

BÖLÜM 11

Gebelikte Respiratuvar Hastalıklar



Eylem ALICI ODACILAR¹

Giriş

Gebeliğe bağlı meydana gelen mekanik ve hormonal değişiklikler respiratuvar sistemde belirgin farklılıklara yol açar. Gebelik dışında stabil seyreden respiratuvar hastalıklar gebelikte süperimpoze olabilir. Örneğin, influenza pandemisi sırasında gelişen şiddetli akut pnömoniye bağlı maternal mortalite sayılarında beklenmedik artışlar olabilmektedir.

Gravid uterusun mekanik etkisi sonucu diyafram normal pozisyonundan 4 cm kadar eleve olur. Diyafram elevasyonu sonucu ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) ve rezidüel volüm (RV) azalır. Sonuç olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) %10-25 kadar bir azalma meydana gelir (1).

Progesteron, respirasyonu artırıcı bir etkiye sahiptir. Gebelikte progesteron düzeylerinin artması nedeniyle tidal volüm (TV) yaklaşık olarak %40 kadar artar. TV artışı sonucu dakikalık ventilasyon %30-40 artar ve pO₂ 100 mm Hg'den 105 mm Hg'ye yükselir. Gebelik sırasında metabolik gereksinim artışına bağlı olarak CO₂ üretimi %30 artmış olsa da ventilasyon ve difüzyon kapasitesinde artış sonucu pCO₂ 40 mm Hg'den 32 mm Hg'ye düşer. pCO₂ azalması hafif bir respiratuvar alkaloz gelişmesine neden olur. Oluşan bu alkali ortam, fetüste aerobik metabolizma sonucu ortaya çıkan karbondioksitin uzaklaştırılmasına yardımcı eder. Vital kapasite (VC) ve total akciğer kapasitesi (TLC) klinik olarak anlamlı

¹ Uzm. Dr., İstanbul Pendik Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eylemao@hotmail.com



bir değişikliğe uğramaz. Gebelik boyunca zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), pik ekspiratuar akım hızı (PEFR) ve FEV1/zorlu vital kapasite (FVC) değişmez böylece solunum fonksiyonları korunur (1).

Gebelik döneminde solunum sıklığı değişmez ancak ventilasyon derinliği artar (1). Gebelik nedeniyle respiratuvar sistemde meydana gelen değişikliklerin, bazal oksijen tüketimindeki artış sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Astım

Tanım

Astım reversibl hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

Gebelik sırasında tahmini astım prevalansı %4-6 arasındadır (2).

Etiyoloji ve patofizyoloji

5. Kromozomun uzun kolunda bulunan sitokin gen kümeleri, β -adrenerjik ve glukokortikoid reseptör genleri ve T hücre antijen reseptör geni, hava yolu duyarlılık artışı ve persistan subakut inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (3).

Hava yolu duyarlılığı bulunan astımlı bireylerin iritanlar, viral enfeksiyonlar, aspirin, soğuk hava, egzersiz ve sigara gibi bir takım çevresel stimulanlara maruziyeti sonucu eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositler ile infiltrasyon meydana gelir. Bu hücreler tarafından histamin, lökotrienler, prostaglandinler, sitokinler, Ig E gibi inflamatuvar mediatörlerin üretilmesi mukozal inflamasyona öncülük eder. Sonuç olarak bronşiyal düz kas kontraksiyonu, vasküler konjesyon, mukus yoğunluğunda artış ve mukozal ödem nedeniyle reversibl hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkar.



Komplikasyonlar

Gebelik sonuçları

Hafif ve iyi kontrol edilen astım, maternal morbidite riskinde artışa neden olmaz. Morbidite artışı, şiddetli ve kontrolün sağlanamadığı hastalık ile ilişkili görünmektedir. Şiddetli astımı bulunan gebelerde spontan abort, preterm doğum ve preeklampsi riski artmaktadır. Mekanik ventilasyon gereksinimi bulunan gebelerde maternal ve perinatal mortalite oranları önemli ölçüde artmaktadır.

Fetal etkiler

Kontrollü hastalıkta perinatal sonuçlar genellikle yüz güldürücüdür. Astım şiddetlendikçe belirginleşen maternal hipoksemiye bağlı olarak umbilikal kord kan akımında azalma, sistemik ve pulmoner vasküler direnç artışı ve kalp debisinde azalma şeklinde bir fetal yanıt ortaya çıkar. Sonuç olarak astım şiddeti artıkça fetal büyüme kısıtlılığı riski artmaktadır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların orta hat defektleri ve otizm spektrum bozuklukları açısından risk artışına neden olduğu birkaç çalışmada gösterilse de bu ilişki tüm çalışmalarda ortaya koyulamamıştır (4).

Klinik özellikler

Astım belirtileri, hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hafif hırıltılı solunumdan şiddetli bronkokonstriksiyona kadar değişkenlik gösterebilir. Bu durum, semptomların şiddeti, başlangıcı ve süresi baz alınarak hastalığın Tablo 1'de gösterildiği şekilde kategorize edilmesine öncülük etmiştir.

Hava yolu obstrüksiyonu artıkça solunum eforunda orantılı bir artış izlenir ve hastalar göğüste sıkışma, hırıltılı solunum ya da nefes darlığı tarifler. Başlangıçta gebeliğin hiperventilasyonu nedeniyle hipoksi göze çarpmayabilir. Ancak bronşiyal obstrüksiyon şiddetlendikçe ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur ve arteriyel hipoksemi meydana gelir. Obstrüksiyon devam ederse solunum kaslarında yorgunluk ve takiben respiratuvar yetmezlik ortaya çıkar.



Tablo 1. Astım sınıflaması

	Hafif intermittan	Hafif persistan	Orta şiddetli persistan	Şiddetli persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 Alevlenmeler arası dönemde asemptomatik	Haftada >2 ancak günde <1	Günlük Haftada ≥ 2 alevlenme	Sürekli semptomatik
Pulmoner fonksiyon	FEV1 \geq %80	FEV1 $>$ %80	FEV1 %60-80	FEV1 $<$ %60
Gece uyanması	Ayda ≤ 2	Ayda >2	Haftada >1	Sık gece uyanmaları
Günlük aktiviteleri engelleme	Yok	Hafif	Günlük aktivitelerde biraz engellenme	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık

Gebelik ve Astım

Gebelik döneminde azalmış FRC ve artmış pulmoner gaz değişimi nedeniyle hipoksiye karşı duyarlılık oluşur. Hafif hastalığa sahip gebelerde astımın alevlenme sıklığı %13 iken şiddetli hastalığı bulunan gebelerin yaklaşık yarısı astım alevlenmesini tecrübe ederler (5). Alevlenme riski, sezaryen ile doğumda, vajinal doğuma göre 18 kat fazladır.

Klinik Değerlendirme

Fizik muayene ile nefes alıp verme gücü, taşikardi, pulsus paradoksus, uzamış ekspirasyon ve aksesuar kasların solunuma katılması gibi bulgular saptanabilir. Mortal seyreden alevlenme bulguları arasında santral siyanoz ve bilinç bulanıklığı bulunur.

Arteriyel kan gazı analizi ile maternal oksijenasyon, ventilasyon ve asit-baz durumu değerlendirilebilir. Elde edilen bilgiler ile astımın şiddeti belirlenebilir.

Solunum fonksiyon testi astım tanısının konfirme edilmesi ve hastalığın şiddetinin takip edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. FEV1'de azalma ile hava yolu obstrüksiyonu varlığı saptanır. Takiben inhale albuterol uygulanması sonrası FEV1'de %12 veya daha fazla bir artış izlenirse bu obstrüksiyonun reversibl olduğu saptanır ve tanı konfirme edilir. FEV1 veya PEF, hastalığın şiddeti ile en iyi



korelasyonu gösteren ölçümlerdir. FEV1 <1L veya beklenen değerin %20'sinden az olması hipoksi, tedaviye kötü yanıt, yüksek relaps oranıyla tanımlanan şiddetli hastalık ile ilişkilidir. PEFr ve FEV1 değerleri birbirleriyle korelasyon gösterir.

Yönetim

Astım yönetimi iyi olduğu takdirde gebelik sonuçları çok başarılıdır. Yönetimin temelini aşağıda sıralanan 4 madde oluşturmaktadır:

1. Hasta eğitimi
2. Çevresel presipite edici faktörlerden kaçınma
3. Solunum fonksiyonunun ve fetal durumun değerlendirilmesi
4. Farmakolojik tedavi

Orta ila şiddetli astımı olan bireyler günde iki kez FEV1 ve PEFr ölçümü ile takip edilmelidir. İdeal olarak FEV1 beklenen değerin >%80 olmalıdır. FEV1 <%50 olması şiddetli astım alevlenmesi ile ilişkilidir. PEFr için beklenen değer 380-550 litre/dakikadır. Ev tipi solunum fonksiyon test cihazlarının kullanımı ile hastanın bazal değerleri saptanabilir ve asemptomatik olan hastanın solunum fonksiyon değerleri ile semptomatik durumdaki değerler karşılaştırılabilir. Böylece, bu cihazların kullanımı ile hastalık şiddetlenmeden önce erken tedavi başlanarak hospitalizasyon oranları düşürülebilir.

Tedavi

Hedefler

1. Günlük aktivitelerde sınırlama olmaması
2. FEV1 değerlerinin normal veya normale yakın olması
3. Alevlenme sıklığının, semptomların, kısa etkili β -agonist kullanımının en aza indirilmesi

Tedavide Kullanılan İlaçlar

a) *Inhale Steroidler*

Anti-inflamatuvar etkiye sahip olup bronşiyollerde ödem ve sekresyonu azaltırlar. Uzun dönem tedavi için kullanılırlar. Eğer haftada 2 kez β -agonist (örnek: albuterol) kullanılmasına gerek duyuluyor ise inhale steroidler tedaviye eklenmelidir. İn hale steroidlerin gebelik döneminde kullanımı güvenli olup konjenital malformasyon ve olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi bulunmamaktadır (6).



b) Beta Agonistler

β -agonistler bronşiyol düz kaslarını gevşetirler. β -agonistlerin perikonsepsiyonel dönemde kullanılması ile gastroşizis arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar olsa da bu konuda net bir bilgi bulunmamaktadır (7). Bu ajanların kullanımı ile gestasyonel hipertansiyon, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi olumsuz perinatal sonuçlar arasında bir ilişki gösterilememiştir (8).

- Kısa etkili β -agonistler: Akut semptomların hafifletilmesinde tercih edilirler. Düzenli olarak günlük ve kronik kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.
- Uzun etkili β -agonistler: Astımın uzun süreli kontrolünde monoterapi olarak kullanılmaları önerilmez. Orta ve şiddetli persistan hastalığın uzun dönem semptom kontrolü için inhale steroidler ile kombine edilerek kullanılmaları önerilmektedir.

c) Kromolin

Kromolin sodyum, kronik astım kontrolü için kullanılan nonsteroid anti-inflamatuar bir ajandır. Gebelikte kullanımı ile konjenital malformasyonlar arasında ilişki bulunmamaktadır.

d) Teofilin

Gebelikte teofilin kullanımı ile teratojenik etki arasında bir ilişki bulunmakla birlikte maternal ve fetal toksisite açısından çok dar bir terapötik aralığı bulunmaktadır. Hedeflenen teofilin seviyeleri 5-12 mikrogram/mililitre olup inhale steroidler ile semptomların kontrol altına alınmadığı durumlarda uzun etkili β -agonistlere alternatif olarak düşük doz teofilin kullanılması mantıklıdır.

e) Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Montelukast ve zafirlukast, gebelik döneminde güvenle kullanılabilir. Başlangıç tedavisi olarak kullanılmaları tavsiye edilmez.

f) Antikolinergikler

Antikolinergikler, muskarinik kolinerjik reseptörlerin inhibisyonuna neden olarak solunum yolu vagal tonusunu azaltırlar. İpratropiyum bromid, orta ve şiddetli astım alevlenmelerinde kısa etkili β -agonistlere ek yarar sağlayabilir.

g) Oral Kortikosteroidler

İnhale steroidler, β -agonistler ve kromolin ile astım alevlenmesi kontrol altına alınmadığında oral kortikosteroidler endike hale gelir. İlk trimesterde kullanılmaları ile yarık dudak ve damak arasında ilişki bulunmaktadır. Gebelik sırasında



kullanılmaları gestasyonel diyabet, preeklampsi, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçlarında insidans artışına neden olabilir.

Şiddetli astım alevlenmesi, intravenöz kortikosteroid kullanımı için endikasyon oluşturur.

Kronik Astım Tedavisi

a) Hafif İntermittan Astım

Bu hasta grubunda günlük ilaç kullanılması gerekli değildir. Gerek duyulduğunda kısa etkili β -agonistler ile rahatlama sağlanabilir.

b) Hafif Persistan Astım

Günlük düşük doz inhale kortikosteroid ile tedavi edilir. Alternatif olarak inhale kromolin, lökotrien reseptör antagonistleri veya teofilin kullanılabilir.

c) Orta şiddetli Persistan Astım

Orta doz inhale kortikosteroid veya düşük doz inhale kortikosteroid ile birlikte uzun etkili inhale β -agonist kombinasyonu ile tedavi edilir. Alternatif olarak düşük veya orta doz inhale kortikosteroid ile birlikte teofilin veya lökotrien reseptör antagonist kombinasyonu kullanılabilir.

d) Şiddetli Persistan Astım

Bu hastaların yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili inhale β -agonist ile tedavi edilmesi gerekir. Kontrol sağlanamazsa oral kortikosteroidler kullanılabilir. Mümkün olan en kısa sürede oral kortikosteroidler kesilmeli ve inhale ajanlara geçilmelidir.

Alternatif olarak yüksek doz inhale kortikosteroidler ile birlikte teofilin kullanılabilir.

Akut Astım Tedavisi

Akut astımın gebelik sırasında tedavisi, gebe olmayan astımlı bireylerin tedavisiyle benzerlik gösterir. Ancak gebelerin hospitalizasyon eşikleri daha düşüktür. İntravenöz hidrasyon, pulmoner sekresyonları temizlemek için yararlı olabilir ve hastalara ek oksijen desteği verilmelidir. Tedavi ile $pO_2 > 60$ mm/Hg ve oksijen saturasyonunun %90-95 olması hedeflenir. Hastalar solunum fonksiyon testi ile FEV1 ve PEFr ölçümleri, kontinü pulse-oksimetre ve elektronik fetal monitorizasyon ile takip edilmelidir. Pnömoni eşlik etmedikçe antibiyotik kullanılması önerilmez.



Akut astım için birinci basamak tedavide oral, subkütan veya inhale terbutalin, albuterol, izoetarin, epinefrin, izoproterenol veya metaproterenol gibi kısa etkili bir β -agonist ajan kullanılır. Şiddetli hastalıkta bu ilaçlar intravenöz yoldan uygulanabilir. Daha önce idame amacıyla kullanılmamış ise inhale kortikosteroidler başlanır. Eğer yanıt yoksa nebülize antikolinergik bir ilaç eklenebilir. Ayrıca şiddetli alevlenmelerde intravenöz magnezyum sülfat veya teofilin kullanılması fayda sağlayabilir. Bronkodilatör ajanlara ve inhale steroidlere hızlı yanıt alınmaz ise oral veya parenteral kortikosteroidler uygulanabilir.

Status Astmatikus ve Respiratuvar Yetmezlik

30-60 dakika yoğun tedavi sonrası yanıt alınamayan şiddetli astım status astmatikus olarak tanımlanır. Bu hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Agresif tedaviye rağmen respiratuvar durum kötüleşmeye devam ederse entübasyon gerekli hale gelir.

Doğum Eylemi ve Doğum

Antepartum dönemde astım kontrolünün sağlandığı ilaçlara doğum eylemi sırasında da devam edilir. Son 4 hafta içinde sistemik kortikosteroid tedavisi almış olan gebelere eylem sırasında ve doğum sonrası ilk 24 saat, 8 saatte bir 100 mg intravenöz hidrokortizon uygulanmalıdır.

İndüksiyon ve servikal olgunlaşma için oksitosin, prostaglandin E1 ve E2 kullanılabilir. Doğum eylemi sırasında meperidin yerine fentanil gibi histamin salınımına neden olmayan narkotik analjezik ajanlar tercih edilmelidir ve epidural analjezi idealdir. Sezaryen ile doğum, trakeal entübasyon şiddetli bronkospazmı tetikleyebileceğinden dolayı spinal anestezi altında gerçekleştirilmelidir. Postpartum hemoraji yönetiminde oksitosin ve prostaglandin E1 ve E2 tercih edilir. Prostaglandin F2 α ve ergotamin türevleri şiddetli bronkospazm yapabilmeleri nedeniyle kontrendikedir.

Pnömoni

Tanım

Gebelik sırasında ortaya çıkan pnömoninin klinik özellikleri, tanısı, yönetimi ve tedavisi gebe olmayan hastalar ile benzerdir. Bununla birlikte, enfeksiyona karşı maternal duyarlılık artışı, maternal fizyolojik değişiklikler, tedavinin ve enfeksi-



yonun neden olabileceği fetal etkiler gibi ek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel sınıflamaya göre pnömoni, toplum kökenli ve hastane kökenli olarak ikiye ayrılmaktadır (9). Toplum kökenli pnömoniler, sağlıklı kişilerin günlük yaşamları sırasında ortaya çıkan pnömonilerdir. Hastane kökenli pnömoniler, son 90 gün içinde, 2 veya daha fazla gün hastanede yatış öyküsü bulunan kişilerde ortaya çıkan pnömonilerdir (10).

Epidemiyoloji

Pnömoni görülme sıklığı gebe ve gebe olmayan üreme çağındaki kadınlar arasında farklılık göstermemekle birlikte 1.5/1000'dir (11). Pnömoni insidansı gebeliğin her döneminde benzer olup pnömoni gelişimi için özellikle yatkınlık oluşturan bir periyot bulunmamaktadır. Pnömoni, antepartum dönemde obstetrik olmayan nedenler ile hastaneye başvuran hastaların %4.2'sini oluşturmaktadır (11).

Etiyolojik Faktörler

Toplum kökenli pnömonilerin çoğunda sorumlu olan patojen tanımlanamamaktadır. Neden olan patojenlerin tanımlanabildiği vakalar sadece %40 kadardır. Patojenlerin tanımlanabildiği vakalarda %23 virüsler, %11 bakteriler, %3 bakteri ve virüs koenfeksiyonları, %1 funguslar ve protozoalar izole edilmektedir. Bakteri nedenli pnömonilerin yaklaşık yarısında sorumlu olan etken *Streptococcus pneumoniae*'dir (12).

Komplikasyonlar

Pnömoni tanısı alan gebelerin yaklaşık %7'sinde entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi vardır ve maternal mortalite oranı %0.8 olarak bildirilmiştir. Pnömoni ile komplike gebeliklerde, term ve preterm prematür membran rüptürü riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Popülasyon bazlı çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, preeklampsi ve sezaryen ile doğum riskinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (13).

Yönetim

Tipik pnömoni semptomları (öksürük, nefes darlığı, balgam prodüksiyonu ve plöritik göğüs ağrısı) ortaya çıkmadan önce hastalar hafif üst solunum yolu semptomlarından ve halsizlikten yakınır. Genellikle bu dönemde hafif bir lökositoz tablosu mevcuttur. Bu bulguların varlığında tanı için göğüs radyografisi



si gereklidir. Radyografik olarak pnömoni varlığı kanıtlanan gebeler hospitalize edilmelidir. Tablo 2'de gösterilen risk faktörleri varlığında hospitalizasyon mutlaka düşünülmelidir. Etiyolojik ajanı saptamaya yönelik incelemeler rutin olarak önerilmemektedir.

Tablo 2. Şiddetli toplum kökenli risk faktörleri

Solunum sayısı ≥ 30 /dakika
PaO₂/FiO₂ oranı ≤ 250
Multilober infiltrasyonlar
Konfüzyon/Dezoryantasyon
Üremi
Lököpeni: WBC < 4000 /mikrolitre
Trombositopeni-trombosit sayısı < 100.000 /mikrolitre
Hipotermi-vücut sıcaklığı $< 36^{\circ}\text{C}$
Agresif sıvı resüstasyonu ihtiyacı olan hipotansiyon

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Kriterleri PaO₂/FiO₂ =arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu
WBC =Beyaz kan hücresi

Tedavi

Gebelikte toplum kökenli pnömoni vakalarının çoğu bir makrolid grubu ajan ile tedavi edilebilir. Daha yüksek riskli gebeler makrolid ve β -laktam kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Tedaviye tipik yanıt, 2 ila 4 gün içinde ateşin düşmesi ve lökositozun gerilemesi şeklindedir. Göğüs radyografisinde ve oskültasyon bulgularında düzelme olması için daha uzun süre gereklidir. Klinik bulgularda kötüleşme olmadığı sürece ilk 72 saat antibiyotik rejimi değiştirilmemelidir. Klinik stabilite (afebril, takipne ve taşikardi yok, normotansif, normoksemik, normal mental durum ve oral alımı tolere edebilme) sağlandığında taburculuk düşünülmelidir.

Gebelikte toplum kökenli pnömoninin ideal tedavi süresi için genel görüş minimum 5 gün tedaviye devam edilmesi, 48 ila 72 saat afebril olana kadar ve klinik stabilite sağlanana kadar tedavinin kesilmemesi yönündedir.

Öneriler

Pnömonokok aşısı, polivalan yapıda inaktif bakteriyel aşıdır. Endikasyonları gebelikte değişmez. Asplenik, metabolik hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik



kalp hastalığı olanlarda ve immün sistemi zayıflamış kişilerde endikedir. Gerekli endikasyon varlığında gebelerde 2. veya 3. trimesterde yapılması önerilmektedir (14).

İnfluenza

Tanım

İnfluenza virüsü, insanlarda ve birçok hayvan türünde akut respiratuvar enfeksiyonun en yaygın nedenidir (15). İnfluenza, orthomyxoviridae ailesinin bir üyesidir ve 8 segmentli negatif duyarlı RNA genomuna sahiptir. İnfluenza, virion proteinlerindeki antijenik farklılıklara göre 3 tipe (A, B ve C) ayrılır. Genel olarak influenza A virüsleri hem insanları hem de ördekler, tavuklar, domuzlar, balinalar, atlar, foklar ve kediler gibi hayvanları enfekte eder. İnfluenza B ve C virüsleri ise esas olarak insanları enfekte etmektedir. Hem A hem de B tipleri insanlarda salgın hastalığa neden olabilmektedir (16). Yüksek mutasyon oranları ve türler arası genetik yeniden düzenlenme potansiyeli influenza A'nın karakteristiğidir. Patogenezi ve epidemiyolojik özellikleri baz alındığında influenzanın ana alt tipleri H1N1, H5N1, H3N2, H7N7 ve H9N2'dir.

İmmün, respiratuvar ve kardiyovasküler sistemlerdeki değişiklikler nedeniyle gebe kadınlarda mortalite riski yüksektir.

Epidemiyoloji

Her yıl gebe kadınların yaklaşık %10'u influenza enfeksiyonuna yakalanmaktadır (17). Özellikle, 2009 ila 2010 yılı influenza A(H1N1) pandemisi çok şiddetliydi. Maternal Fetal Medicine Units Network çalışması verilerine göre influenza A (H1N1) enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuran gebe kadınların yaklaşık %10'u yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş olup mortalite oranı %11 olarak bildirilmiştir (18).

Risk faktörleri

Tipik olarak influenza salgınları sonbaharın son ayları ile ilkbaharın ilk ayları arasındaki dönemde ortaya çıkar. Risk faktörleri arasında gebeliğin geç dönemi, sigara ve kronik hipertansiyon yer almaktadır.



Komplikasyonlar

Komplikasyonlar büyük ölçüde maternaldir. İnfluenza pandemilerinde mortalite oranı, genel popülasyondan daha yüksektir ve mortalite riskinin 2. ve 3. trimesterde artış gösterdiği izlenmiştir (19).

Yönetim

İnfluenza virüs enfeksiyonu klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyon, komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu, sekonder bakteriyel pnömoni, sepsis ve organ yetmezliği şeklinde değişkenlik gösterebilir. Maruziyetten 1 ila 4 gün sonra ateş, öksürük, miyalji ve tremor semptomları ortaya çıkar.

Pnömoni, influenza enfeksiyonunun en sık komplikasyonudur ve sıklıkla bakteriyel pnömoniyi taklit eder. Primer influenza pnömonisi, aralıklı balgam prodüksiyonu ve radyografik interstisyel infiltrasyonlar ile karakterizedir.

Tanı için çeşitli laboratuvar testleri (jel bazlı revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu testi, immünofloresan antikor testi, antijen bazlı hızlı test, viral kültür, serolojik test) mevcuttur. Sonuç, klinik yönetimi değiştirecek ise test yapılmalıdır. Tarama için antijen bazlı hızlı test uygundur.

Tedavi

Komplike olmayan influenza enfeksiyonu için, semptomatik ve erken antiviral tedavi etkilidir (20). Birinci trimester sırasında ortaya çıkan hipertermi ile nöral tüp defektleri ve olası diğer doğum defektleri arasında ilişkili bulunmuştur. Ek olarak doğum eylemi sırasında yüksek ateş, neonatal nöbetler, ensefalopati, serebral palsi ve neonatal ölüm için bir risk faktörüdür. Bu nedenle hipertermi için asetaminofen kullanılması önerilir.

Antiviral tedavi için nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir) tercih edilir. Önerilen tedavi rejimi, günde iki kez 75 mg oral oseltamivir veya oseltamivir direnci varsa günde iki kez 10 mg inhale zanamivir kullanılmasıdır. Her ikisi için de önerilen tedavi süresi 5 gündür. Tedaviye mümkün olan en kısa sürede, tercihen semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde başlanması önerilmektedir. Bu ilaçların gebelik döneminde kullanımına dair çok az veri bulunmaktadır ancak yapılan hayvan çalışmalarında teratojenik olmadığı gösterilmiştir (21).



Öneriler

Yıllık influenza aşısı, influenza enfeksiyonunu ve ilişkili komplikasyonlarını önlemek için en etkili yöntemdir. Gebeliğin herhangi bir döneminde ve gebelik sonrası periyotta trivalan inaktive aşı güvenle kullanılabilir.

Akut Bronşit

Tanım

Akut bronşit, bronşların kendini sınırlayan inflamasyonudur. Öksürük en sık semptomdur ve genellikle balgam prodüksiyonu ile birlikte klinik olarak prezente olur.

Etiyolojik Faktörler

Bronşit vakalarının yaklaşık %90'ında etken bir virüstür. Viral etkenler arasında influenza A ve B, parainfluenza virüs tip 3, koronavirüs, adenovirüs, metapnömovirüs, rinovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs bulunur. Akut bronşit etiyolojisinde bakteriyel etkenler daha az yer kaplar. Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae veya Bordetella pertussis gibi bakteriler nadiren akut bronşit nedeni olabilirler.

Yönetim

Akut bronşit nedeniyle ortaya çıkan öksürük semptomu 1 ila 3 hafta devam eder. Öksürük 10 günden daha uzun sürerse soğuk algınlığından ziyade akut bronşit tanısı daha muhtemeldir. Balgam prodüksiyonu ikinci sıklıkta gözlenen semptomdur ve gebe hastaların yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir (22). Balgamın makroskopik incelemesinde pürülans ve renk değişikliği görülebilir ancak bu bulgular ilk planda bakteriyel enfeksiyonu akla getirmemelidir. Bu durum genellikle trakeobronşiyal epitel hücrelerinin inflamasyon nedeniyle dökülmesi sonucu meydana gelir. Yönetimde anahtar nokta akut bronşit ile pnömoni ayrımının yapılmasıdır. 3 haftadan uzun süren öksürük, taşikardi, hipoksi, yüksek ateş ve konsolidasyonu düşündüren muayene bulguları varlığında akciğer grafisi istenmelidir. Normal bir göğüs radyografisi sonucu akut bronşiti pnömoniden ayırır. Genel olarak, yerel bir salgın kanıtı olmadıkça akut bronşit etkeni patojenler için test yapılması önerilmemektedir.



Tedavi

Akut bronşit tedavisi semptomatiktir. Boğaz ağrısı, miyalji ve baş ağrısı gibi semptomları hafifletmek için asetaminofen gebelikte güvenle kullanılabilir. Nemlendirilmiş sıcak hava inhalasyonu öksürük için semptomatik rahatlama sağlar. Akut viral bronşit için antibiyoterapi önerilmemektedir. Akut bronşite bağlı ortaya çıkan öksürük semptomunun tedavisinde antitüsif ilaçların yararı yoktur bu nedenle gebelerde bu tür ajanların kullanılması önerilmemektedir.

Akut Sinüzit

Tanım

Akut sinüzit, sinüslerin kısa dönem infamasyonu olarak tanımlanır. Çoğunlukla nazal dokuların inflamasyonu eşlik ettiği için rinosinüzit olarak da tanımlanmaktadır. Gebelik döneminde meydana gelen fizyolojik hormonal etkilere bağlı nazal mukozaya konjesyonu ortaya çıkar. Bu durum rinosinüzite yatkınlık oluşturmaktadır (23).

Etiyolojik Faktörler

Hemen hemen tüm rinosinüzit vakalarında etken bir virüstür. Vakaların çok az bir kısmında sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmektedir.

Yönetim

Akut viral rinosinüzit tipik olarak 7 ila 10 günde iyileşir. Çoğu rinosinüzitli gebe hasta klasik nazal konjesyon, pürülan nazal akıntı, maksiller diş ağrısı ve hiposmi, öne eğilince şiddetlenen fasiyal ağrı veya basınç hissi gibi klasik rinosinüzit bulgularına sahip değildir (24). Gebelik döneminde rinosinüzit atipik bir prezentasyona sahip olsa da birçok kılavuz, akut bakteriyel rinosinüzit tanı kriterlerinin kullanılmasını önermektedir (25,26,27).

1. Persistan semptomlar veya 10 günden daha uzun süre geçmesine rağmen klinik iyileşme izlenmemesi
2. Şiddetli semptomlar veya yüksek ateş (>39 °C) ve pürülan nazal akıntı veya hastalığın başlangıcından itibaren en az 3 ila dört ardışık gün devam eden fasiyal ağrı



3. 5 ila 6 gün süren bir iyileşme periyoduna sahip tipik viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben şiddetlenen semptomlar veya yeni ortaya çıkan baş ağrısı, yüksek ateş ve nazal akıntı

Komplike vakalarda sinüs görüntüleme yöntemleri (sinüs radyografisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) kullanılabilir.

Tedavi

Akut viral sinüzit tedavisi semptomatiktir ancak akut bakteriyel sinüzit tanı kriterlerinden bir tanesinin varlığında antibiyoterapi başlanması önerilmektedir (27). Bununla birlikte, gebe hastalarda ateş $>39^{\circ}\text{C}$ olduğunda antibiyoterapi başlanması önerilen diğer bir tedavi şeklidir.

Tüberküloz

Tanım

Tüberküloz, dünyanın en ölümcül bulaşıcı hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir (28). Tüberküloz enfeksiyonu, sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerde daha sık görülse de gelişmiş ülkelerde artan göçmen nüfusa bağlı olarak sıklığında artış izlenmektedir.

Epidemiyoloji

2014 yılında dünya genelinde 9 milyondan fazla yeni tüberküloz vakasının ortaya çıktığı ve yaklaşık olarak 1.5 milyon kişinin bu enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Dünya genelinde 216.500 gebe kadının aktif tüberküloz enfeksiyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir (29). Total maternal ölümlerin %28'ini indirekt maternal ölümler oluşturmakta olup bu ölümlerin %15-35'i tüberküloz enfeksiyonuna bağlı meydana gelmektedir (30).

Etiyolojik ve Patofizyolojik

Gebe kadınlarda tüberküloz enfeksiyonunun seyri ve hastalığın patogenezi, gebe olmayan kadınlar ile benzerdir. Basiller vücuda girdikten sonra alveolar makrofajlar tarafından yok edilebilir ve enfeksiyon hiç ortaya çıkmayabilir fakat gelişen immün yanıtın yeterliliğine bağlı olarak az sayıda basil dorman halde kalıp latent



enfeksiyon oluşturabilir veya basillerin çoğalmaya devam etmesi sonucu aktif hastalık ortaya çıkabilir.

Hastalık sınırlandırılmaz ise enfekte makrofajlar lenfatik sistem yoluyla, lenf nodları, böbrekler, kemikler gibi vücudun diğer bölgelerine yayılabilir ve ekstra-pulmoner tüberküloz enfeksiyonu ortaya çıkabilir.

Risk Faktörleri

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) en önemli risk faktörüdür. Kötü kontrollü diyabet, böbrek yetmezliği, malignite, steroidler, yetersiz beslenme, vitamin A ve D eksikliği tüberküloz enfeksiyonu gelişimi için diğer risk faktörleridir.

Komplikasyonlar

Gebelik döneminde aktif tüberküloz tedavi edilmez ise olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Aktif tüberkülozun, preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, fetal büyüme kısıtlılığı, perinatal ölüm insidansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31).

Konjenital tüberküloz çok nadir bir antite olup maternal HIV enfeksiyonu, tüberküloz endometriti ve miliyer tüberküloz ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Umbilikal ven aracılığıyla hematogen olarak veya enfekte amniyotik sıvının fetal aspirasyonu yoluyla ortaya çıkabilir.

Neonatal tüberküloz, konjenital tüberkülozdan daha sık ortaya çıkmaktadır. Annenin yaydığı enfekte aerosollerin fetüs tarafından solunması ile meydana gelmektedir. Neonatal tüberküloz diğer konjenital enfeksiyonları taklit eder. Hepatosplenomegali, respiratuvar distres, yüksek ateş ve lenfadenopati ile prezente olabilir. Aktif enfeksiyona sahip anne izole edilmelidir. Aktif maternal enfeksiyon tedavi edilmez ise 1 yıl içinde neonatal tüberküloz gelişme riski %50'dir (32).

Klinik Değerlendirme

Semptomlar

Belirtiler genellikle minimal balgam prodüksiyonu, düşük dereceli ateş, kilo kaybı, öksürük ve hemoptizi içerir.



Laboratuvar Tesleri

Tüberkülin Cilt Testi (mantoux Testi)

Hem latent hem de aktif hastalığı tespit etmek için kullanılabilir. Gebe kadınlarda güvenle kullanılabilir. Gebelik, test sonuçlarında değişikliğe neden olmaz. Cilt testi için tercih edilen antijen, 5 tüberkülin ünitesi içeren pürifiye protein derivativesidir. 0.1 mililitre antijen içeren çözelti ön kolun volar yüzeyine intradermal olarak uygulanır. Oluşan reaksiyon uygulamadan 48 ila 72 saat sonra değerlendirilir. ≥ 5 milimetre çapında cilt reaksiyonu oluşur ise test pozitif olarak kabul edilir. Sonuç negatif ise başka değerlendirmeye gerek yoktur.

İnterferon Gamma Salınım Testi (İGRAs)

Hastadan kan örnekleri alınarak değerlendirilir. Mycobacterium tuberculosis antijenlerine yanıt olarak salınan interferon gamma düzeyi ölçülür. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı uygulanan kişilerde tüberkülin cilt testi yerine İGRAs testi ile değerlendirme önerilmektedir. Test sonuçları BCG aşısından etkilenmez (28).

Balgam Kültürü

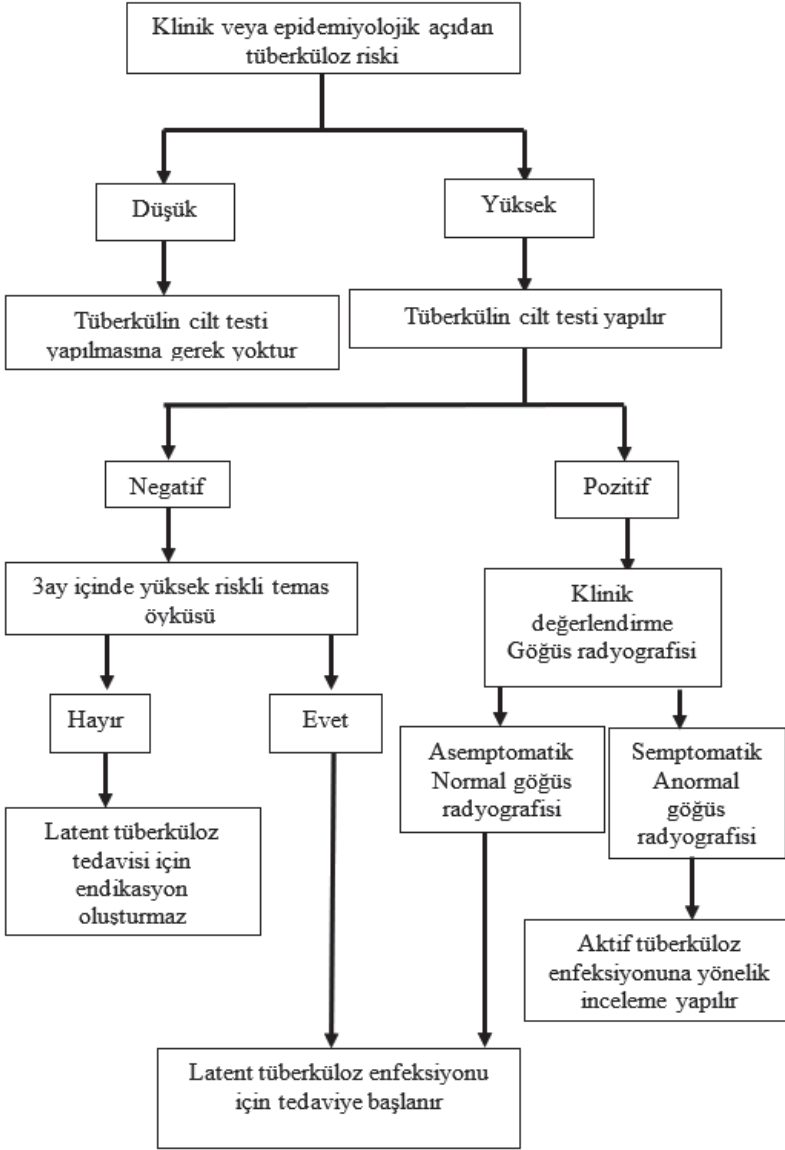
Günümüzde aktif tüberküloz enfeksiyonunun kesin tanısı balgam kültürü ile koyulmaktadır. Aktif hastalık sırasında balgam kültürlerinde yaklaşık %15-20 kadar yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Kültür testinin sonuçlanması 6 hafta veya daha uzun sürebilir.

Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisinde infiltrasyonlar, kaviter lezyonlar ve mediastinal lenfadenopati gibi bulguların izlenmesi aktif tüberküloz enfeksiyonu varlığını düşündürür.



Yönetim



Şekil 1. Tüberküloz tarama algoritması



Tedavi

Latent Enfeksiyon

Gebelikte latent enfeksiyon tedavisi için 6 ila 9 ay boyunca günlük 300 mg izoniazid verilmelidir. İzoniazid, piridoksin metabolizmasına etki ederek periferik nöropati gelişimine neden olabilir. Bu nedenle 25 mg/gün piridoksin ile kombine olarak uygulanması tavsiye edilir. İzoniazid tedavisinin en önemli yan etkisi hepatittir ve 1/1000 sıklıkta görülmektedir. Tedavi öncesi karaciğer transaminazları ve bilirübin fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Bu testler normal ise tedavi başlanmalıdır. Tedavi sırasında aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Sarılığı bulunan hastada alanin aminotransferaz seviyesi normal üst sınırın 3 katından fazlaysa veya asemptomatik hastada alanin aminotransferaz seviyesi normal üst sınırın 5 katından fazlaysa izoniazid tedavisi kesilmelidir.

Aktif Enfeksiyon

Tüberküloz tedavisi gebelik döneminde değişmez. 2 aşamalı tedavi protokolü uygulanır. Birinci aşamada 2 ay süreyle izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutol kombinasyonu uygulanır. İkinci aşamada 4 ay süre ile izoniazid ve rifampin tedavisine devam edilir. Bu 4 aylık tedavi ile mikrobiyolojik kür sağlanması amaçlanır. İzoniazid direncinin yüksek olduğu veya izoniazid direncinin değerlendirilemediği durumlarda tedaviye etambutol eklenmelidir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutol teratojenik değildir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gebe kadınlarda kullanılması önerilmektedir (33).

Öneriler

Doğum sonrası kordon kanı ve plasenta aside dirençli basil açısından incelenmelidir.

Tüberküloz tedavisi alan anne emzirmeye devam edebilir ancak yeni doğan izoniazid tedavisi almıyor olsa bile piridoksin uygulanmalıdır (33).

BCG aşısı canlı bir aşı olduğu için gebelikte uygulanmamalıdır.



Kistik Fibrozis

Tanım

Kistik fibrozis, otozomal resesif kalıtım gösteren bir ekzokrinopati olup beyazlarda en yaygın fatal genetik hastalıklardan biridir. Geliştirilmiş tedavi modaliteleri sonucu kistik fibrozisli kadınların yaşam süreleri artmış olup medyan sağkalım yaşı 37'dir. Etkilenen kadınların %4'ünün her yıl gebe kaldığı tahmin edilmektedir.

Epidemiyoloji

Kistik fibrozis görülme sıklığı her 2500 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (34).

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Otozomal resesif kalıtıma sahip kistik fibrozis, taşıyıcı anne ve baba varlığında %25 olasılıkla bir sonraki nesilde ortaya çıkar. Hastalıkla ilişkili gen 7. kromozomun uzun kolunda bulunan 230 kilobaz büyüklüğünde bir gen dir (35). Bu gen, CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) proteinini kodlar. CFTR proteini, epitel hücre membranında klorür kanalı olarak fonksiyon görür.

Kistik fibrozise neden olabilen 2000'den fazla CFTR gen mutasyonu saptanmıştır. Dünya genelinde kistik fibrozis vakalarının %66-70'i $\Delta F508$ mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. CFTR geninde meydana gelen $\Delta F508$ mutasyonu sonucu CFTR proteinin 508. pozisyonundaki fenilalanin aminoasiti kodlanamaz. Oluşan anormal CFTR proteini nedeniyle epitel hücre membranında elektrolit transportu bozular. Sonuç olarak ter bezleri, akciğer ve pankreas gibi ekzokrin bez içeren tüm vücut yapılarında yoğun, akışkanlığı azalmış sekresyon üretimi meydana gelir.

Komplikasyonlar

Geçmiş dönemde yapılan çalışmalarda olumsuz maternal ve perinatal sonuçlarda artış olduğu bildirilmiş olsa da güncel çalışmalarda kistik fibrozisli kadınların daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirilmektedir. Pulmoner fonksiyon testleri ile saptanan hastalığın şiddeti, perinatal ve maternal sonuçlar için en iyi predik-



tördür. Gebelik öncesi $FEV_1 < \%60$ olması durumunda preterm doğum, pulmoner komplikasyon ve doğum sonrası birkaç yıl içinde maternal ölüm riski artar (36). Genel olarak, kistik fibrozisli gebelerin %70-80'i sağlıklı infantlara sahip olurlar.

Yönetim

Kistik fibrozis tanısı, pilokarpin iyontoforezi ile yüksek ter klorür konsantrasyonunun saptanması ve CFTR gen mutasyonu analizi ile konulur.

Prekonsepsiyonel danışmanlık zorunludur. Kistik fibrozis taşıyıcısı çift, tıbbi genetik bölümü tarafından hastalığın kalıtsal özellikleri ve maternal-fetal tüp bölümü tarafından hastalığın gebelik dönemindeki seyri hakkında bilgilendirilmelidir. Gebelik arzusu olan kistik fibrozisli gebelere solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Gebelik öncesi $FEV_1 > \%70$ olanlar genellikle gebeliği iyi tolere ederler.

Gebelik döneminde solunum fonksiyon testi ve balgam mikrobiyolojisi aylık takip edilmelidir. Pulmoner fonksiyonlarda kötüleşme veya pulmoner enfeksiyon varlığında, hasta hospitalize edilmeli ve agresif olarak tedavi edilmelidir. Pankreatik yetmezlik nedeniyle insülin salınımı azalabilir bu nedenle, kistik fibrozisli gebelere erken diyabet taraması yapılmalıdır.

Tedavi

Mukosilyer klirensin azalması ve mukus yoğunluğunun artışı nedeniyle majör hava yollarında daralma ve akciğer enfeksiyonuna yatkınlık ortaya çıkar. Postural drenaj, mukusun akciğerlerden uzaklaştırılması için faydalıdır. β -adrenerjik bronkodilatörlerin kullanımı, hava yolu obstrüksiyonunu kontrol etmeye yardımcı olur. İnhalere rekombinant insan deoksiribonükleaz 1, mukus viskozitesini azaltarak akciğer fonksiyonunun iyileşmesini sağlar (37).

Etkilenen hastalarda diyabet, malabsorbsiyon veya karaciğer sirozu olarak kendini gösteren pankreatik yetmezlik bulunabilir. Pankreas yetmezliği, oral pankreas enzimlerinin replase edilmesini gerektirir. Malabsorbsiyon nedeniyle kistik fibrozisli gebelerde kalori alımı normal gebelere göre %120 ila 150 arasında tutulmalı ve >11 kg kilo alımı hedeflenmelidir.

Öksürük ve mukus üretiminin artması, enfeksiyon habercisidir. Stafilokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için oral semisentetik penisilinler veya sefalosporinler yeterlidir. İnhalere tobramisın ve kolistin Pseudomonas enfeksiyonunun kontrol altına alınmasında başarılıdır.



Öneriler

Doğum eylemi sırasında sıvı ve elektrolit düzeyleri takip edilmelidir. Etkilen hastaların sekresyonlarında sodyum içeriğinin artmasına bağlı olarak hipovolemiye yatkınlık meydana gelebilir.

Yenidoğanın emzirilmesine izin vermeden önce anne sütü içeriği sodyum düzeyi belirlenmelidir. Belirgin sodyum yüksekliği durumunda emzirme kontrendikedir.

Kaynaklar

1. Grindheim G, Toska K, Estensen M-E, L A Rosseland. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012; 119:94-101.
2. Van Zutphen AR, Bell EM, Browne ML, Lin S, Lin AE, Druschel CM. National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103:951-961.
3. Barnes PJ. Asthma. Kasper D, Anthony Fauci, Hauser S, Longo D, Jameson J L, Loscalzo J (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. P.1669-83.
4. Eltonsy S, Blais L. Asthma during pregnancy and congenital malformations: the challenging task of separating the medication effect from asthma itself. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1623.
5. Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, Corinne SV. Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013; 8:e60247.
6. Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:772-9.
7. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zoupper L, Addor M-J, Barisic I, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1496-1502.
8. Cossette B et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(5):459-64.
9. Heron M. Deaths leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 65:1-94.
10. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
11. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32:121-32.
12. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373:415-27.
13. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin H-C, et al. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-base study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:288.e1-288.e7.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816-9.
15. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The Frequency of Influenza and Bacterial Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10:394-403. 16)Tavakoli A, Rezaei F, Fatemi Nasab GS, Adjamezhad-Fard



- F, Noroozbabaei Z, Mokhtari-Azad T. The comparison of sensitivity and specificity of ELISA-based microneutralization test with hemagglutination inhibition test to evaluate neutralizing antibody against influenza virus (H1N1). *Iran J Public Health* 2017; 46:1690-1696.
17. Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol* 2013; 30:99-104.
 18. Varner MW, Rice MM, Anderson B, Tolosa JE, Sheffield J, Spong CY, et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009–2012 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol* 2011; 118:593-600.
 19. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517–25.
 20. Oboho IK, Reed C, Gargiullo P, Leon M, Aragon D, Meek J, et al. Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. *J Infect Dis* 2016; 214:507-15.
 21. Briggs GG, Freeman RK (Eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015
 22. Wenzel RP, Fowler AA 3rd. *Clinical practice. Acute bronchitis*. *N Engl J Med* 2006; 355:2125-30.
 23. Incaudo GA. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clib Rev Allergy Immunol* 2004; 27:159-77.
 24. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Kärjä J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980; 18:83-6.
 25. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164:425-34.
 26. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152:1-39.
 27. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54:72-112.
 28. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372:2127-35.
 29. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014; 2:710–6.
 30. WHO. Tuberculosis in Women. Geneva: World Health Organization; 2015.
 31. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017; 124:727-33.
 32. Jacobs RE, Abernathy RS. Management of tuberculosis in pregnancy and the newborn. *Clin Perinatol* 1988; 15:305-19.
 33. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Available at: https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/. Accessed March 2, 2019. [Guideline]
 34. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891-904.
 35. Patel EM, Swamy GK, Heine RP, Kuller JA, James HA, Grotegut CA. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:98-9.
 36. Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, Hodson M, Bilton D. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis. *BJOG* 2013; 120(3):354-61.
 37. Sorscher, EJ. (2015). Cystic fibrosis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine*. (19th ed., pp. 1697) New York: Mc-Graw-Hill Education.