίνης πρέπει να επαναλαμβάνουν τη δοκιμασία μετά τον τοκετό και ο εμβολιασμός να γίνεται, εφόσον ενδείκνυται, μετά από μία δεύτερη αρνητική αντίδραση.

Επίπτωση στο έμβρυο

Η πνευμονική φυματίωση στην κύηση έχει συσχετιστεί με αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας, πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης^{49,53}. Οι επιπτώσεις αυτές είναι πιο έκδηλες σε περιστατικά με καθυστερημένη διάγνωση, ανεπαρκή θεραπεία και σε αυτά με εκτεταμένη πνευμονική νόσο. Αντίθετα, λεμφαδενική φυματίωση που θεραπεύεται στη διάρκεια της κύησης δεν έχει κάποια επίπτωση για το έμβρυο.

Η συγγενής φυματίωση, δηλαδή η μετάδοση της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι σχετικά σπάνια.

Ο κίνδυνος ελαχιστοποιείται εάν η μητέρα έχει πάρει επαρκή θεραπεία στη διάρκεια της κύησης^{49,54}. Η μετάδοση γίνεται είτε αιματογενώς μέσω των ομφαλικών φλεβών είτε από την εισρόφηση μολυσμένου αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια της κύησης. Συχνή είναι η μετάδοση της νόσου στα νεογέννητα από την εισρόφηση μολυσματικού υλικού στη διάρκεια του τοκετού ή ακόμα συχνότερα, μετά τον τοκετό από τη μητέρα ή άτομα του περιβάλλοντος που νοσούν. Η συγγενής φυματίωση έχει υψηλή θνητότητα με ποσοστά που αγγίζουν το 38% για τα βρέφη.

HIV και φυματίωση

Οι έγκυες με φυματίωση πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη καθώς υπάρχει υψηλότερη πιθανότητα για εξωπνευμονική ή και πολυανθεκτική νόσο σε αυτή την κατηγορία των ασθενών⁵⁴. Σε περιοχές όπου η φυματίωση και η λοίμωξη με HIV ενδημούν, οι έγκυες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν και από τις δύο λοιμώξεις. Η λοίμωξη με HIV είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για μετατροπή της λανθάνουσας TB σε ενεργό νόσο⁵⁴. Επιπρόσθετα, η φυματίωση της θετικής HIV εγκύου αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο έμβρυο κατά 2.5 φορές⁵⁵. Η ανάπτυξη φυματίωσης σε ασθενή με HIV λοίμωξη στην κύηση ή αμέσως μετά τον τοκετό σχετίζεται με σημαντική αύξηση της θνητότητας τόσο για τη μητέρα όσο και το βρέφος⁵⁶. Η χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης είτε αδιάκριτα σε όλες τις γυναίκες με HIV λοίμωξη είτε στοχευμένα σε εκείνες με HIV-λοίμωξη και θετική δερματική αντίδραση φυματίνης, είναι δυνατό να ελαττώσει σημαντικά την εξέλιξη της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο μετά τον τοκετό και τη σχετιζόμενη με αυτή θνητότητα^{54,56}.

Θεραπεία φυματίωσης στην κύηση

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι σημαντική καθώς καλύτερη έκβαση παρατηρείται σε γυναίκες που διαγνώστηκαν και άρχισαν τη θεραπεία πριν ή σε ένα πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης συγκριτικά με αυτές που δεν έλαβαν θεραπεία⁵⁷. Η μη θεραπευμένη φυματίωση έχει υψηλή θνητότητα τόσο για τη μητέρα όσο και το έμβρυο και αγγίζει το 30-40%⁵⁸. Έναρξη αντιφυματικής θεραπείας πρέπει να γίνεται αν υπάρχει έστω μέτρια έως σημαντική κλινική υπόνοια. Τα βραχείας διάρκειας εξάμηνα σχήματα με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, με προσθήκη τους δύο πρώτους μήνες ενός τρίτου φαρμάκου όπως η πυραζιναμίδη ή η εθαμβουτόλη, είναι τα συνήθως συνιστώμενα στη διάρκεια της κύησης.

Αν και τα αντιφυματικά φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα, δεν έχει παρατηρηθεί βλαπτική επίδραση στο έμβρυο, με εξαίρεση τη στρεπτομυκίνη⁵⁹. Από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά, η ισονιαζίδη διέρχεται πλήρως τον πλακούντα. Εντούτοις, δεν έχει ενοχοποιηθεί για τερατο-

γόνο ή τοξική επίδραση στο έμβρυο⁴⁹. Η ριφαμπικίνη έχει μικρότερη διέλευση από τον πλακούντα. Στις περισσότερες μελέτες δεν έχει δείχθει να προκαλεί ανωμαλίες στο έμβρυο. Μία μελέτη όμως σε 204 κήσεις, έδειξε ποσοστό διαμαρτιών 4.4% έναντι του 1.8% στις λοιπές μελέτες⁶⁰. Η εθαμβουτόλη διέρχεται τον πλακούντα. Ο λόγος συγκέντρωσής της στον ομφάλιο λώρο προς τον μητρικό ορό είναι 0.75. Εμβρυϊκές ανωμαλίες περιγράφηκαν σε ποσοστό 2.2% σε 638 βρέφη που οι μητέρες τους έλαβαν εθαμβουτόλη, συμπεριλαμβανομένων 320 που η έκθεση έγινε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης⁶¹. Για την πυραζιναμίδα δεν έχει αποδειχθεί πρόκληση ανωμαλιών στο έμβρυο. Η στρεπτομυκίνη επίσης διέρχεται τον πλακούντα. Ενοχοποιείται για την πρόκληση ωτοτοξικότητας, ενώ πιθανά προκαλεί κώφωση στο έμβρυο. Γι αυτό η χρήση της στην κύηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Όσον αφορά τα δευτερεύοντα αντιφυματικά, η καναμυκίνη, η αμικασίνη και η καπροεομυκίνη παρουσιάζουν τα ίδια προβλήματα με την στρεπτομυκίνη. Η εθιοναμίδα, και προθιοναμίδα θεωρούνται τερατογόνα καθώς υπάρχουν αναφορές αν και αντικρουόμενες για την πρόκληση ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν είναι επιβεβλημένη για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικής νόσου⁴⁹. Για τις φθοριοκινολόνες δεν υπάρχουν αποδείξεις, αλλά η χορήγηση τους πρέπει να αποφεύγεται διότι ενοχοποιούνται για πιθανή πρόκληση βλάβης στους αρθρικούς χόνδρους του εμβρύου.

Ο θηλασμός σε γυναίκα που είναι σε αγωγή με αντιφυματικά πρώτης γραμμής δε θα πρέπει να αποθαρρύνεται καθώς οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων αυτών στο μητρικό γάλα είναι υποθεραπευτικές και πολύ χαμηλές ώστε να είναι τοξικές για το βρέφος. Ο κίνδυνος από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά είναι άγνωστος. Πάντως ο όποιος κίνδυνος ελαχιστοποιείται αν η μητέρα θηλάζει πριν πάρει τα φάρμακα⁵⁷.

Σε περίπτωση πολυανθεκτικής φυματώσης, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να σταθμίσει τον κίνδυνο διασποράς της νόσου στη μητέρα και το νεογνό (1-2% για τη μητέρα) έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά⁶². Η δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα είναι απαραίτητη και θα πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατό. Παρά τα περιορισμένα δεδομένα, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για θετική έκβαση της κύησης και επιτυχή θεραπεία της νόσου σε έγκυες ασθενείς με πολυανθεκτική φυματώση και αγωγή με αντιφυματικά δεύτερης γραμμής κατά την κύηση⁶³.

Σε κάθε περίπτωση, η συνεργασία μεταξύ του θεράποντα μαιευτήρα και ενός έμπειρου στη θεραπεία της φυματώσης πνευμονολόγου είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ασφαλέστερης και αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της φυματώσης στις έγκυες.

Respiratory Infections and Pregnancy

Pitsiou G., Kioumis I.

Aristotle University of Thessaloniki, G.H. "G. Papanikolaou"

Correspondence: Ioannis Kioumis, MD, PhD

Assistant Professor of Pneumology-Infectious Diseases

Department of Pneumology

Aristotle University of Thessaloniki

G.H. "G. Papanikolaou", Exohi

Thessaloniki, 57010, Greece

Τηλ. +30 2313 307974, Fax +30 2310 358477

e-mail: ikioum@yahoo.gr

Summary

Respiratory infections during pregnancy, although not uncommon, do not represent a significant burden. Nevertheless, their management requires special attention, due to the sensitive nature of the pregnant. Issues that have to be underlined are pneumonia, influenza and tuberculosis. Diagnosis must be prompt and radiologic investigation can be safe, under the proper security measures. Therapeutic management needs to take in account not only the possible toxicities of the chemotherapeutic agents, but also the modified pharmacokinetics due to the alterations of the physiology of the pregnant. Influenza vaccination is necessary especially during epidemics, as it offers a safe protection against a potentially life threatening disease. Recent evolution of resistance issues in tuberculosis underlines the maintenance of a high degree of suspicion for diagnosis as well as the need for cooperation between the obstetrician and the chest physician.

Key words: pregnancy, pneumonia, influenza, tuberculosis

Βιβλιογραφία

- Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63:425-33.
- Graves CR. Pneumonia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:329-36.
- Nyhan D, Quigley C, Bredin CP. Acute respiratory failure in pregnancy due to staphylococcal pneumonia. *Ir Med J* 1983; 76:320-1.
- Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax* 2001; 56:398-405.
- Lederman MM. Cell-mediated immunity and pregnancy. *Chest* 1984; 86:6-9S.
- Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1638-43.
- Roelands J, Jamison MG, Lyerly AD, James AH. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:867-72.
- Khan S, Niederman MS. Pneumonia in the pregnant patient: In: Rosene-Montela K, Bourjeily G Eds. *Pulmonary problems in pregnancy.* Humana Press; 2009.
- Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur J Epidemiol.* 2008; 23:29-35.
- Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1180-4.
- Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:669-75.

12. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, et al. Causes of maternal mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 605-12.
13. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S390-7.
14. Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, et al. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 549-52.
15. Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL, et al. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:151-4.
16. Maccato M. Respiratory insufficiency due to pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18:289-99.
17. Shariatzadeh MR, Marrie TJ. Pneumonia during pregnancy. *Am J Med* 2006; 119:872-6.
18. Zeldis SM. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 1992; 13:567-85.
19. Diethelm L, Xu H. Diagnostic imaging of the lung during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:36-55.
20. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:989-1008.
21. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330:901-905.
22. Cox SM, Cunningham FG, Luby J. Management of varicella pneumonia complicating pregnancy. *Am J Perinatol* 1990; 7:300-1.
23. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, Bryson YJ. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12:788-98.
24. Mer M, Richards GA. Corticosteroids in life threatening varicella pneumonia. *Chest* 1998; 114:426-31.
25. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy. *Chest* 2001; 120:666-71.
26. Theiler RN, Rasmussen SA, Treadwell TA, Jamieson DJ. Emerging and zoonotic infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:755-72.
27. Erebara A, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Treating the common cold during pregnancy. *Can Fam Physician* 2008; 54:687-9.
28. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffi n MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.
29. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:95-100.
30. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517-25.
31. Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, Rodin R, Spika J, Pelletier L. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2010; 182:1981-7.
32. Dubar G, Azria E, Tesnière A, et al; French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One* 2010 5;5(10).
33. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2010; 50:686-90.
34. Zou S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability. *Transfus Med Rev* 2006;20:181-9
35. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73:989-96.
36. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:815-9.
37. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1-24.
38. Cono J, Cragan JD, Jamieson DJ, Rasmussen SA. Prophylaxis and treatment of pregnant women during emerging infections and bioterrorism emergencies. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1631-7.
39. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, et al. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010; 115:711-6.
40. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:55-8.
41. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-8):1-62.
42. American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. ACOG committee opinion no. 305, Nov 2004. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1125-6.
43. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
44. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359:1555-64.
45. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy: antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1644-6.
46. Elliott EJ. Pregnancy and pandemic flu. *Clin Infect Dis* 2010;50:691-2.
47. Seasonal influenza and 2009 H1N1 influenza vaccination coverage among pregnant women-10 states, 2009-10 influenza season. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* (2010).
48. Mouzoon ME, Munoz FM, Greisinger AJ, et al. Improving influenza immunization in pregnant women and healthcare workers. *Am J Manag Care* 2010; 16:209-16.
49. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56:494-499.
50. 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; 126:48-55.
51. Good JT, Iseman MD, Davidson PT, et al. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 492-8.
52. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, et al. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Publ Health Rep* 1989; 104:151-5.
53. Lin HC, Lin HC, Chen SF. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG* 2010; 117:585-90.
54. Mofenson LM, Laughon BE. Human immunodeficiency virus, mycobacterium tuberculosis, and pregnancy: a deadly combination. *Clin Infect Dis* 2007 15; 45:250-3.
55. Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, et al.; Six Week Extended-Dose Nevirapine (SWEN) India Study Team. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2011; 203:358-63.
56. Gupta A, Nayak U, Ram M, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis* 2007; 45:241-9
57. Maddineni M, Panda M. Pulmonary tuberculosis in a young pregnant female: challenges in diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008:628985.
58. Schaefer G, Zervoudakis IA, Tucks FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 706-15.
59. Khilnani GC. Tuberculosis and pregnancy. *Indian J Chest Allied Sci* 2004; 46:105-11.
60. Steen JSM, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977; ii: 604-5.
61. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:65-79.
62. Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest* 2003; 123:953-6.
63. 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; 48:1413-9.