

TUBERKULOSIS PADA KEHAMILAN

Cleopas Martin Rumende

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Fakultas Kedokteran, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta, 10430, Indonesia

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu permasalahan kesehatan terbesar di dunia. Tuberkulosis pada kehamilan juga menjadi permasalahan yang serius karena dapat berakibat buruk bagi ibu dan janin. Intervensi untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan TB dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas baik pada ibu dan anak.

Kata kunci: tuberkulosis, kehamilan

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the major health problems in the world. Tuberculosis in pregnancy is also a serious health problem due to the harmful effect for the mother and the child. Intervention in prevention, diagnosis, and medication can decrease the morbidity and mortality for the mother and the child.

Keywords: tuberculosis, pregnancy

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia dimana Indonesia menduduki peringkat kedua penyumbang insidens TB terbesar di dunia setelah India. Insidens TB di Indonesia pada tahun 2015 didapatkan sebanyak 1.020.000 kasus, atau sekitar 0,4% populasi.¹ Diperkirakan pada tahun 2011 terdapat sekitar 216.500 kasus TB aktif pada perempuan hamil di seluruh dunia, dengan beban tertinggi di Afrika dengan 41,3% kasus dan Asia Tenggara dengan 31% kasus.^{2,3} Negara dengan jumlah kasus TB pada kehamilan tertinggi adalah India, dengan jumlah 21% kasus dari seluruh dunia.³ Jumlah kasus TB pada kehamilan di Indonesia tercatat sebesar 4,4% dari seluruh kasus dunia.³

Prevalensi TB aktif pada perempuan hamil berkisar 0,06-0,25% di negara dengan angka kejadian TB rendah. Pada negara dengan beban kasus TB yang lebih tinggi, prevalensi berkisar 0,07-0,5% pada perempuan hamil negatif HIV, serta 0,7-11% dengan positif HIV.² Bahkan di

negara dengan beban kasus TB rendah seperti Amerika Serikat, insidens perawatan perempuan hamil dengan TB terus meningkat secara signifikan, terutama akibat TB ekstraparu.⁴ Dibandingkan dengan perempuan tanpa TB, perempuan dengan TB lebih banyak ditemukan pada ras Hispanik, berusia produktif muda, dengan status sosioekonomi lebih rendah. Infeksi HIV juga lebih banyak ditemukan pada penderita TB dibandingkan dengan yang tidak.⁴

RESPONS IMUN PADA TB DENGAN KEHAMILAN

Saat hamil, perempuan lebih berisiko terhadap infeksi TB karena adanya perubahan fisiologis dan stres yang terjadi selama kehamilan, sehingga menyebabkan terjadinya imunodefisiensi seluler yang memfasilitasi terjadinya reaktivasi atau infeksi *Mycobacterium*.^{2,5,6} Perempuan hamil terutama yang positif HIV dan mengidap infeksi TB laten, lebih berisiko berkembang menjadi penyakit TB aktif.²

Akibat pengaruh progesteron maka terjadi perubahan respons imun seluler yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas fagosit

Address for correspondence :

Cleopas Martin Rumende

Divisi Respirologi dan perawatan kritis, Departemen
Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Nasional
Cipto Mangunkusumo Indonesia

Email : rumende_martin@yahoo.com

How to cite this article :

TUBERKULOSIS PADA KEHAMILAN

dan sel dendritik plasmatis, dengan penurunan aktivitas sitotoksitas sel NK (*natural killer*) serta menurunnya produksi IFN- γ sehingga secara umum akan menekan respons imun alami (*innate immunity*).² Pada respons selular adaptif didapatkan juga penurunan regulasi sitokin Th1 (IFN- γ dan IL-12), yang akan mencapai titik terendah pada akhir trimester kedua dan ketiga.^{2,7} Perubahan pada imunitas humoral meliputi peningkatan kadar komplemen dan reaktan fase akut, serta peningkatan produksi imunoglobulin.²

Pada pasca-persalinan, perempuan juga lebih rentan terhadap infeksi TB. Serupa dengan sindrom rekonstitusi imun pada pasien HIV yang diterapi antiretrovirus (ARV), supresi Th1 yang terjadi selama kehamilan akan berbalik setelah persalinan (pada masa nifas). Dengan demikian dapat terjadi eksaserbasi gejala TB, disertai uji imunologis seperti tes IGRA (*Interferon gamma release assays*), serta tuberkulin cenderung memberikan hasil positif.^{6,7}

MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS

Permasalahan utama pada TB dengan kehamilan adalah adanya keterlambatan dalam mendiagnosis. Hal ini disebabkan kebanyakan perempuan hamil baru memeriksakan diri ke fasilitas kesehatan pada tahap lanjut dari kehamilannya, serta diagnosis klinis cenderung sulit karena kehamilan dapat mengaburkan gejala klinis infeksi TB.^{8,9} Beberapa gejala seperti lelah, lesu, penurunan nafsu makan, sesak, dan berkeringat juga banyak dijumpai pada kehamilan.^{9,11} Pada penderita (*Human Immunodeficiency Virus*) HIV, penilaian klinis seperti tidak ditemukannya batuk, demam, penurunan berat badan, dan keringat malam dapat menyingkirkan kecurigaan TB dengan nilai prediktif negatif yang tinggi hingga 99.3% dan spesifisitas 90,9%.^{9,11} Gejala lain seperti anemia juga dapat mencerminkan penyakit kronis seperti TB.¹² Penapisan dan penemuan kasus secara aktif perlu dilakukan untuk mendapatkan sebanyak mungkin kasus TB yang terdiagnosis untuk kemudian diobati.²

Diagnosis TB saat ini masih bergantung pada temuan BTA (basil tahan asam) secara mikroskopis, kultur BTA dan deteksi DNA secara molekuler (uji *GeneXpert* MTB/RIF)

M.tuberculosis terutama pada dahak.⁹ Walaupun sensitivitasnya rendah pada perempuan hamil, uji pewarnaan BTA masih banyak digunakan terutama di wilayah dengan keterbatasan sumber daya, karena pemeriksaan ini sederhana dan murah.⁸ Uji *GeneXpert* MTB/RIF dianjurkan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai uji diagnostik awal TB di negara dengan jumlah kasus yang tinggi, terutama pada pasien dengan dugaan TB MDR (*Multidrug Resistant*) atau dengan TB terkait infeksi HIV.^{1,3,9} Radiografi toraks dengan pelindung abdomen tetap menjadi penunjang yang penting dalam diagnosis TB, dan perlu dilakukan dengan kewaspadaan tinggi untuk menghindari paparan radiasi pada perempuan hamil.^{5,9}

Infeksi TB dapat juga terjadi pada organ ekstraparu. Berbagai laporan kasus mendokumentasikan berbagai manifestasi TB ekstraparu, misalnya perikarditis TB, spondilitis TB, peritonitis TB, abses psoas, meningitis TB, dan sebagainya.^{2,10,13,16} Banyak kasus yang didiagnosis terlambat, atau bahkan secara retrospektif setelah identifikasi adanya TB pada neonatus maupun kehamilan ektopik pada TB genital hingga paraplegia pada TB spinal.^{2, 10} Kesulitan dalam mendiagnosis TB ekstraparu ini dapat disebabkan baik kesulitan dalam teknis biopsi yang dilakukan melalui tindakan pembedahan maupun endoskopi dan juga dalam mencapai lesi, serta risiko akibat paparan obat anestesi pada janin.¹⁰ Dampak pada janin dilaporkan beragam, mulai dari asimtomatik, abortus spontan, hingga abnormalitas kongenital yang serius.²

Uji tuberkulin dan IGRA dapat digunakan untuk mendiagnosis TB laten pada perempuan hamil, namun bukan untuk mendiagnosis TB aktif.⁹ Sensitivitas uji tuberkulin tidak dipengaruhi oleh kehamilan, namun dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti keadaan imunokompromais yang dapat memberikan hasil negatif palsu atau vaksinasi BCG yang memberikan hasil positif palsu. Oleh karena itu, pada wilayah dimana mayoritas penduduknya sudah divaksinasi BCG ataupun bila status vaksinasinya tidak diketahui serta pada penderita HIV positif, pemeriksaan IGRA lebih dianjurkan untuk penapisan dan diagnosis TB.^{6,8} Terlepas dari faktor-faktor tersebut,

WHO masih menganjurkan uji tuberkulin untuk penapisan TB laten pada daerah endemik TB, karena sama baik dan lebih murah dari pada tes IGRA. Namun perlu diperhatikan adanya studi yang menunjukkan 4-29% pasien yang tidak kembali ke fasilitas kesehatan untuk pembacaan hasil, padahal mayoritas pasien ini mempunyai hasil positif pada pemeriksaan IGRA.⁷

KOMPLIKASI

Berbagai studi di Afrika, Amerika Selatan, hingga Asia Selatan melaporkan dampak obstetrik dan perinatal yang buruk pada kehamilan dengan infeksi TB yang terdiagnosis terlambat, kasus yang berat, penderita yang tidak mendapatkan pengobatan, pengobatan tidak lengkap atau tidak tuntas.^{2,9,10} Hal ini semakin diperberat dengan adanya kemiskinan, gizi kurang, buruknya dukungan sosial serta infrastruktur kesehatan.¹⁰

Perempuan hamil dengan infeksi TB lebih berisiko mengalami berbagai komplikasi kehamilan seperti abortus, korio-amnionitis, persalinan prematur, perdarahan pasca-persalinan, anemia, transfusi darah, pneumonia, sindrom gagal napas akut, penggunaan ventilasi mekanik, hingga mortalitas maternal.^{4,8} Kematian maternal yang tinggi terutama terjadi pada perempuan dengan koinfeksi TB dan HIV. Infeksi TB merupakan penyebab kematian pada 20-32% perempuan hamil dengan HIV positif di berbagai negara di Afrika. Demikian juga lebih dari 50% perempuan meninggal akibat TB selama kehamilan maupun pasca-persalinan menderita infeksi HIV positif.²

Infeksi TB pada kehamilan berkaitan dengan peningkatan angka kelahiran prematur, pertumbuhan janin terhambat, berat lahir rendah, dan kematian perinatal. Tuberkulosis ekstraparu (kecuali TB limfadenopati) pada kehamilan juga menyebabkan dampak yang cenderung lebih buruk, ditandai dengan peningkatan perawatan antenatal terkait komplikasi neonatal hingga mortalitas perinatal.^{2,6,9,10} Bahkan di negara dengan prevalensi TB yang rendah, TB maternal tetap berkaitan dengan berat lahir rendah.² Inisiasi segera pengobatan TB merupakan cara terbaik untuk mencegah komplikasi kehamilan. Dibandingkan perempuan hamil tanpa TB, perempuan hamil dengan TB yang menjalankan

pengobatan tidak memiliki risiko lebih tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas peripartum.⁴

PENATALAKSANAAN

Perawatan antenatal merupakan saat yang baik untuk penapisan dan deteksi kemungkinan adanya TB, serta pemantauan pengobatan, terutama bagi banyak wanita dengan keterbatasan akses ke pelayanan kesehatan, yang cenderung hanya memeriksakan dirinya disaat kehamilan.^{2,8} Pada wanita hamil yang didiagnosis TB, WHO menganjurkan pengobatan dengan OAT segera, ibu tetap menyusui anaknya seperti biasa, anak diberikan terapi profilaksis isoniazid selama 6 bulan, dan imunisasi BCG pada bayi setelah selesai pengobatan.^{6,10} Selama pengobatan TB, kepatuhan pasien, efek samping obat, dan ada tidaknya gejala gangguan fungsi hati, perlu dipantau ketat. Dengan kesembuhan TB, prognosis ibu dan anak akan lebih baik.⁸

Terapi Pada Perempuan Hamil

Terapi OAT yang dianjurkan pada perempuan hamil tidak berbeda dengan terapi TB pada umumnya yaitu dengan regimen standar yang terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol yang diminum selama 2 bulan (fase intensif), dilanjutkan dengan isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan (fase lanjutan).^{6,9} Regimen standar ini aman diberikan selama kehamilan.¹⁷ Suplementasi piridoksin 10 mg/hari dianjurkan pada semua perempuan hamil dan menyusui dalam pengobatan isoniazid untuk mencegah potensi neurotoksisitas pada janin.^{9,10,17} Vitamin K perlu diberikan pada bayi baru lahir yang ibunya mengkonsumsi rifampisin, karena adanya risiko perdarahan.^{6,9} Selain itu, suplementasi besi juga dianjurkan pada TB dengan anemia ringan hingga sedang.¹² Streptomisin tidak boleh diberikan selama kehamilan, akibat potensi efek samping ototoksisitas (tuli kongenital) pada janin.^{9, 17}

Perempuan hamil dengan risiko infeksi (misalnya HIV positif) atau paparan kontak TB dapat memulai profilaksis isoniazid sesegera mungkin pada trimester pertama, untuk mencegah penyebaran *M.tuberculosis* secara hematogen ke plasenta. Pada perempuan dengan risiko yang lebih rendah untuk progresi kepada infeksi aktif, terapi profilaksis isoniazid dapat ditunda hingga setelah persalinan.⁹ Terapi yang

dianjurkan adalah isoniazid dengan dosis 300 mg per hari disertai piridoksin 10-25 mg per hari selama 6 bulan.^{6,7}

Perempuan hamil dengan TB laten juga dianjurkan menerima terapi profilaksis dengan isoniazid. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan pemantauan efek samping perlu diperhatikan. Beberapa studi menunjukkan kepatuhan terapi profilaksis isoniazid pada perempuan hamil yang rendah yaitu hanya 9,3% hingga 21,2% akibat kurangnya pemantauan, dan meningkatnya risiko efek samping hepatitis.⁸ Pada perempuan hamil dengan TB laten dengan risiko yang rendah untuk menjadi TB aktif maka terapi isoniazid profilaksis dapat ditunda hingga 2-3 bulan pasca-persalinan.⁶

Ibu menyusui yang menderita TB aktif harus segera juga memulai pengobatan TB secara lengkap. Inisiasi segera terapi OAT merupakan cara terbaik untuk mencegah penularan TB pada bayi. Setelah infeksi aktif pada bayi dapat disingkirkan, bayi dapat diberikan profilaksis isoniazid selama 6 bulan, dilanjutkan dengan vaksinasi BCG.⁹ Isoniazid dapat diberikan pada tahap manapun selama kehamilan, bahkan dalam trimester pertama, karena tidak bersifat teratogenik.⁹ Namun, kemungkinan efek samping isoniazid misalnya hepatitis harus tetap dideteksi selama pengobatan terutama selama masa peripartum.^{9,10,17}

Terapi Pada Ibu Menyusui

Menyusui bukan merupakan kontraindikasi pada perempuan yang menderita TB. Perempuan yang menderita TB dengan sputum BTA negatif dapat segera menyusui setelah mengkonsumsi OAT.⁶ Semua OAT lini pertama dapat ditemukan pada ASI dengan kadar yang rendah. Semua OAT ditemukan pada ASI dengan kadar yang kurang dari 1%, kecuali isoniazid yang kadarnya berkisar 0,75% - 2,3%. Streptomisin dalam ASI tidak menyebabkan dampak yang bermakna terhadap bayi, selain itu penyerapan streptomisin melalui saluran cerna juga sangat kecil. Secara keseluruhan risiko toksisitas OAT terhadap bayi yang disusui sangat rendah sehingga aman dan dapat diminimalisasi lagi dengan cara ibu meminum obatnya tepat setelah selesai menyusui.^{9,10} Untuk OAT lini kedua perlu lebih diwaspadai, karena sedikitnya data yang

tersedia terkait kadar obat tersebut dalam ASI maupun dampaknya terhadap bayi. Oleh karena itu, ibu perlu diberikan edukasi mengenai potensi risikonya, walaupun tidak ada kontraindikasi absolut.⁶

Terapi TB MDR

Pengobatan TB MDR dengan regimen lini kedua pada ibu hamil dan menyusui, dilaporkan menunjukkan hasil yang baik bagi ibu dan anak, dengan dampak perinatal yang serupa dengan kehamilan sehat tanpa didapatkan adanya defek kongenital.^{5,6,9,18,19} Regimen yang dianjurkan yaitu meliputi 4 OAT lini kedua (termasuk parenteral) serta pirazinamid, dengan pengobatan dapat berlangsung selama 18-24 bulan.^{9,19,20} Namun demikian, perlu diketahui bahwa OAT lini kedua memiliki potensi efek samping yang lebih besar terhadap ibu dan anaknya.² Aminoglikosida yang termasuk kelas D menurut *Food and Drug Administration* (FDA), mempunyai efek samping ototoksik dan nefrotoksik bagi ibu dan janin. Kuinolon juga berpotensi teratogenik (kelas C) dan dapat menyebabkan deformitas muskuloskeletal.^{2,6} Kapreomisin juga dapat menyebabkan risiko ototoksik. Etionamid dapat menyebabkan mual dan muntah, serta efek teratogenik dalam uji pada hewan.²⁰ Namun demikian, manfaat pengobatan yang dapat diperoleh dibandingkan dengan risikonya perlu dipertimbangkan secara spesifik pada masing-masing kasus, dan selama pengobatan perlu diawasi secara ketat oleh dokter yang ahli dalam penatalaksanaan TB.^{2,20} Berbagai studi menunjukkan bahwa pengobatan TB MDR pada ibu hamil memberikan dampak maternal yang baik, sedangkan penundaan atau putusnya pengobatan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada ibu dan anaknya.⁸

INFEKSI TB PADA ANAK

Infeksi TB pada anak dapat bersifat kongenital (bawaan) atau neonatal (diperoleh setelah lahir). Namun karena sulit dalam mendiagnosis dan dalam menentukan sumber penularan, maka lebih banyak digunakan istilah TB perinatal, yaitu TB yang diperoleh anak selama kehamilan, persalinan, maupun saat bayi baru lahir.^{10,18} Sumber infeksi pada janin dapat berasal

dari penularan hematogen melalui plasenta yang kemudian dapat menyebabkan pembentukan kompleks primer pada hepar (granuloma kaseosa hepar), atau melalui aspirasi/ingesti cairan amnion yang terinfeksi sehingga dapat menimbulkan kompleks primer pada paru-paru atau saluran pencernaan.¹⁰

Gejala TB pada neonatus umumnya tidak spesifik dan dapat menyerupai infeksi bakterial atau kongenital lainnya. Gejala dapat terlihat saat lahir, tetapi lebih sering timbul pada minggu kedua atau ketiga. Gejala TB kongenital yang paling sering antara lain hepatomegali dan distress pernapasan. Berbagai gejala lain juga dapat ditemukan seperti demam, distensi abdomen, limfadenopati, sekret telinga atau hidung, letargi atau iritabilitas, kegagalan pertumbuhan, tidak nafsu makan, hingga kejang. Tidak ada gejala patognomonik untuk TB kongenital.^{10,21}

Bila didapatkan dugaan adanya TB kongenital maka harus dicari kemungkinan adanya TB pada maternal. Sebaliknya bayi yang dilahirkan dari ibu yang terdiagnosis TB memiliki risiko tinggi mengalami TB perinatal. Untuk itu bayi tersebut perlu ditapis terhadap kemungkinan adanya TB kongenital, atau dipantau akan ada tidaknya manifestasi TB aktif selama perkembangannya. Plasenta juga harus diperiksa terhadap kemungkinan terinfeksi TB.^{10,22}

Uji tuberkulin pada TB perinatal biasanya tidak memberikan hasil positif hingga 1-3 bulan, atau bahkan hingga 6 bulan.^{18,21} Demikian juga dengan uji IGRA yang belum terbukti validitasnya pada neonatus.¹⁸ Kebanyakan bayi dengan TB perinatal memperlihatkan gambaran radiografi dada yang tidak normal seperti adenopati, konsolidasi dengan kavitas, dan infiltrat parenkim paru yang difus. Hasil apusan atau kultur yang positif terhadap bakteri tahan asam dapat diperoleh dari bilasan lambung, aspirat endotrakeal, sekret telinga, cairan serebrospinal atau dari aspirat sumsum tulang. Jika diagnosis TB dapat ditegakkan, OAT harus segera diberikan untuk mencegah kematian. Pemeriksaan darah, fungsi hati, kreatinin serum serta pendengaran perlu dilakukan secara berkala.¹⁰

Sebuah studi melaporkan adanya transmisi TB yang terjadi secara vertikal dari ibu ke anak sebesar 16%, yang didapat pada ibu yang

tidak berobat atau putus berobat TB selama kehamilannya. Namun jumlah ini diperkirakan lebih kecil dari kenyataan yang ada, karena bayi yang lahir mati dan tanpa konfirmasi diagnosis mikrobiologis tidak diikutsertakan dalam studi tersebut.¹⁸ Faktor risiko tinggi lain untuk terjadinya transmisi TB secara vertikal serupa dengan TB pada umumnya yang meliputi adanya infeksi HIV dan status sosioekonomi yang rendah.²³ Pengobatan dini TB maternal pada kehamilan merupakan cara terbaik untuk mencegah TB perinatal.¹⁰ Jika bayi lahir tanpa adanya tanda infeksi TB aktif, dianjurkan diberikan pengobatan profilaksis isoniazid. Vaksinasi BCG selanjutnya diberikan setelah terapi profilaksis selesai, karena INH akan menghambat efikasi vaksinasi BCG tersebut. Vaksinasi BCG tidak boleh diberikan pada anak yang terinfeksi HIV.⁶

KOINFEKSI TB DAN HIV

Wanita hamil dengan HIV positif memiliki risiko >10 kali lebih tinggi menderita TB aktif dibandingkan dengan wanita hamil tanpa HIV.⁹ Data WHO tahun 2014 menunjukkan bahwa pada 12% penderita TB baru didapatkan positif HIV. Pada wanita hamil dengan HIV positif, adanya infeksi TB akan meningkatkan risiko transmisi vertikal HIV yaitu hingga 30% (tanpa koinfeksi TB risiko transmisi didapatkan sebesar 12%) serta meningkatkan risiko kematian ibu dan anak.^{9,10} Infeksi TB dilaporkan sebagai penyebab 6%-10% kematian maternal pada wilayah dengan prevalensi HIV rendah, dengan peningkatan hingga 15% kematian pada wilayah dengan prevalensi HIV tinggi.⁹ Sesuai rekomendasi WHO, terapi profilaksis isoniazid selama 6 bulan dan inisiasi dini anti retrovirus merupakan pencegahan utama TB pada wanita hamil dengan HIV positif.²⁹ Wanita dengan TB dan HIV positif, harus mendapatkan obat antiretrovirus sesegera mungkin, dengan berapapun jumlah CD4 pasien.⁹ Terapi profilaksis isoniazid selama 6-12 bulan aman bagi ibu hamil, dan tidak menyebabkan dampak yang buruk.²

SIMPULAN

Infeksi TB pada kehamilan dapat menyebabkan komplikasi yang buruk bagi ibu dan janin jika tidak diobati. Intervensi untuk pencegahan,

diagnosis, dan pengobatan TB dapat membawa dampak yang besar sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas baik pada ibu dan anaknya. Sesuai dengan epidemiologi TB dan HIV serta kebijakan kesehatan setempat, intervensi ini perlu dilakukan secara terintegrasi dalam pelayanan kesehatan maternal, neonatal, serta anak. Beberapa kunci utama dalam optimalisasi intervensi tersebut meliputi pelayanan kesehatan terintegrasi untuk ibu hamil dan anaknya, pencegahan transmisi vertikal HIV, program keluarga berencana, serta pelayanan kesehatan terkait TB dan HIV itu sendiri.

REFERENSI

1. WHO. Global tuberculosis report: TB disease burden. Geneva: WHO press; 2016.p.15-6.
2. Bates M, Ahmed Y, Kapata N, Maeurer M, Mwaba P, Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2015;32:124-7.
3. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health.* 2014;2:710-16.
4. El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 Million Births. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):1-18.
5. Cerezales MS, Elorza EN. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infect Microbiol CLin.* 2011;29(Supl 1):20-5.
6. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1532-49.
7. Mathad JS, Bhosale R, Sangar V, Mave V, Gupte N, Kanade S, et al. Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. *PLoS One.* 2014;9(3):e92308.
8. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:617.
9. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Ravigliione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis.* 2012;205(Suppl 2):S216 - S27.
10. Jana N, Barik S, Arora N, Singh AK. Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(9):1125-36.
11. Adler H, Lambert JS. Clinical focus: infections in pregnancy. *Hospital Practice.* 2014;42:108-42.
12. Gangopadhyay R, Karoshi M, Keith L. Anemia and pregnancy: a Link to maternal chronic diseases. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;115(Suppl.1):S11-S5.
13. Sharma JB, Naha M, Kumar S, Roy KK, Singh N, Arora R. Genital tuberculosis: an important cause of ectopic pregnancy in India. *Indian J Tuberc.* 2014;61(4):312-7.
14. Cain MA, Whiteman VE, Buhari MA, Louis JM. Positive interferon-gamma release assay leading to a diagnosis of mycobacterium tuberculosis pericarditis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):475-7.
15. Alaoui FZF, Rachad M, Chaara H, Bouguern H, Melhouf MA. Peritoneal tuberculosis in pregnancy: a case report. *Pan Afr Med J.* 2012;12:1-5.
16. Nigam A, Prakash A, Pathak P, Abbey P. Bilateral psoas abscess during pregnancy presenting as an acute abdomen: atypical presentation. *BMJ Case Rep.* 2013: 1-3.
17. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. *drug safety.* 2001;24(7):553-65.
18. De Schutter I, Schepers K, Singh M, Mascart F, Malfroot A. Latent tuberculosis in a newborn: diagnostic challenges. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1155-8.
19. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(4):547-50.
20. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015:1-20.

21. Dewan P, Gomber S, Das S. Congenital Tuberculosis: A Rare Manifestation of A Common Disease. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(1):60-2.
22. Singh V, Patra S. A Relook At Preventive Therapy for Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr*. 2011;78:205-10.
23. Obringer E, Heald-Sargent T, Hageman JR. Neonatal Tuberculosis. *Pediatr Ann*. 2015;44(5):e126-30.