

Neonatal Yoksunluk Sendromu (NYS) Sıklığı ve NYS'de Sistemik İnflamatuvar Yanıtın Değerlendirilmesi

Evaluation of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) Frequency and Systemic Inflammatory Response in NAS

Şule ÖZEL¹, Cüneyt TAYMAN², Yaprak ENGİN ÜSTÜN¹, Sabriye KORKUT², Ayçağ YORGANCI¹, Hülya PARPUCU³, Dudu BURHAN¹, Elif Güler KAZANCI⁴

¹SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Kâtip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZ

Amaç: Neonatal yoksunluk sendromu (NYS) görülme oranı giderek artan, ciddi bir sorundur. Türkiye'de gebelerde yasadışı uyuşturucu kullanımı ve NYS oranı bilinmemektedir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve diğer akut faz belirteçleri sistemik inflamatuvar yanıtın göstergeleridir. Çalışmada NYS sıklığını ve NYS' lu yenidoğanlarda akut faz belirteçleri ve NLO değerlerinin ölçümünü amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizdeki doğum yapan ve madde bağımlılığı saptanan annelerin bebekleri çalışmaya dâhil edildi. Ciddi sarılığı olmayan fototerapi için yatırılan infantlar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Finnegan skoru ile NYS bulguları değerlendirildi. Çalışma grubu hastaların kanlarında hemogram, C- reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL) düzeyleri ölçüldü. NLO ve diğer belirteçleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Neonatal yoksunluk sendromu olgularının sayısının 3989 yatan hastada 16 adet olduğu (4.01/1000) saptandı. Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde NLO değerlerinin NYS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu. Her iki grubun platelet indekslerine bakıldığında ortalama platelet volümünün (MPV) değerinin NYS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$). Neonatal yoksunluk sendromu bulguları nedeniyle ilaç tedavisi alan hastalarda NLO değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Neonatal yoksunluk sendromu ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan ve giderek artan toplumsal bir problemdir. Bu ilaçlara intrauterin maruziyet yenidoğanda inflamatuvar süreci tetiklemektedir. NLO ve MPV değerlerinin NYS'lu infantlarda yüksek olması inflamasyonu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Eroin, Esrar, Gebelik, Neonatal yoksunluk sendromu, Yasa dışı ilaçlar

ABSTRACT

Objective: Neonatal abstinence syndrome (NAS) is becoming a serious problem with increasing rate. The rates of illicit drug use in pregnant women and NAS in Turkey are unknown. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and other acute phase reactants are markers of systemic inflammatory response. In this study, we aimed to ascertain the frequency of NAS, and to measure the acute phase reactants and NLR values in infants with NAS.

Material and Methods: Infants of the mothers who gave birth in our hospital and whose mothers were found to be suffering from illicit drug dependence were included in the study. Infants who were hospitalized for phototherapy without serious hyperbilirubinemia were allocated as the control group. NAS symptoms were evaluated with the Finnegan score. Hemogram, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL) levels were measured in the blood samples obtained from the infants in the study groups. NLR and other markers were compared between the groups.

Results: The number of NAS cases was found to be 16 in 3989 patients (4.01 / 1000). When hematological parameters were evaluated, the values of NLR were significantly higher in the NAS group ($p < 0.05$). Once the platelet indices in the both groups were evaluated, mean platelet volume (MPV) values were significantly higher in the NAS group ($p < 0.05$). NLR values were found to be higher in infants who received medication due to NAS symptoms ($p < 0.05$).

Conclusion: Neonatal Abstinence syndrome is a growing social problem causing serious morbidity and mortality. A certain inflammatory process is triggered in the newborn by subjecting to those illicit drugs during intrauterine period. Higher levels of NLR and MPV levels in infants with NAS indicate inflammation.

Key Words: Heroin, Marijuana, Pregnancy, Neonatal abstinence syndrome, Illicit drugs

GİRİŞ

Neonatal yoksunluk sendromu (NYS), gebelik sırasında annenin kullandığı, fetüsün maruz kaldığı uyuşturucu gibi bağımlılık yapan maddelerin doğum sonrası ani kesilmesi sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur (1,2). Hamilelik süresince yasası uyuşturucular ve diğer psikoaktif maddelerin kullanılması düşük, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, prematürite, plasenta dekolmanı gibi nedenlerle annenin ve çocuğun sağlığını olumsuz bir şekilde etkileyebilmektedir. Obstetrisyenlerin bu maddeleri (esrar, kokain, eroin, halisünojenler gibi) kullanan hamile kadınların erken teşhisini koyarak tedavisine başlaması fetusun sağlığı açısından önemlidir (3). Neonatal yoksunluk sendromunda sıklıkla eşlik eden erken doğum sorunları, enfeksiyon ve perinatal asfiksi gibi nedenlerle mortalite artmaktadır (4). Neonatal yoksunluk sendromu tanısı konulan infantlarda erken dönemde konvülsiyon, ishal, uyku ve beslenme düzenini bozan hiperirritabilite gibi tedavi edilmesi gereken bulgular görülmekle birlikte, uzun dönemde tıbbi ve davranışsal sorunlar için artmış bir risk taşımaktadırlar (4,5). Prenatal ve perinatal dönemde anneyi takip eden sağlık çalışanları madde kullanan anne adaylarını tanımlamak ve yardımcı olmak için birçok fırsata sahiptir (6). Gebelikte madde kullanımının belirlenmesi ve yönetimi, yenidoğana etkilerinin önlenmesi için önemlidir.

Nötrofil/lenfosit oranı, tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) genellikle sub-klinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (7). Madde bağımlılarında yapılan çalışmalarda inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (8). Nötrofil lenfosit oranı ve C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL) sistemik inflamatuvar yanıtın göstergeleridir. Bu çalışmada, NYS sıklığını, akut faz reaktanları (CRP, IL-6) ve NLO değerlerinin NYS tanısı alan hastalarda değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye kadın doğum kliniği ve yenidoğan yoğunbakım ünitesi (YYBÜ) tarafından 2016 Ocak ve 2017 Kasım ayları arası düzenlenmiştir. Hastanemizde doğum yapan ve madde bağımlılığı saptanan annelerin bebekleri çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma hastane etik komitesi tarafından onaylanmıştır (Etik kurul no: 07/11/2017-15). Ailelerden bilgilendirilmiş imzalı onam formu alınmıştır. Hastaların gestasyonel yaşları annenin son menstruasyon tarihine, başvuruda yapılan fetal ultrasonografi (USG) tetkikine göre ve klinik değerlendirme (Ballard skorlaması) sonucuna göre belirlenmiştir.

Annenin yaşı, anneye ait tanımlı hastalıklar, kullandığı ilaçlar, annenin gebeliği süresince enfeksiyonları, antenatal ve natal takipteki tıbbi problemleri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Annenin bağımlı olduğu ilaçlar (eroin kokain, esrar, bonzai vb.),

alkol, sigara kullanımı sorularak öğrenildi. Bebeğin doğum şekli [normal vajinal doğum (NVY), sezaryen ile doğum (C/S)], cinsiyet, vücut ağırlığı kayıt edildi. Doğum salonunda 1. ve 5. dakika APGAR skoru, resüsitasyon işlemi uygulanıp uygulanmadığı, solunum desteği tedavisi alıp almadığı kayıt edildi.

Fizik muayenesinde tremor, takipne, tiz sesli durdurulamayan sürekli ağlama, aşırı emme isteği, beslenme sonrası kısa uyku süresi, ajitasyon, artmış tonus ve irritabilite tespit edilen bebeklerde, bu bulgular ile olası erken sepsis ve erken metabolik sorunların dışlanması amacıyla laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı (beyaz küre sayısı K/mm³, % Hematokrit (htc), Hemoglobin (hgb) g/dl, trombosit K/mm³, kırmızı küre dağılımı % RDW, Platelet indexleri ve Nötrofil/lenfosit oranı) ve biyokimyasal analizler karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST – SGOT U/L) ve alanin aminotransferaz (ALT-SGPT U/L)] ve böbrek fonksiyon testleri (kan üre nitrojen (BUN) mg/dl, kreatinin mg/dl), sodyum (Na) mEq/L, potasyum (K) mEq/L, kalsiyum (Ca) mg/dl, magnezyum (Mg) mg/dl, IL-6 pg/ml ve CRP mg/dl) yapıldı. Yapılan tetkiklerde anormal laboratuvar bulgusu saptanmaması, diğer nedenleri ekarte ederek, klinik bulguların NYS nedeniyle olduğunu düşündürdü. Hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri yaşamın ilk 24-48 saati içinde alınmıştır.

Neonatal yoksunluk sendromu değerlendirmesinde Finnegan skorlama sistemi kullanıldı (9). Neonatal yoksunluk sendromu grubundaki hastalar yatışlarından başlayarak 8 saat ara ile skorlama yapılarak takip edildi. Finnegan skoru 8 ve üzerinde olan bebeklere fenobarbital (5 mg/kg/g 2xdozunda peroral), morfin-hidroklorür (0.04/mg/kg/doz, max:0.2mg/kg/doz 4xdoz subkutan) tedavileri verildi ve Finnegan skoru 0 olana kadar tedavileri devam edilerek kesildi (10).

Kontrol grubuna alınan bebekler ise genetik sendrom, sepsis, major konjenital anomalisi olmayan, kalp hastalığı, akciğer hastalığı olmayan, kan değişimi gerektirecek sarılığı, ABO ve Rh uygunsuzluğu olmayan, fototerapi için yatırılan, 36 hafta üzerinde gestasyonel haftası olan bebekler olarak belirlendi.

İstatistik Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 vs (Chicago, IL, ABD) istatistik paketi ile yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, verinin normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama±standart sapma ya da ortanca (IQR) gösterimi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerde ikili kıyaslamalarda Student t testi, kullanılırken normal dağılmayan gruplarda Man Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda ki kare testi kullanıldı. Bağımlı grupların kıyaslanmasında Friedman testi ve Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemizde 2016 Ocak ve 2017 Kasım ayları arası neonatal yoksunluk sendromu olgularının sayısının 3989 yatan hastada 16 adet olduğu (4.01/1000) saptanmıştır. Kontrol grup kriterlerine uyan 22 bebek kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Tablo I'de anne ve bebeklere ait demografik veriler özetlenmektedir. Annelerden eroin n=9 (%), esrar n=5(%), esrar+eroin n=1 (%), kokain n=1(%) ve 5 annenin bağımlı oldukları maddelerle birlikte gebeliği boyunca sigara ortalama 4 adet/gün (3-8) kullandığı ve alkol kullanan olmadığı saptandı. Annelerin hepsine bağımlılık süreleri soruldu, ancak genelde bilgi vermek istemediler. Bilgi veren 6 annenin ortalama 1.5 (2-3) yıldır bağımlı oldukları ve yaşlarının ortalama 20 (18-23) yıl olduğu izlendi. Annelerin eğitim durumları Tablo I özetlenmiştir. Kontrol grubundaki ailelerin hepsinin düzenli geliri olduğu ve en az birinin düzenli işi olduğu öğrenildi. NYS grubunda annelerden evli olanların sayısının 7 (%43.8), düzenli geliri olanların 8 (%50) olduğu öğrenildi. Beş (%31.7) annenin daha önce bağımlılık tedavisi gördükleri öğrenildi. Annelere hepatit B ve C, HIV, sifiliz (VDRL) taraması yapıldı ve hiçbiri pozitif olarak bulunmadı.

Kontrol grubundaki annelerin yaşının NYS grubundaki annelerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Her iki gruptaki annelerin gebelik sayıları, doğum şekilleri (NVY, C/S) bebeklerin cinsiyetleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Neonatal yoksunluk sendromu grubundaki annelerin hiçbirinin düzenli antenatal takiplere gelmediği öğrenildi. Neonatal yoksunluk sendromu grubundaki bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika APGAR skorları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo I). Kokain kullanan 1 anne 25 haftalık, 900 gr doğum yaptı. Neonatal yoksunluk sendromu grubunda 8 (%50) hastanın doğum haftasının <36 hafta olduğu, 6 sının eroin kullandığı, 1 tanesinin eroin ve esrar kullandığı, 1 tanesinin kokain kullandığı izlendi.

Neonatal yoksunluk sendromu ve kontrol grubu bebeklerin biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde CRP, IL-6, BUN, kreatinin, Na, K, Ca değerleri arasından anlamlı farklılık olmadığı izlendi ($p>0.05$) (Tablo II). Karaciğer enzimleri (AST, ALT) değerlerinin NYS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$). Neonatal yoksunluk sendromu grubunda Mg değerlerinin (1.7 ± 0.8) normal sınırlarda olduğu izlendi.

Table I: NYS tanısı ile takip edilen yenidoğanların annelerinin demografik değişkenlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

| Değişkenler | Kontrol grubu (n=22) | NYS grubu (n=16) | p |
|---|-----------------------------|----------------------------|-------|
| Anne yaşı (yıl)* | 27.5±4.2 (19-35) | 21.9±4.02 (16-30) | <.00 |
| Annelerin Eğitim durumu † | | | |
| Okuma/yazma bilmeyen | - | 3 (18.7) | 0.652 |
| İlkokul mezunu | 2(12.5) | 3 (18.7) | |
| Ortaokul mezunu | 6(27.3) | 2(12.5) | |
| Lise mezunu | 14(63.6) | 8(50) | |
| Gebelik sayısı † | | | |
| 1 | 3(59.1) | 11(68.8) | 0.517 |
| 2 | 6(27.3) | 3(18.8) | |
| 3 | 3(13.6) | 1(6.3) | |
| 4 | - | 1(6.3) | |
| Doğum yöntemi † | | | |
| NVD | 10(45.5) | 6(37.5) | 0.217 |
| C/S | 12(54.5) | 10(62.5) | |
| Doğumdaki gestasyonel yaş (hafta)* | 38.2±1.3 (36-40) | 34.8±3.05 (25-40) | 0.001 |
| Doğum ağırlığı (gr)* | 3209.1±402.7 (2700-4030) | 2336.3±604.5 (900-3130) | <.00 |
| APGAR 1. Dak. ‡ | 8(7-9) | 6(3-8) | 0.004 |
| APGAR 5. Dak. ‡ | 9(8-10) | 8(5-9) | 0.006 |
| Cinsiyet † | | | |
| Erkek | 13(59.1) | 8(50) | 0.743 |
| Kız | 9(40.9) | 8(50) | |

*ortalama ± standart sapma (en düşük-en yüksek) ile ifade edilmiştir.

† sayı (%)

‡ ortanca(IQR) (en düşük-en yüksek) ile ifade edilmiştir.

Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde Hgb, htc değerlerinde anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$), buna karşın RDW değerlerinin NYS grubunda anlamlı derecede düşük olduğu ($p>0.05$), beyaz küre sayısı, NLO değerlerinin NYS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu (Tablo III). Her iki grubun platelet indekslerine bakıldığında MPV değerinin NYS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$). Neonatal yoksunluk sendromu grubu hastalarda ilaç tedavisi verilen (fenobarbital ya da morfin) hastalarda NLO değerinin tedavisiz hastalara oranla daha yüksek (sırasıyla 0.682 ± 0.267 ; 0.615 ± 0.219) bulundu ($p<0.05$), ancak MPV değerinde farklılık olmadığı görüldü.

Doğum sonrası takibe alınan hastalara 8 saat ara ile Finnegan skorlaması yapıldı. Hastaların semptomlarının doğum sonrası ortalama 27.4 ± 16.5 saatte (16-64saat) ortaya çıktığı izlendi. Neonatal yoksunluk sendromu düşünülerek takibe alınan bütün hastalarımızdan Finnegan skor toplam puan ≥ 8 olduğunda Fenobarbital ve morfin tedavisi başlandı. Sekiz saat aralıklarla yapılan Finnegan skorlamasına ile tedavi takibi yapıldı ve fenobarbitale cevap vermeyen hastalara morfin tedavisi eklendi. Bebeklerden 9 tanesi semptomatik olduğu için tedavi verildi. Semptomların ağırlığına göre 6 bebek sadece fenobarbital,

3 bebek morfin+fenobarbital tedavisi aldı. Tedavi sonrası semptomların ortalama 38.2 ± 14.3 saat (24saat-72saat) de düzeldiği ve Finnegan skorunun 8 in altına indiği izlendi. Hastaların yatış süreleri 19.5 ± 27.5 gün (3gün-117gün) olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Kadınlar arasında uyuşturucu kullanımı oranının ülkeler arasında farklı olduğu görülmektedir. Bu durumun ülkelerin ekonomik, eğitim ve sosyal açıdan gelişmişlik düzeyi, yasalar ve yasa dışı maddelere ulaşım ile ilişkili olduğu açıktır. Amerika'da yapılan güncel bir çalışmada gebe kadınların %1.1'inin yasa dışı madde bağımlısı olduğu; bunun yıllar içinde giderek artarak, canlı doğum yapan annelerin bebeklerinde NYS oranının 1.2/1000'den 5.6/1000'e arttığı izlendiği ve bazı bölgelerde tüm etnik grupları da içine alacak şekilde 10 kat arttığı bildirilmektedir (1,11). Bizim çalışmamızda yoğun bakım ünitemizde yatan bebeklerde NYS sıklığı 4/1000 olarak bulundu. Bu değer farklı ülkelerdeki değerlere yakın olması ülkemizde de gebelerde bağımlılık yapıcı yasa dışı maddelere ait toplumsal sorunun boyutunun giderek arttığını açıkça göstermekle birlikte bir uyarı niteliğindedir.

Table II: NYS ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

| Değişkenler | Kontrol n=22 | NYS n=16 | p |
|-------------------|--------------|------------|-------|
| CRP (mg/dl) | 1.5±0.8 | 5.2±1.9 | 0.248 |
| IL-6 (pg/ml) | 31.6±25.8 | 51.7±102.1 | 0.194 |
| BUN(mg/dl) | 17.2±5.04 | 21.4±20.5 | 0.481 |
| Kreatinine(mg/dl) | 0.88±0.23 | 0.87±0.17 | 0.857 |
| AST(U/L) | 25.0±8.2 | 48.9±36.8 | 0.006 |
| ALT(U/L) | 22.4±8.8 | 55.4±71.6 | 0.038 |
| Na(mEq/L) | 138.2±3.5 | 139.1±4.2 | 0.765 |
| K(mEq/L) | 5.2±1.7 | 5.4±2.3 | 0.546 |
| Ca(mg/dl) | 8.2±0.8 | 7.9±0.9 | 0.463 |

Veriler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilmiştir. * $p<0.05$.

Tablo III: NYS ve kontrol grubunun hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

| Değişkenler | Kontrol n=22 | NYS n=16 | p |
|--------------------------------|--------------|-------------|--------|
| Hb gr/dl | 17.7±2.5 | 18.4±2.4 | 0.448 |
| Htc % | 54.2±6.8 | 55.7±8.2 | 0.556 |
| RDW% | 16.1±0.5 | 15.6±0.9 | 0.048 |
| WBC (10 ³ /ul) | 15.0±7.8 | 26.8±11.2 | 0.023* |
| MPV fl | 7.32±0.47 | 8.48±0.84 | <.00* |
| PDW% | 12.86±1.3 | 12.48±0.9 | 0.348 |
| Trombosit(10 ³ /ul) | 273.72±88.0 | 249.6±60.6 | 0.363 |
| PCT% | 0.19±0.06 | 0.20±0.03 | 0.714 |
| Nötrofil/lenfosit oranı | 0.589±0.276 | 0.648±0.254 | 0.002* |

Veriler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilmiştir. * $p<0.05$.

Diğer ilaçlara oranla Eroin bağımlılığı anneler arasında daha fazla görülmektedir (12). Ancak diğer yasa dışı ilaçların da (esrar, kokain, benzodiazepin ve bunların kombinasyonları) kullanımının devam ettiği izlenmektedir (13,14). Bizim çalışmamızda annelerde eroin kullanımının ön sırada olduğu, bunu esrar kullanımının ve bunların kombinasyonlarının takip ettiği izlendi. Yasa dışı uyuşturucu madde bağımlısı annelerde sifiliz, hepatit B ve C, HIV ve tüberküloz hastalıkları taranmalıdır (14). Bu hastalıkların saptanması durumunda anne ve bebekle ilgili önlemler alınmalı ve uygun tedavi planı yapılmalıdır (14,15). Çalışmamızda hiçbir annede bu hastalıklara ait pozitif sonuç saptanmadı.

Yasa dışı uyuşturucu bağımlılığı olan annelerin daha genç oldukları, evlenmemiş, işsiz, eğitim seviyesi düşük, genelde düzensiz bir yaşam tarzları olduğu ve sosyoekonomik yönden daha fakir oldukları bilinmektedir. Ayrıca gebeliklerini planlı yapmadıkları ve gebelik sürecinde antenatal takiplerinin iyi olmadığı görülmektedir (16). Bizim çalışmamızın sonuçları da bağımlı annelere ait bu verileri desteklemektedir. Bu annelerin bir kısmının daha önce tedavi gördüğü ancak tedavi sonrası tekrar madde kullanımına döndüğü öğrenildi. Bu durum daha önceden madde bağımlısı olup tedavi alanların aralıklı olarak madde kullanımı açısından testlerle takip edilmesinin, yeterli eğitim verilmesinin ve gerekli önlemlerin alınma zorunluluğunu düşündürmektedir.

Yasa dışı uyuşturucu bağımlılığı olan annelerden doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı, sıklıkla prematüre ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK) de eşlik edebilmektedir. Özellikle eroin bağımlısı annelerde, perinatal mortalite, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riski artmıştır (17,18). Bizim çalışmamızda NYS grubundaki hastaların yarısının 36 hafta altında doğan preterm bebekler olduğu ve çoğunluğunun eroin bağımlısı olduğu saptandı.

Yasa dışı uyuşturucu ilaç bağımlılığı olan annelerin yenidoğanları, uterusu bu maddeye maruz kalarak fiziksel bağımlı olmakta ve doğumdan hemen sonra NYS semptomları gelişebilmektedir (18,19). Bu hastaların semptomlarının ağırlığının takibi ve tedaviye yön verilmesi için Finnegan skorlama sistemi kullanılmaktadır (9,18). Çalışmamızda doğum sonrası takibe alınan hastalara Finnegan skorlaması yapıldı. Semptomatik olan hastalara Fenobarbital ve gerekirse morfin tedavisi başlandı ve genel bakım önlemleri alındı.

Nötrofil lenfosit oranı ve CRP, IL-6 gibi akut faz reaktanları sistemik inflamatuvar yanıtın göstergeleridir (20). Bazı çalışmalarda NLO tek başına veya diğer akut faz reaktanları ile birlikte inflamasyon ve enfeksiyonu gösterdiği, hastalıkların prognozunda kullanılabileceği belirtilmektedir (21,22). Yasa dışı ilaç bağımlısı kişilerde inflamasyonun ve inflamatuvar yanıtın arttığı görülmektedir (8). Güncel bir çalışmada yasa dışı ilaç bağımlılarında NLO kontrol grubuna göre arttığı ve inflamasyonu gösterdiği bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da NLO'nun NYS grubunda yüksek olduğu, bu yüksekliğin tedavi edilen hastalarda teda-

visizlere oranla daha da yüksek izlendiği bulundu. Ayrıca MPV gibi platelet indekslerinin de inflamasyon ve enfeksiyon belirteci olduğu gösterilmektedir (24). Çalışmamızda platelet göstergelerinden MPV değerinin NYS grubunda yüksek olduğu saptandı. Hem NLO hem de MPV değerinin NYS olan hastalarda yüksek olması, yasa dışı uyuşturucu kullanan anne bebeklerinde intrauterin maruz kalınan ilaçların subklinik inflamasyonu artırdığı, ilaca ait muhtemel morbiditeleri de artırarak, erken ve geç dönem olumsuz sonuçlara katkısı olabileceği düşünülebilir (25). Ayrıca NLO'nun NYS grubunda tedavi gerektiren hastalarda yüksek olması NYS bulgularının ciddiyetini gösteren bir işaret olarak kullanılabilir. Yenidoğan infantlarda NLO değerleri ile ilgili verilerin yetersiz olduğu izlenmektedir (26).

Çalışmamızda kontrol grubunun term bebeklerden oluşması buna karşın hasta grubunun yarısının prematüre bebek olması bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönüdür. İnflamatuvar sürecin prematüre ve term bebekte farklılıkları olduğu açıktır. Bu farklılıkları ortadan kaldırmak için kontrol grubunun gebelik haftasının hasta grubu ile bire bir eşleştirilmesi daha uygun olacaktır. Ancak çalışma süresince çalışmaya dahil edilen NYS tanısı konulan popülasyonun homojen olmaması bu kısıtlılığın en önemli nedenidir. Diğer bir kısıtlılık ise özellikle NYS grubundaki annelerin antenatal öykülerinin yetersiz oluşu ve hasta sayısı olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, yasa dışı ilaç kullanılmasından dolayı doğum sonrası ortaya çıkan NYS giderek artan toplumsal bir problemdir. Yenidoğan bebeklerde erken ve geç dönemde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bu durumun antenatal dönemde farkına varılması ve özellikle potansiyel anne adayları genç kadınların bu konuda bilinçlendirilmesi ve farkındalık oluşturulması politika haline getirilmelidir. Bu ilaçlara anne karnında maruziyet inflamatuvar süreci tetikleyebilmektedir. Sık kullanılan akut faz reaktanları negatif olsa da NLO ve MPV gibi belirteçler inflamasyonu ve NLO yüksekliği hastalığın şiddetini gösterebilir. Bu konuyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e547-61.
2. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. *N Engl J Med* 2015; 372:2118-26.
3. Goler NC, Armstrong MA, Taillac CJ, Osejo VM. Substance abuse treatment linked with prenatal visits improves perinatal outcomes: A new standard. *J Perinatol* 2008; 28:597-603.
4. WHO. Guidelines for identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy World Health Organization. 2014:224.
5. Weaver MF. Perinatal addiction. In: Graham AW, Shultz TK (eds), *Principles of Addiction Medicine*, 3rd ed. American Society of Addiction Medicine, 2003:1231.

6. Wong S, Ordean A, Kahan M; Maternal Fetal Medicine Committee; Family Physicians Advisory Committee; Medico-Legal Committee; Ad Hoc Reviewers; Special Contributors. Substance use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:367-84.
7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
8. Costello EJ, Copeland WE, Shanahan L, Worthman CM, Angold A. C-Reactive Protein and substance use disorders in adolescence and early adulthood: A prospective analysis. *Drug Alcohol Depend* 2013;133:712-7.
9. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141-58.
10. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012;129:540-60.
11. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addict Sci Clin Pract* 2014;9:19.
12. Tetstall E, Liu AJ, An El, Canalese J, Nanan R. Pregnancy and neonatal characteristics of opioid-dependent Indigenous Australians: A rural and metropolitan comparison. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49: 279-84.
13. Huybrechts KF, Bateman BT, Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Rough K, Mogun H, et al. Risk of neonatal drug withdrawal after intrauterine co-exposure to opioids and psychotropic medications: Cohort study. *BMJ* 2017;358:3326.
14. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. OCHNAS Consortium. A multicenter cohort study of treatments and hospital outcomes in neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e527-34.
15. ACOG Committee on Practice Bulletins; Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;111:1001-20.
16. Shainker SA, Saia K, Lee-Parritz A. Opioid addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:817-25.
17. Behnke M, Eyler FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *Int J Addict* 1993;28:1341-91.
18. Grossman MR, Berkwitz AK, Osborn RR. An initiative to improve the quality of care of infants with neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2017;139:e20163360.
19. Sinha C, Ohadike P, Carrick P, Pairedeau P, Armstrong D, Lindow SW. Neonatal outcome following maternal opiate use in late pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 2001;74:241-6.
20. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:146.
21. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfaloglu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:591-6.
22. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophilelymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:585-90.
23. Özkan N, Sonmez MB, Durmus P, Tas, Gorgulu Y, Cinar R, Kose, Vardar ME. Elevated neutrophil lymphocyte ratio in patients with substance use disorders. *European Psychiatry* 2017;41:S872-S873.
24. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akça H, Kara S, Tatli MM, et al. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab* 2014;60:1193-200.
25. Witt CE, Rudd KE, Bhatraju P, Rivara FP, Hawes SE, Weiss NS. Neonatal abstinence syndrome and early childhood morbidity and mortality in Washington state: A retrospective cohort study. *J Perinatol* 2017;37:1124-9.
26. Povroznik JM, Engler-Chiurazzi, Nanavati T, Pergami P. Absolute lymphocyte and neutrophil counts in neonatal ischemic brain injury. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312117752613.