

# Doğumdan Hemen Sonra Uygulanan Prednizolonun Mekonyum Aspirasyon Sendromunun Şiddeti Üzerine Etkileri<sup>1</sup>

THE EFFECTS OF PREDNISOLONE WHICH WAS ADMINISTERED JUST AFTER DELIVERY, TO THE SEVERITY OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME

Dr.Ercan KIRIMI\*, Dr.Oğuz TUNCER\*\*, Dr.Abdullah CEYLAN\*\*\*

\* Yrd.Doç., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,

\*\* Uz., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,

\*\*\*Prof., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD, VAN

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada mekonyum aspirasyon sendromlu (MAS) bebeklere doğumdan hemen sonra uygulanan prednizolonun etkileri araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Aralık 1999 ile Haziran 2002 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tedavi edilen ve MAS saptanan 95 yenidoğan alındı, 80'i çalışmayı tamamlayabildi. Doğumdan hemen sonra 41 bebeğe, 2 mg/kg/gün dozunda ve üç gün süreyle intravenöz yolla prednizolon uygulandı. Plasebo 39 bebeğe verildi. Hastaların vital bulguları, kan gazları ve sonuçlar kaydedildi.

**Bulgular:** Her iki grubun cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlıkları ve doğum salonundaki entübasyon ve mortalite oranları ile Apgar skorları birbirine benzerdi ( $p>0.05$ ). Prednizolon uygulanan bebeklerin solunum sıkıntısı süresi, oksijen tedavi süresi, ventilatörde kalış süresi ve hastanede kalış süresi diğer gruba göre anlamlı olarak kısa bulundu ( $p<0.05$ ). Prednizolon uygulanan bebeklerde postnatal 6. saatten itibaren pH ve transkutanöz saturasyon değerleri anlamlı olarak daha yüksek, fraksiyonel inspire edilen oksijen konsantrasyonu ve parsiyel karbondioksit basıncı ise daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak prednizolon uygulanan bebeklerde solunum sıkıntısının daha çabuk düzeldiği, oksijen ihtiyacının daha erken kaybolduğu, ventilatörden kurtulmanın ve hastaneden taburcu olmanın daha erken olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla MAS saptanan bebeklere erken dönemde intravenöz yolla prednizolon uygulanmasının MAS'nun şiddetini azalttığı fakat mortalite oranını etkilemediği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mekonyum aspirasyon sendromu, Prednizolon

T Klin Pediatri 2003, 12:159-168

## Summary

**Purpose:** In this study, we studied the effects of prednisolone which was administered just after delivery in the newborns who had meconium aspiration syndrome (MAS).

**Materials and Methods:** Ninety-five newborns born through meconium and diagnosed as MAS in the first four hours of life, were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit between December 1999 and June 2002. Eighty of them could complete the study. Just after delivery, 2 mg/kg per day of prednisolone were administered to forty-one newborns via intravenously for three days. Thirty-nine newborns were given placebo. Vital functions, blood gases and outcomes of them were followed and recorded.

**Results:** Gender, route of delivery, birth weight, intubation rate in delivery room, mortality rate and Apgar scores were similar in both groups ( $p>0.05$ ). The durations of respiratory distress, oxygen treatment, ventilatory treatment and hospitalization were found to be significantly lower in the newborns who were administered prednisolone than other infants ( $p<0.05$ ). Whereas, transcutaneous oxygen saturation and pH were found to be higher in infants who were administered prednisolone, fractional inspired oxygen concentration and partial corbondioxyde pressure were significantly lower beyond the postnatal sixth hours ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We found that the duration of respiratory distress and oxygen demand were lower, ventilatory weaning and discharge times from hospital were earlier in the newborns who were administered prednisolone. We concluded that the administration of prednisolone via intravenously just after delivery in infants who had MAS, decreased the severity of disorder, but didn't change the mortality rate.

**Key Words:** Meconium aspiration syndrome, Prednisolone

T Klin J Pediatr 2003, 12:159-168

Tüm doğumların ortalama %9-20'sinde mekonyuma rastlanmaktadır. Normal şartlarda fetus ancak postnatal yaşamda mekonyum çıkarılmasına rağmen; plasenta ve doğum travayı ile ilgili problemler bebeğin intrauterin dönemde de anal sfinkterin gevşemesine ve mekonyum çıkarmasına neden olmaktadır. Mekonyumlu doğumların yaklaşık %3-6'sında mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gelişmektedir (1-4). MAS yenidoğan döneminde son derece ciddi morbidite ve mortaliteye yolaçan patolojik bir durumdur. Amnion sıvısında mekonyum varlığı perinatal mortaliteyi belirgin artırdığı gibi, yenidoğan ünitelerindeki genel mortaliteyi de artıran klinik problemlerin başında gelir (5-9).

Son yıllarda MAS'un patogenezinde enflamasyonun da önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Buna göre mekonyumun kendisinin alveollerde iltihabi olayları başlattığı, mediatörlerle birlikte bir süre sonra yaygın ödem ve şiddetli enflamasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (10,11). Bu bilgilerle beraber enflamasyonu baskılamaya yönelik tedaviler de gündeme gelmiştir. Bunların başında güçlü antiinflamatuvar etkileri olan steroidler gelmektedir. Yaklaşık 25 yıl önce kullanılan ve birkaç çalışmada etkisiz olduğu ileri sürülen steroidler hakkında, son yıllarda uygun zamanda ve dozda uygulandığında faydalı olduklarına dair spesifik deneysel çalışmalar bildirilmiştir. Mekonyum bulaşığı olan bebeklere, özellikle enflamasyon reaksiyonları başlamadan yani çok erken dönemde steroid uygulanmasıyla faydalı etkiler sağlanabileceği umulmaktadır (12-15).

Bu çalışmada mekonyumla doğan yenidoğanlara doğumdan hemen sonra, çok erken dönemde prednizolon uygulayarak, bu ilacın MAS'nun gidişine, hastalığın şiddetine ve mortalite oranına etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Aralık 1999 ile Haziran 2002 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tedavi edilen ve MAS tanısı konan 95 yenidoğan bebek alındı. Mekonyumlu olmasına rağmen ölü doğan bebekler, respiratuvar distress sendromu veya erken neonatal sepsis, pnömoni

gelişen bebekler, pulmoner hemoraji, ağır asfiksi ve intraventriküler kanama nedeniyle uzun süre ventilatör tedavisi alan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan bebeklerin soyadı, gestasyon yaşı (son adet tarihine göre veya New-Ballard skorlamasına göre hesaplanmış), cinsi, ağırlığı, doğum tipi (sezaryen veya normal spontan vajinal doğum), 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum salonunda entübasyon gerekip gerekmediği, doğumdan sonra ortalama 1, 8, 18-24 ve 24-48. saatlerdeki kapiller kan gazı değerleri ve dakika solunum sayıları ile kalp tepe atımları ve kan basıncı değerleri, altı saatte bir ölçülen hood içi oksijen değerleri, tanıları, solunumun düzeldiği ve oksijen ihtiyacının kaybolduğu saatler ile hastaların sonuçları kaydedildi. Postnatal ortalama 4. saatte göğüs radyografileri elde edildi.

MAS şu kriterlere göre belirlendi: 1)Amnion sıvısında mekonyum varlığı, 2)Yaşamın 4. saatinde elde edilen göğüs radyografisinde retikülo-granüler infiltrasyon, parsiyel atelektazi, bölgesel havalanma artışı gibi MAS lehine bulgular saptanan bebekler, 3)Laboratuvar bulgularıyla da desteklenen, erken neonatal sepsis ve pnömoni yokluğu (3-5). Bebekte asfiksi varlığı için ise şu kriterler kullanıldı: 1)Doğumda arterial kordon kanı pH değerinin 7.22'den düşük olması, 2) 5. dakika Apgar skorunun 5 ve altında olması, 3)Asfiksi ile uyumlu anamnez ve klinik bulgular bulunması (6,7).

Mekonyumla doğan bebeklerin tümüne standart protokol uygulandı: Buna göre bebek ilk nefesini almadan bu konuda tecrübeli asistan tarafından 8 veya 10 FG aspirasyon katateri ile oronazofarengeal aspirasyon yapıldı. Daha sonra doğurtulan bebek eğer deprese değilse yalnızca tekrar orofarengeal aspirasyon ve diğer rutin işlemler uygulandı. Eğer bebek deprese doğmuş ise endotrakeal entübasyon yapılarak trakea ve bronşlar temizlendikten sonra resüsitasyon uygulandı. 1. ve 5. dakika Apgar skorları deneyimli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanları tarafından hesaplandı. Mekonyumla boyalı doğan tüm bebekler Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine alındılar ve solunum sıkıntısı, oksijen ihtiyacı açısından göz-

lendiler. İlk dört saatte solunum sıkıntısı gözlenen bebekler yukarıdaki kriterlerden sonra çalışmaya dahil edildiler.

Hastaların kan gazı değerleri için standart lanset ile topuktan standart heparinize kapiller tüpe kan alındı ve örnekler ilk 5 dakika içinde ABL-500 Radiometer (Denmark) cihazında çalışıldı. Hemolizli, pıhtılı ve ilk 5 dakika içinde çalışılmayan örnekler değerlendirmeye alınmadı. Hastaların aldıkları fraksiyonel inspire edilen oksijen miktarları (FiO<sub>2</sub>) hood içinden SLE-Oxymeter (England) ile ölçülerek kaydedildi. Ventilatördeki (SLE-2000, England) bebeklerin FiO<sub>2</sub> değerleri direk dijital göstergeden okunarak kaydedildi. Hastaların kalp atım değerleri ve transkutanöz oksijen saturasyonları BCI Oxymeter (USA) ile elde edildi. Kan basıncı değerleri ise kilosuna uygun disposable (Vital Signs) tansiyon manşonları kullanılarak dijital Invivo-Research (USA) marka cihazlarla kaydedildi.

Mekonyumla boyalı olarak üniteye alınan ve randomize olarak seçilen bebeklere 1 mg/kg/12 saatte bir olmak üzere prednizolon (Prednisolon 25 mg. amp. Fako) intravenöz yolla uygulandı. Postnatal ilk 4 saat içerisinde MAS bulguları gelişmeyen bebekler çalışma dışı bırakıldı. MAS tanısı konulan bebeklere ilaç 12 saatte bir olmak üzere toplam 6 doz uygulandı. Prednizolon uygulanmayan bebeklere plasebo olarak aynı miktar serum fizyolojik verildi ve MAS gelişenler kontrol grubu olarak çalışmaya alındılar. Hastaların vital bulgularını ölçen ve kayıtlarını tutan hemşireler çalışmadan haberdar edilmedi.

Çalışmaya alınan ve MAS saptanan hastaların tümüne 100 mg/kg/gün sultamisilin (Alfasid flk., Fako) ve 15 mg/kg/gün amikasin (Amikozit amp., Eczacıbaşı) intravenöz yolla başlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri önce standart hazırlanmış formlara kaydedildi. Daha sonra bu veriler bilgisayara yüklendi ve SPSS v10.0 hazır istatistik programı ile işlendi. Verilerin değerlendirilmesinde Student's t-testi, varyans analiz, ki-kare testleri kullanıldı. P değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ailelerinden izin alındı. Çalışma için

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alındı.

### Bulgular

Çalışma süresince MAS saptanan 95 bebek çalışmaya dahil edildi. Fakat bunlardan 3'ü doğumdan kısa bir süre sonra eksitus olması, 4'ünde erken neonatal pnömoni ve sepsis saptanması, 3'ünde respiratuvar distres sendromu saptanması, 3 bebekte ağır serebral harabiyet ve intrakraniyal kanama olması ve uzun süre ventilatör tedavisi görmesi ve 2 hasta da daha tedavi edilmeden ailesinin istemi üzerine üniteden çıkarılması nedeniyle toplam 15 bebek çalışmadan çıkarılarak değerlendirmeye alınmadılar. Böylece MAS tanısı konan ve prednizolon uygulanan 41 bebek 1. grubu, uygulanmayan 39 bebek 2. grubu oluşturdu.

Prednizolon uygulanan grup 1'deki yenidoğanlarla plasebo verilen grup 2'deki bebeklerin cinsiyet dağılımı ve doğum şekilleri benzer bulundu. Her iki gruptaki bebeklere de benzer oranda doğum odasında endotrakeal entübasyon uygulanmıştı ve mortalite oranları arasında da fark bulunmadı (p<0.05). Veriler Tablo 1'de gösterildi. Her iki grupta Apgar skorları 5'in altında olan bebek oranları birbirine benzerdi (p>0.05). 1. grupta 1. ve 5 dk. Apgar skoru 5'in altında olan bebek sayısı ve oranları sırasıyla 30 (%73.1) ve 6 (%14.6) idi. Aynı oranlar 2. grupta sırasıyla 32 (%82) ve 8 (%20) olarak bulundu.

Her iki grubun gestasyon yaş ve doğum ağırlığı karşılaştırıldığında birbirine benzer bulundu (p>0.05). Hastanede yatış süresi, oksijen tedavi süresi ve solunum sıkıntısı zamanı grup 2'de an-

**Tablo 1.** Her iki gruptaki cins, doğum tipi, entübasyon ve mortalite oranlarının karşılaştırılması

	Grup 1 n=41	Grup 2 n=39	P
Erkek	28	29	0.363
Kız	13	10	
Spontan vajinal doğum	33	30	0.453
Sezaryen	8	9	
Doğum odasında entübasyon	10	10	0.551
Eksitus	5	7	0.342

**Tablo 2.** Her iki gruptaki bebeklerin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, yatış ve tedavi süreleri ile eksitus olan bebeklerin yaşam zamanlarının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SD	p
Gestasyon yaşı (hafta)	Grup 1	41	40.1	1.1	0.251
	Grup 2	39	39.6	2.4	
Doğum ağırlığı (gr)	Grup 1	41	3528	741	0.183
	Grup 2	39	3319	647	
	Grup 2	39	5.67	1.87	
Yatış Süresi (gün)	Grup 1	41	5.10	2.91	0.001
	Grup 2	39	8.62	4.34	
Solunum sıkıntısı süresi (saat)	Grup 1	38	49.5	20.1	0.001
	Grup 2	29	117.6	16.4	
Oksijen tedavi süresi (saat)	Grup 1	37	53.7	19.7	0.001
	Grup 2	29	137.0	15.3	
Eksitus zamanı (saat)	Grup 1	5	58.8	51.1	0.334
	Grup 2	7	90.0	53.4	
Ventilatör süresi (saat)	Grup 1	11	30.5	24.5	0.003
	Grup 2	10	89.6	50.8	

**Tablo 3.** Prednisolon uygulanan (grup 1) ve uygulanmayan (grup 2) yenidoğanların, yaşamın ilk saatinde elde edilen parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SD	p
pH	Grup 1	41	7.04	0.75	0.359
	Grup 2	39	7.19	0.13	
Parsiyel karbondioksit basıncı (mmHg)	Grup 1	41	64.1	25.3	0.406
	Grup 2	39	59.6	23.0	
Baz açığı (mmol/L)	Grup 1	41	-9.8	6.9	0.287
	Grup 2	39	-8.3	5.5	
Bikarbonat (mmol/L)	Grup 1	41	17.2	5.6	0.528
	Grup 2	39	16.4	4.9	
Sistolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	41	68.8	11	0.158
	Grup 2	39	65.6	8.5	
Diyastolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	41	37.7	7.9	0.854
	Grup 2	39	37.4	6.1	
Kalp tepe atımı (/dk)	Grup 1	41	132	16	0.937
	Grup 2	39	132	26	
Solunum sayısı (/dk)	Grup 1	41	72	9	0.177
	Grup 2	39	75	10	
Transkutanöz oksijen satürasyonu	Grup 1	41	89.3	4.7	0.068
	Grup 2	39	87.4	4.2	
FiO <sub>2</sub> (%)	Grup 1	41	56.9	10.4	0.092
	Grup 2	39	60.7	9.8	

lamli olarak daha uzun bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup 1'de 5 bebek, grup 2'de 7 bebek eksitus oldu. Eksitus olan bebeklerin yaşam zamanları birbirine benzerdi. Veriler Tablo 2'de gösterildi.

Her iki gruptaki bebeklere de doğumun ilk saati içinde kapiller kan gazı bakıldı ve vital fonksiyonları yakından takip edildi. İlk saatte elde edilen değerler birbirine benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 4.** Her iki gruptaki bebeklerin, postnatal ortalama 8. saatte elde edilen bulgularının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SD	p
Kan gazı alınma zamanı (saat)	Grup 1	41	8.2	2	0.138
	Grup 2	39	7.5	2	
pH	Grup 1	41	7.33	0.09	0.00
	Grup 2	39	7.25	0.09	
Parsiyel karbondioksit basıncı (mmHg)	Grup 1	41	42.5	10.9	0.00
	Grup 2	39	59.7	15.3	
Baz açığı (mmol/L)	Grup 1	41	-4.2	3.6	0.317
	Grup 2	39	-5.0	3.2	
Bikarbonat (mmol/L)	Grup 1	41	20.1	3.0	0.175
	Grup 2	39	26.8	3.1	
Sistolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	41	70	8	0.200
	Grup 2	39	67.5	9	
Diyastolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	41	44.3	8.1	0.01
	Grup 2	39	38.6	6.2	
Kalp tepe atımı (/dk)	Grup 1	41	137	16	0.469
	Grup 2	39	133	23	
Solunum sayısı (/dk)	Grup 1	41	67.6	7.2	0.001
	Grup 2	39	77.1	15.7	
Transkutanöz oksijen satürasyonu	Grup 1	41	92.1	3.1	0.010
	Grup 2	39	90.1	3.8	
FiO <sub>2</sub> (%)	Grup 1	41	48.9	11.6	0.000
	Grup 2	39	57.9	9.6	

Her iki gruptaki bebekler yaşamın ortalama 8. saatinde tekrar değerlendirildiler. pH, diyastolik tansiyon ve transkutanöz oksijen satürasyonu değerleri 2. grupta, parsiyel karbondioksit değeri ve solunum sayısı 1. grupta daha düşük bulundu. 1. gruptaki bebeklerin daha az oksijen gereksinimleri vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

Her iki grubun ortalama 22. saatteki değerleri karşılaştırıldığında solunum sayısı, oksijen ihtiyacı ve parsiyel karbondioksit basıncı 1. gruptaki bebeklerde daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). pH değeri de 1. grupta anlamlı olarak normal değerlere daha yakın bulundu (Tablo 5).

Ortalama 36. saate gelindiğinde 1. gruptan iki ve 2. gruptan bir hasta eksitus olmuştu. Yaşayan diğer bebeklerin verileri karşılaştırıldıklarında yine solunum sayısı, oksijen ihtiyacı ve parsiyel karbondioksit basıncı 1. gruptaki bebeklerde anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). pH değeri ve transkutanöz oksijen satürasyonu 1. grupta anlamlı olarak normal değerlere daha yakındı (Tablo 6).

Çalışmaya alınan bebeklerin bir kısmında MAS veya tedaviye bağlı komplikasyonlar saptandı. Persistan pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, pnömoni ve pulmoner hemoraji oranları her iki grupta da benzerdi ( $p>0.05$ ). Hasta sayıları ve oranlar Tablo 7’de gösterildi.

Çalışmaya alınan bebeklerde MAS tanısı yanında diğer başka problemler de saptandı. MAS’lu bebeklerle birlikte en fazla asfiksi tanısı kondu. Bunu hipoksik iskemik ensefalopati takip etti. İki grupta da saptanan tanı oranları anlamlı farklı bulunmadı ( $p>0.05$ ) Tablo 8’de çalışmaya alınan yenidoğanlarda MAS yanında saptanan diğer tanımlar ve yüzde oranları gösterildi.

### Tartışma

Yenidoğanda MAS’nun patogenezi ile ilgili çeşitli görüşler öne sürülmektedir. Bunlardan en önemlisi MAS’da mekonyumun kendisinin enflamasyona yolaçtığı ve bu patogenetik süreçte bağlı olarak klinik bulguların geliştiğidir. Bu

**Tablo 5.** Prednisolon uygulanan (grup 1) ve uygulanmayan (grup 2) bebeklerin postnatal ortalama 22. saatteki bulgularının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SD	p
Kan gazı alınma zamanı (saat)	Grup 1	40	22.1	1.9	0.116
	Grup 2	39	22.7	1.4	
pH	Grup 1	40	7.37	0.10	0.008
	Grup 2	39	7.29	0.15	
Parsiyel karbondioksit basıncı (mmHg)	Grup 1	40	37.8	9.1	0.000
	Grup 2	39	55.7	13.6	
Baz açığı (mmol/L)	Grup 1	40	-3.3	4.5	0.333
	Grup 2	39	-4.3	4.6	
Bikarbonat (mmol/L)	Grup 1	40	21.5	3.7	0.079
	Grup 2	39	19.9	4.0	
Sistolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	40	68.7	8.6	0.813
	Grup 2	39	69.2	9.3	
Diyastolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	40	41.3	6.3	0.382
	Grup 2	39	42.7	7.9	
Kalp tepe atımı (/dk)	Grup 1	40	137	17	0.468
	Grup 2	39	134	15	
Solunum sayısı (/dk)	Grup 1	40	61.5	8.1	0.000
	Grup 2	39	77.4	21.4	
Transkutanöz oksijen satürasyonu	Grup 1	40	92.1	3.5	0.058
	Grup 2	39	90.4	4.3	
FiO <sub>2</sub> (%)	Grup 1	40	41.8	12.5	0.000
	Grup 2	39	54.9	9.4	

enflamasyon teorisi günümüzde birçok yazar tarafından benimsenmiştir (10,11). Bunun üzerine son yıllarda artan sayıda bu enflamatuvar süreci önlemeye yönelik tedaviler ve araştırmalar yapılmaktadır. Steriodler güçlü antiinflamatuvar özellikleriyle en başta kullanılan ilaçlar olmuşlardır. Steriodler özellikle yenidoğanın kronik akciğer hastalığında geniş biçimde kullanıldığından ve özellikleri iyi incelendiğinden MAS'da da ilk kullanılan ve etkileri araştırılan ilaç grubu olmuşlardır (14,15).

Özellikle deneysel çalışmalar steroidlerin özelliklerini daha iyi anlamamıza yolaçmıştır. Yamada ve ark. (16) in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmada mekonyumla boyalı amniotik sıvının polimorf nüveli lökositler için kemotaktik aktivite gösterdiklerini ortaya koydular. Buna göre polimorf nüveli lökosit eklenen mekonyumlu amniotik sıvıda daha yüksek oranlarda TNF $\alpha$ , IL-

1 $\beta$ , ve IL-8 saptadılar. Çalışmanın sonucunda mekonyumun kendisinin bir kemo-attractan ajan olduğunu bildirdiler.

Literatürde MAS'ın patogenezini açıklamaya yönelik çok sayıda hayvan deneyi gerçekleştirilmiştir. Wu ve ark. (11) 1-7 günlük domuz yavrularında deneysel olarak MAS oluşturdukları. Hayvanların bir kısmına antiinflamatuvar olarak deksametazon uyguladılar. Yazarlar MAS'nun oluşmasında enflamatuvar ajanların önemli rol oynadıklarını gösterdiler. Elde edilen trakeal aspiratlarda belirgin oranda sitokinleri artmış buldular. Deksametazon uyguladıkları hayvanlarda ise bu enflamatuvar sürecin kısmen baskılandığını bildirdiler. Solunum problemleri ve ventilatörden erkenden kurtulma deksametazon uygulanan domuz yavrularında anlamlı olarak daha iyiydi. Fakat bu çalışmada deksametazonun kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri saptanmamıştır. Aynı

**Tablo 6.** Prednisolon uygulanan (grup 1) ve uygulanmayan (grup 2) bebeklerin postnatal ortalama 36. saatteki bulgularının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SD	p
Kan gazı alınma zamanı (saat)	Grup 1	39	47.6	1.7	0.332
	Grup 2	38	47.8	0.4	
pH	Grup 1	39	7.41	0.04	0.000
	Grup 2	38	7.33	0.10	
Parsiyel karbondioksit basıncı (mmHg)	Grup 1	39	35.4	8.2	0.000
	Grup 2	38	50.4	14.9	
Baz açığı (mmol/L)	Grup 1	39	-1.9	1.3	0.827
	Grup 2	38	-2.1	3.5	
Bikarbonat (mmol/L)	Grup 1	36	22.3	2.5	0.633
	Grup 2	38	21.9	3.8	
Sistolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	39	70.5	5.8	0.166
	Grup 2	38	68.1	8.6	
Diyastolik tansiyon (mmHg)	Grup 1	39	40.7	6.0	0.529
	Grup 2	38	39.4	10.2	
Kalp tepe atımı (/dk)	Grup 1	36	137	7.1	0.615
	Grup 2	38	139	19.0	
Solunum sayısı (/dk)	Grup 1	39	55.9	10.7	0.000
	Grup 2	38	71.1	16.2	
Transkutanöz oksijen saturasyonu	Grup 1	39	92.6	3.1	0.003
	Grup 2	38	90.6	2.6	
FiO <sub>2</sub> (%)	Grup 1	39	30.8	8.6	0.000
	Grup 2	38	54.7	9.6	

**Tablo 7.** Her iki gruptaki MAS'lı hastalarda gelişen komplikasyonlar

	Grup 1 n=41		Grup 2 n=39	
	n	%	n	%
Persistan pulmoner hipertansiyon	3	7.3	3	7.6
Pnömoni	3	7.3	2	5.1
Pnömotoraks	1	2.4	2	5.1
Pulmoner hemoraji	1	2.4	1	2.5

yazarlar çalışmanın bir parçası olarak MAS saptadıkları yenidoğan bebeklere 7 gün boyunca 0.5 mg/kg/gün dozunda deksametazon uyguladıklarında, 2-4. günlerde kontrol grubuna kıyasla MAS'lı bebeklerde daha düşük pCO<sub>2</sub> ve daha yüksek pH bildirdiler. Deksametazon tedavisi sırasında bebeklerde 2. ve 3. günlerde geçici bir tansiyon ve glukoz yükselmesi saptadılar (11).

**Tablo 8.** Çalışmaya alınan hastalarda saptanan diğer tanımlar ve oranları

	Grup 1 n=41		Grup 2 n=39	
	n	%	n	%
Perinatal asfiksi	14	31.1	17	43.5
Hipoksik iskemik ensefalopati	4	9.7	5	12.8
Brachial pleksus paralizisi	2	4.8	-	-
Hipokalsemi	4	9.7	5	12.8
Hipoglisemi	2	4.8	2	5.1
Makrosomi	3	7.3	2	5.1
Neonatal konvülsiyon	7	17	7	17.9
Uzamış membran rüptürü	1	2.4	2	5.1
Down sendromu	1	2.4	-	-
Diabetik anne bebeği	1	2.4	-	-

Soukka ve ark. (17) 11 domuz yavrusunda MAS modeli oluşturarak yüksek doz (30 mg/kg) metilprednisolonun etkilerini incelediler. Hayvan-

lara 3 ml/kg %20 konsantrasyonda mekonyum vermeden 30 dakika önce intravenöz yolla bolus metilprednizolon uyguladılar. Vital bulguların yanında pulmoner tansiyonu da takip ettiler. İlk saatlerden itibaren metilprednizolon uygulanan gruptaki domuz yavrularında daha yüksek PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ve daha düşük pulmoner basınç değerleri bulduklarını bildirdiler. Periferik lökosit sayısının ilerleyen saatlerde metilprednizolon uygulanan grupta daha düşük olduğu bulundu. Fakat akciğer dokusunda lökosit infiltrasyon dağılımı ise benzer bulundu. Yazarlar metilprednizolonun fosfolipaz A2'yi inhibe ederek vazoaaktif maddelerin ve arazişonik asit gibi enflamatuvar maddelerin oluşmasının engellendiğini ve bu olumlu bulguların bu etkilere bağlı olabileceğini yorumladılar. Sonuç olarak yüksek doz steroid tedavisinin MAS'lu domuz yavrularında pulmoner hipertansiyon ve diğer solunum değerlerini iyileştirdiğini gösterdiler.

Soukka ve ark. (18) bir başka çalışmalarında juvenil domuzlar kullanarak MAS modeli oluşturular. Mekonyumun enflamatuvar rolünü anlamaya yönelik bu çalışmada plazmada endotelin-1 ve atrial natriüretik peptid düzeylerini ölçtüler. Çalışmada 11 juvenil domuz mekonyum verilmeden hemen önce 30 mg/kg bolus metilprednizolon uyguladılar. Diğer 6 domuz ise plasebo verdiler. İlk saatlerde her iki gruptaki domuzların plazma endotelin-1 ve atrial natriüretik peptid düzeyleri benzer olmasına rağmen, ortalama 6 saat sonra bu iki bileşimin plazma düzeylerinde artma saptandı. Fakat metilprednizolon verilen hayvanlarda bu iki bileşimin artışı anlamlı olarak diğerlerinden daha az bulundu. Bunun yanında pulmoner tansiyon düzeyleri de yine steroid verilen grupta daha düşük bulundu ve kolayca iyileşme gösterdi. Çalışma sonunda yazarlar enflamatuvar sürecin MAS'nun gelişiminde önemli rol oynadığını ve bunun yüksek doz metilprednizolon ile kısmen baskılabileceğini ve bu sayede MAS bulgularının ve pulmoner hipertansiyonun hafifletilebileceğini gösterdiler.

Da Costa ve ark. (19) 14 yenidoğan bebekte deksametazonun etkilerini araştırdılar. Çalışma grubundaki tüm bebeklerde MAS ve pulmoner hipertansiyon bulunuyordu. Bebeklere deksametazon diğer çalışmalara göre daha geç dönemde,

gönemde, yaşamın 48-96 saatleri arasında uygulanmıştı. Burada steroidin profilaktik etkilerinden değil de daha çok iyileştirici ve yatıştırıcı (rescue therapy) etkilerinden faydalanılmıştı. Yazarlar MAS ve pulmoner hipertansiyonu olan ve deksametazon uygulanan bebeklerin solunum parametrelerinin kontrol grubuna göre daha çabuk düzeldiğini, pulmoner hipertansiyonun daha kolay iyileştiğini ve ECMO'ya gidişin daha az olduğunu gösterdiler. Diğer çalışmalara göre daha geç dönemde başlansa bile deksametazonun yararlı olduğu sonucuna vardılar. Bir başka hayvan çalışmasında deneysel olarak MAS oluşturulan köpek yavrularına çok erken dönemde uygulanan intravenöz prednizolonun etkileri araştırıldı. Buna göre prednizolon uygulanan köpek yavrularında MAS şiddeti daha azdı ve solunum sayısı, oksijenasyon, parsiyel karbondioksit basıncı ile akciğerlerin histopatolojik skorlama değerleri daha iyi idi. Prednizolon dozu artırdıkça bu değerler daha da olumlu bulundu (20).

Steroidlerin antenatal dönemde dahi uygulanmasının akciğer üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Gebe ratlara doğumdan önce steroid verilmesiyle yavru ratların akciğer epitelinde nitrik oksit sentaz enziminin attığı ve bunun da nitrik oksit artışına yol açtığı gösterilmiştir (14). Nitrik oksit akciğerlerin matürasyonunda ve fonksiyonunda önemli görevler üstlenmektedir. Yukarıdaki çalışmalardan da anlaşıldığı gibi özellikle erken dönemde MAS'lu yenidoğanlara steroid uygulandığında MAS tablosunu hafifletebileceği görülmektedir. Steroidler bu etkilerini; a)Granülosit aksiyonunu modifiye ederek, b)Sitokinlerin salınımını önleyerek, c)Vazoaaktif substanslar salınımını sağlayıp böylece vazomotor aktiviteyi düzenleyerek, d)Akciğerde ödem gelişimini önleyerek gösterdiği söylenebilir (20-22).

Bizim burada sunduğumuz çalışma, yukarıda bildirilenlerden bazı farklılıklar içermektedir. Çalışmamızda antienflamatuvar ilaç olarak prednizolon kullanılmıştır. Literatürde yukarıda da ifade edildiği gibi çoğunlukla deksametazon kullanılmıştır. Deksametazonun antienflamatuvar etkisi prednizolondan 6 kat daha fazla olmasına rağmen etkisi çok geç ortaya çıkmaktadır. Halbuki MAS



akut ve acil bir durum olduğundan çabuk etkili prednizolon veya metilprednizolon kullanılması daha uygun gözükmektedir. Uygulama olarak MAS geliştiği veya gelişebileceği düşünülen bebeklere 1 mg/kg dozunda 12 saatte bir ve toplam 6 doz, yani üç gün süreyle uygulanmıştır. Bu uygulama süresi diğer çalışmalardan daha kısadır. MAS ile ilgili asıl patogenetik süreç, ilk üç günde çok şiddetli olmakta ve daha sonra yenidoğan bebeğin kendi antienflamatuvar ve uyum mekanizmaları devreye girmektedir. Genellikle iyileşen olguların bulguları üçüncü günden sonra hızla düzelmektedir, bir başka deyişle MAS nedeniyle eksitus olan bebekler ilk üç gün içerisinde ölmektedirler (8-10). Bu yüzden bizim görüşümüze göre etkisi çabuk başlayan steroid türlerinin MAS'lu bebeklerde kullanılması daha uygun gözükmektedir.

Çalışmamızda prednizolon uyguladığımız bebeklerin 6. postnatal saatten itibaren solunum sayısı, pH, pCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> ve transkutanöz oksijen saturasyonu değerlerinin daha iyi bulunduğu saptanmıştır. Doğumdan hemen sonra uygulanan prednizolonun etkisinin 6 saat içerisinde bebeklerin bulgularına etki ettiği ve MAS'ın daha hafif seyretmesine yol açtığı çalışmamızda gösterilmiştir. Prednizolon kullandığımız bebeklerin içerisinde hipertansiyon gelişen olmadı. Literatürde steroid kullanırken bazı yenidoğanlarda özellikle 2. ve 3. günden sonra hipertansiyon bildirilmesine rağmen biz böyle bir bulguya rastlamadık (11). Yalnızca bizim kontrol grubumuzda yeralan 39 bebeğin ortalama 8. saatteki diyastolik tansiyon değerleri ortalaması prednizolon kullanan 41 bebekten anlamlı düşük bulunmuş olsa da bunun prednizolon kullanımı ile açıklanması oldukça güçtür.

Çalışmamızın en önemli yanlarından biri prednizolon kullanılan 41 MAS'lu yenidoğanda solunum bulgularının anlamlı olarak daha erken düzelmesi, oksijen ihtiyacının daha erken kaybolması ve daha erken taburcu olabilmeleridir. Literatürdeki çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Soukka ve ark. (17) ile Da Costa ve ark. (19) bildirdikleri çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak solunum problemlerinin anlamlı olarak steroid verilenlerde daha çabuk kaybolduk-

larını bildirdiler. Oksijen ihtiyacının prednizolon verilenlerde anlamlı olarak erken dönemde azalması ve kaybolması oksijen toksisitesine bağlı komplikasyonların da azalmasına yolaçabilecek değerli bir bulgu olmuştur. Gerçekten yenidoğan döneminde ve özellikle prematüre bebeklerde oksijen tedavisine bağlı ve toksisite halen ciddi bir problem olarak durmaya devam etmektedir.

MAS gelişen ve ventilatör ihtiyacı olan bebeklerin prednizolon kullanıldıklarında daha çabuk ve kolay biçimde ventilatörden kurtuldukları çalışmamızın bir başka dikkat çeken bulgusudur. Prednizolon kullanılan ve ventilatör tedavisi gereken 11 bebeğin ortalama ventilatör yardımı süresi 30.5 saat iken prednizolon kullanılmayan 10 bebekte bu değer 89.6 saat gibi çok uzun bir süre olarak bulundu. Literatürde de benzer sonuçlar rapor edilmiştir (11,19).

Tüm bu olumlu bulgulara rağmen her iki gruptaki eksitus oranları birbirine benzer bulunmuştur, bir başka deyişle MAS'lu bebeklere prednizolon uygulanması mortalite oranını değiştirmemiştir. Prednizolon uygulanan grupta 5 bebek eksitus olurken, uygulanmayan grupta ise 7 bebek eksitus olmuştur. Wu ve ark. (11) deksametazon verdikleri bebeklerde 1/23, vermediklerinde ise 2/27 oranında eksitus gözlediklerini ve aralarında anlamlı fark olmadıklarını bildirmişlerdir. Steroid uygulamanın hastalığın semptomlarını azaltmasına rağmen ağır olgularda eksitusa gidişi şimdilik önlemediği izlenmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada 80 MAS'lu bebek izleme alınmış ve 41'ine prednizolon uygulanmıştır. Prednizolon uygulanan bebeklerde solunum sıkıntısının daha çabuk düzeldiği, oksijen ihtiyacının daha erken kaybolduğu, ventilatörden kurtulmanın ve hastaneden taburcu olmanın daha erken olduğu saptanmıştır. Prednizolon uygulanan yenidoğanlarda postnatal 6. saatten itibaren kan gazı değerlerinden pH ve pCO<sub>2</sub>'nin, transkutanöz oksijen saturasyonu ve FiO<sub>2</sub>'nin düzeldiği izlenmiştir. Bu bulgularla MAS saptanan bebeklere erken dönemde intravenöz yolla prednizolon uygulanmasının MAS'un şiddetini azalttığı fakat mortalite oranını değiştirmedeği sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Harlow FHD, Spencer JAD. Obstetrics for the neonatologist. In: Rennie JM, Robertson NRC eds. Textbook of Neonatology, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 168-9.
2. Phibbs RH. Delivery room management. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG eds. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 1999: 293-4.
3. Yoder BA. Meconium stained amniotic fluid and respiratory complications: Impact of selective tracheal suction. Obstet Gynecol 1994; 83:77-84.
4. Liu WF, Harrington T. The need for delivery room intubation of thin meconium in the low risk newborn: A clinical trial. Am J Perinatol 1998; 15:675-82.
5. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: Results of the multicenter collaborative trial. Pediatrics 2000; 105:1-7.
6. Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, Tibballs J, Phillips B, Zideman D, Van Reempts P, Osmond M. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Resuscitation 1999; 40:71-88.
7. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. Pediatrics 2000; 29-35.
8. Erkkola R, Kero P, Polvi HS, Korvenranta H. Meconium aspiration syndrome. Ann Chirurg Gyneacol 1994; 83:106-9.
9. Rossi EM, Philipson EH, Williams TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: Intrapartum and neonatal attributes. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:250-1.
10. Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Evaluate exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model meconium aspiration. Pediatrics 1997; 100:998-1003.
11. Wu JM, Yeh TF, Wang JY, Wang JN, Lin YJ, Hsieh WS, Lin CH. The role of pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome (MAS). Pediatr Pulmonol Suppl 1999; 18:205-8.
12. Frantz ID, Wang NS, Thach BT. Experimental meconium aspiration: Effects of glucocorticoid treatment. J Pediatr 1975; 86:438-41.
13. Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: a controlled study. J Pediatr 1977; 90:140-3.
14. Lin YJ, Yeh TF, Hsieh WS, Chi YC, Lin HC, Lin CH. Prevention of chronic lung disease in preterm infants by early postnatal dexamethasone therapy. Pediatr Pulmonol 1999; 27:21-6.
15. Schrod L, Neuhaus T, Horwitz AE, Speer CP. The effect of dexamethasone on respiratory-dependent very-low-birth-weight infants is best predicted by chest x-ray. Pediatr Radiol 2001; 31:332-8.
16. Yamada T, Minakami H, Matsubara S, Yatsuda T, Kohmura Y, Ikuo S. Meconium-stained amniotic fluid exhibits chemotactic activity for polymorphonuclear leukocytes in vitro. J Reprod Imm 2000; 46:21-30.
17. Soukka H, Halkola L, Aho H, Rautanen M, Kero P, Kaapa P. Methylprednisolone attenuates the pulmonary hypertensive response in porcine meconium aspiration. Pediatr Res 1997; 42:145-50.
18. Soukka H, Jalonen J, Kero P, Kaapa P. Endothelin-1, atrial natriuretic peptide and pathophysiology of pulmonary hypertension in porcine meconium aspiration. Acta Paediatr 1998; 87:357-9.
19. Da Costa DE, Nair AK, Pai MG, Khusaiby SM. Steroids in full term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension due to meconium aspiration syndrome. Eur J Pediatr 2001; 160:150-3.
20. Kirimi E, Tuncer O, Kösem M, Ceylan E, Taş A, Taşal I, Balahoroğlu R, Caksen H. The Effects of Prednisolone and Serum Malondialdehyde Levels in Puppies with Experimentally Induced Meconium Aspiration Syndrome, JIMR 2003; 31:113-22.
21. Holopainen R, Laine J, Halkola L, Aho H, Kaapa P. Dexamethasone treatment attenuates pulmonary injury in piglet meconium aspiration. Pediatr Res 2001; 49:162-8.
22. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. Pediatrics 1978; 62:454-9.

**Geliş Tarihi:** 08.11.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Ercan KIRİMİ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD, 5200, VAN  
ercank@lycos.com

\*Bu çalışma 46. Milli Pediatri Kongresi'nde (15-19 Ekim 2002, Mersin) serbest bildiri olarak sunulmuştur.