

Eroin kullanan anne ve neonatal yoksunluk sendromu

Davut Bozkaya,^{1,*} Ahmet Öktem,¹ Murat Yurdakök²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: dbozkaya@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Bozkaya D, Öktem A, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Maternal use of heroin and neonatal abstinence syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 72-75.

As a case presented in this article neonatal abstinence syndrome (NAS) occurs following prenatal opioid exposure. These drugs have been associated with numerous obstetrical complications including intrauterine growth restriction, placental abruption, preterm delivery, stillbirth, and maternal death. NAS is characterized by signs and symptoms indicating central nervous system hyperirritability and autonomic nervous system, gastrointestinal tract. Symptoms of NAS typically occurs following prenatal opioid exposure 48-72 hours post-birth. Blood, hair, urine or meconium confirmation may assist the diagnosis of NAS. The Finnegan scoring system is commonly used to assess the severity of NAS. Scoring can be helpful for initiating, monitoring, and terminating treatment in neonates.

Key words: neonatal, abstinence syndrome, opioid.

ÖZET: Bu makalede sunulduğu gibi neonatal yoksunluk sendromu perinatal opioid karşılaşması sonrası oluşur. İlaç maruziyetine bağlı intrauterin yüme geriliği, plasenta dekolmanı, erken ya da ölü doğum ve anne ölümü gibi birçok obstetrik ve fetal komplikasyon görülebilmektedir. Neonatal yoksunluk sendromu santral sinir sisteminin hiperirritabilitesi, otonom sinir sistemi ve gastrointestinal sistem bulgularıyla ortaya çıkar. Bulgular genelde 48-72 saat içinde görülür. Tanı için kan, idrar, saç ve mekonyum örneklerinden opioid türevleri bakılabilmektedir. Ancak genelde klinik ve öyküden sonuçların geç elde edilmedi nedeni ile şüphe edilen bebeklerde tanı ve tedavi için Finnegan skorlaması kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, yoksunluk sendromu, opioid.

Neonatal yoksunluk sendromu (NYS) gebelik süresince bağımlılık yapan madde kullanımı olan annelerin bebeklerinde doğum sonrası karşılaştıkları maddenin eksikliğine bağlı bulguların görüldüğü bir durumdur.¹ Gelişmiş ülkelerde doğurganlık döneminde (15-44 yaş) bağımlılık yapan madde kullanım oranı %7.5, gebelikte kullanım oranı ise %4.4'dür.^{2,3} Bulgular kullanılan maddeye ve kullanma süresine göre değişir. İnterauterin karşılaşmaya bağlı plasental yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği, erken membran rüptürü, prematür doğum ve bunlara bağlı perinatal mortalite ve morbidite artmaktadır. NYS doğum sonrası en sık merkezi sinir sistemi hiperaktivitesi, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ve gastrointestinal sistem bulgularıyla bulgu

verir.^{4,5} Bu makale son zamanlarda ülkemizde görülmeye başlanan NYS konusuna dikkat çekmek için hazırlanmıştır.

Vaka Takdimi

On sekiz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden gebeliğin 38. haftasında vajinal yol ile 3000 gr ağırlığında doğduğu; zor doğum öyküsü olan bebeğin spontan solunumunun olmaması ve bradikardisi nedeniyle yaklaşık üç dakika resüsitasyon uygulandığı; izleminde kendiliğinden solunumu olan ventilatör gereksinimi olmayan hastanın jeneralize konvülsiyonu nedeniyle fenobarbital başlandı; altıncı günde nöbeti gözlenmeyen ve ek bulgusu olmayan hastanın taburcu edildiği; sekizinci günde evde görülen konvülsiyonları nedeniyle

yeniden hastaneye yatırıldığı; konvülsiyonlarının dirençli olması nedeniyle kullanmakta olduğu fenobarbital tedavisine fenitoin, levetirasetam ve midazolam tedavileri eklendiği; bunlara rağmen konvülsiyonu durdurulamayan hastanın ünitemize gönderildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde canlı bakışları ve hiperirritabilitesi olan bebeğin derin tendon reflekslerinin artmış olduğu, myoklonik atımlarının ve yaygın konvülsiyonlarının olduğu gözlemlendi. Öykü derinleştirildiğinde annenin gebelikte aktif olarak eroin kullandığı öğrenildi. NYS yönünde tedavi planlanması için için Finnegan skorlaması yapıldı. Skorunun 12 olması ve dörtlü anti epileptik almasına rağmen nöbetinin devam etmesi nedeniyle dakikada 0.001 mg/kg intravenöz morfin başlandı. Her dört saat ara ile Finnegan skorlaması ile tekrar değerlendirilen hastanın skorunda gerileme olmaması nedeni ile 12. saatinde morfin dozu dakikada 0.003 mg/kg'a kadar yükseltildi. İzleminde bulgularında gerileme olan bebeğin morfin infüzyonu beşinci gün tamamen kesildi. Eş zamanlı midazolom infüzyonu ve fenitoin dozu azaltılarak kesilen hastanın EEG sonucu normal olarak bildirilmesi üzerine levetirasetam tedavisi de kesildi. Bebeğin 23. gününde yasal izinlerin ardında bebeğin saç örneğinden opioid türevleri bakıldı ve morfin düzeyi 12.6 ng/mg olarak tespit edildi. Taburculukta skoru 0 olarak değerlendirilen bebek günde 5 mg/kg dozunda fenobarbital tedavisiyle kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde NYS semptomların genelde 48-72 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Anne emzirme döneminde bağımlılık yapan maddeleri kullanmaya devam ederse bulguların ortaya çıkması gecikmektedir. Buna karşın doğumdan önce son 24 saat içinde bağımlılık yapan maddeyi kullanmışsa bulgular daha erken çıkabilmektedir.⁸ En sık konvülsiyon, tremor, hiperirritabilite ve beslenme zorlukları gibi bulgularla ortaya çıkabildiğinden benzer klinik tabloların oluştuğu elektrolit bozuklukları, hipoglisemi, travma, santral sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksik etkilenim ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir.⁹

Neonatal yoksunluk sendromu karşımıza en sık santral sinir sistemi bulguları ile çıkar; huzursuzluk, tremor, "jitteriness", yüksek ve

tiz sesle ağlama, derin tendon reflekslerinde belirginleşme, kas tonusunda artma, uyku bozuklukları ve konvülsiyon görülebilmektedir. Hastamızda dörtlü antiepileptik (fenitoin, midazolom, levetirasetam ve fenobarbital) kullanmasına rağmen durdurulamayan konvülsiyonları nedeniyle gönderilmişti. Opioid türü maddeler bağlı NYS da konvülsiyon %2-11 oranında görülür. Genelde EEG bozukluğu tespit edilmez.^{6,7,10}

Neonatal yoksunluk sendromu merkezi sinir sistemi bulgularından sonra en sık gastrointestinal sistem bulguları ile ortaya çıkar; artmış emme refleksi buna karşın beslenme sonrası kusma ve ishal görülebilmektedir. Bunun yanı sıra otonom sinir sisteminin etkilenmesine bağlı; hipertermi, terleme, hapsirme, burun tıkanıklığı, takipne gibi bulgular görüle bilmektedir.¹¹ NYS'de bebeklerin çok farklı bulgularla ortaya çıkma nedeni tam olarak bilinmemektedir. Neden olarak annenin ilaç kullanma sıklığı, plasental ilaç metabolizmasındaki değişiklikler ve neonatal komorbidite suçlanmıştır. Yine annenin çoklu ilaç kullanması ve kullanma sıklığı semptomların çıkış zamanını ve şiddetini etkilemektedir.¹¹ NYS'nin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak nörotransmitter (norepinefrin, dopamin ve serotonin) düzeylerindeki değişiklikler suçlanmaktadır.¹²

Tanı annenin öyküde bağımlılık yapan maddeyi kullandığını itiraf etmesi durumunda kolaylaştırmaktadır. Ancak genelde çevresel ya da sosyal nedenler ile bu bilgi bebeğin bakımını yapan hekimden gizlendiğinden tanı gecikmektedir. Yeni doğan döneminde tanı mekonyum, idrar, kan ya da saç analizleri ile konabilmektedir. Ancak yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile kan ve idrar incelemelerinin katkısı kısıtlı olmaktadır. Saçtan geriye dönük bilgi vermesi nedeni ile kullanılabilir. Bu yöntemlerden en güvenilir olanı mekonyum incelemesi olup özgünlüğü %95 olarak bildirilmiştir.^{9,13} Ancak bu incelemelerin yapılmasının zor olması, sonuçlarının geç elde edilmesi ve yasal uygulamalar nedeniyle pratik uygulamada tanı ve tedavide daha çok öykü, klinik bulgular ve skorlama sistemleri dikkate alınmaktadır (Tablo I). Hastamızda da saçtan ölçüm yapma işlem yasal mevzuatlar nedeni ile 23 gün sonra yapılabilmektedir. Morfin değeri yüksek bulundu (12.67 ng/mg).⁷

Tablo I. Neonatal yoksunluk sendromlu bebeklerin tanı ve tedavisinde Finnegan skorlaması.¹⁴

Santral sinir sistemi bulguları	Puan
Aşırı yüksek sesle ağlama (veya diğerleri)	2
Devamlı aşırı yüksek sesle ağlama (veya diğerleri)	3
Beslenme sonrası 1 saat uyumak	3
Beslenme sonrası 2 saat uyumak	2
Beslenme sonrası 3 saat uyumak	1
Artmış Moro refleksi	2
Belirgin artmış Moro refleksi	3
Hafif bozulmuş tremor	1
Orta-ağır bozulmuş tremor	2
Bozulmamış hafif tremor	3
Orta-ağır bozulmamış tremor	4
Artmış kas tonusu	2
Esklerasyon	1
Myoklonik jerk	3
Jenerilize konvülsiyon	5
Otonom sinir sistemi bulguları	
Terleme	1
Ateş 37.2-38.2 °C	1
Ateş 38.4 °C ve yüksek	2
Sık esneme (>3-4 kez/aralık)	1
Beneklenme (kutis)	1
Burun tıkanıklığı	1
Hapşırma (>3-4 kez/aralık)	1
Burun kızarıklığı	2
Solunum sayısı >60/dakika	1
Solunum sayısı >50/dakika (çekişme ile birlikte)	2
Gastrointestinal sistem bulguları	
Aşırı aspirasyon	1
Kötü beslenme	2
Reflü	2
Fışkırır tarzda kusma	3
Yumuşak dışkı	1
Sulu dışkı	2

ABD Pediatri Akademisi intrauterin opioid karşılaşması olan bebeklerin en az 4-7 gün yatarak izlenmesini ve Finnegan skorlaması ile değerlendirilmesini önermektedir.⁹ Finnegan skorlanması 31 NYS ile ilişkili semptomdan oluşur, her 3-4 saate bir tekrarlanır. Elde edilen skor hem bebeğin kliniğinin şiddetini değerlendirmede yardımcı olur. Bunun yanı sıra tedavi süresini ve ilaç dozunu belirlemede de kullanılmaktadır.

Neonatal yoksunluk sendromu tedavisinde ilk yaklaşım çevresel uyaranları mümkün olduğu kadar azaltarak sakin bir ortam ve açlık uyarılarını azaltabilmek için yüksek kalorili bir tedavi sağlayarak mümkünse ilaçsız tedavidir. Ancak her şeye rağmen farmakolojik tedavi gerekli ise ilk tercih opioid türevleri (morfin ve metadon) tercih edilmektedir. Ancak 2005 yılında yapılan Cochrane değerlendirmesinde opioid kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı vurgulanmıştır.^{15,16} Opioid ürünlerinden ilk tercih oral morfin ikinci tercih ise oral metadon olmaktadır. Bunun yanı sıra çoklu ilaç kullanımı varsa fenobarbital, klonidin ve diazepam kullanılabilir. Biz hastamızda beslenme bozukluğunun olması ve oral morfin temin edilememesi nedeni ile intravenöz morfin kullandık.

Intrauterin opioid maruziyeti olan bebeklerde uzun dönem izlenimlerinde nörogelişimsel bozukluk olduğu görülmüştür. Bunun nedeni intrauterin maruziyetin yanı sıra doğum sonrası tedavilerin ve çevresel faktörlerinde etkisi olmaktadır. Dikkat eksikliği, davranış bozuklukları sık karşılaşılan sorunlardır. Bu nedenle bu bebeklerin çocuk psikiyatrisi ile ortak izlenmesi gerekir.^{7,17}

Ülkemiz gibi çevresel etkileşimin fazla olduğu toplumlarda anneler genelde bağımlılık yapıcı ilaç kullandığını saklamaktadır. Ülkemiz gibi kapalı toplumlarda üreme döneminde kadınlarda bağımlılık yapıcı madde kullanım oranı tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle yenidoğan döneminde şüpheli öykü ile birlikte kliniği açıklanamayan bebeklerde NYS akıldaki tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. McKnight S, Coe H, Davies G, et al. Rooming-in for infants risk of neonatal abstinence syndrome. *Am J Perinatol* 2016; 495-501
2. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, et al. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 488-492.
3. Merikangas KR, McClair VL. Epidemiology of substance use disorders. *Hum Genet* 2012; 131: 779-789.
4. Hulse GK, Milne E, English DR, et al. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997; 92: 1571-1579.
5. Kennare R, Heard A, Chan A. Substance use during pregnancy: risk factors and obstetric and perinatal outcomes in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 220-225.
6. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag* 2009; 5: 47-55.
7. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014; 134: e547-561.
8. Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol* 2015; 39: 561-565.
9. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129: 540-560.
10. Van Baar AL, Fleury P, Soepatni S, et al. Neonatal behavior after drug dependent pregnancy. *Arch Dis Child* 1989; 64: 235-240.
11. Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, et al. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug dependent mothers. *Pediatrics* 2006; 117: 1163-1169.
12. Spiga S, Puddu MC, Pisano M, et al. Morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2332-2340.
13. Cotten SW. Drug testing in the neonate. *Clin Lab Med* 2012; 32: 449-466.
14. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2: 141-158.
15. Jansson LM, Velez M. Neonatal abstinence syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 252- 258.
16. Velez ML, Jansson LM, Schroeder J, et al. Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning. *Pediatr Res* 2009; 66: 704-709.
17. Ornoy A, Daka L, Goldzweig G, et al. Neurodevelopmental and psychological assessment of adolescents born to drug-addicted parents: effects of SES and adoption. *Child Abuse Negl* 2010; 34: 354-368.