



Mekonyum Aspirasyon Sendromu Meconium Aspiration Syndrome

Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş¹, Mustafa Akçalı¹, Ferda Özlü¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Meconium-stained amniotic fluid occurs in approximately 13% of normal pregnancies and 5% of these infants develop meconium aspiration syndrome. Meconium aspiration syndrome is mostly a problem of term and postterm infants. There may be mild tachypnea or dispnea, respiratory insufficiency and persistant pulmonary hypertension in meconium aspiration syndrome. Meconium aspiration syndrome has a complex pathophysiology. Babies with meconium aspiration syndrome have both acute effects and long term morbidities such as bronchial reactivity and wheezing. Although there is improvement in pathophysiology and treatment modalities, it is still difficult to treat meconium aspiration syndrome. In this paper, management of newborns with meconium stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome in antenatal, natal and postnatal period are reviewed.

Key words: Meconium, aspiration

ÖZET

Mekonyumlu amniyon sıvısı normal gebeliklerin %13'ünde gözlenir ve bu hastaların %5'inde mekonyum aspirasyon sendromu gelişir. Mekonyum aspirasyon sendromu daha çok miadında ve postmatüre bebeklerde görülür. Mekonyum aspirasyon sendromunda hafif takipne ve dispneden ağır solunum yetmezliği ve persistan pulmoner hipertansiyona kadar değişen çok farklı bir klinik tabloya rastlanabilir. Mekonyum aspirasyon sendromu kompleks fizyopatolojiye sahip ciddi bir yenidoğan hastalığıdır. Yenidoğan döneminde mekonyum aspirasyon sendromu geçiren bebeklerde, akut etkilerin yanında uzun dönemde anormal bronşial reaktivite, hışıltılı solunum gibi solunum sistemi patolojilerine rastlanmaktadır. Tedavide birçok yardımcı, ilave tedaviler de kullanılmaya ve denenmeye devam edilmektedir. Bu derlemede amniyon sıvısı mekonyumlu olan ve mekonyum aspirasyon sendromlu bir bebeğin antenatal, natal ve postnatal dönemdeki yönetimi aktarılmıştır.

Anahtar kelimeler: Mekonyum, aspirasyon.



Giriş

Fetüste intrauterin dönemde gestasyonun 20. haftasına kadar mekonyum pasajının olduğu bilinmektedir. Daha sonra anal sfinkterin inervasyonunun gerçekleşmesi ile birlikte mekonyum barsaklarda birikmeye başlar. Bu nedenle mekonyumlu amniyon sıvısı sıklığı 20-34. GH'da olan bebeklerde nadirdir. Doğum sırasında mekonyumunu yapan bebekler genellikle term veya postterm olan bebeklerdir. ABD ve Avustralya/Yeni Zelanda'da yapılan ve 14 milyondan fazla bebeğin alındığı bir kohort çalışmada mekonyum aspirasyon sendromunun (MAS) en fazla 37-41 hafta arasında olduğu ve ABD'de MAS insidansının, Avustralya/Yeni Zelanda'da ise entübasyon gerektiren MAS insidansının 41. haftada 2-3 kat arttığı gösterilmiştir^{1,2}.

Gestasyon yaşına göre küçük doğum ağırlıklı bebekler, fetal distres bulgusu veren bebekler, fetal distrese neden olabilecek plasental yetersizliği veya kord basısı olan bebeklerde daha sık izlenmektedir. Birinci dakika Apgar skoru <6 olan ASM'li bebeklerin %20-30'unda kord basısı fetal strese neden olmaktadır. Kord basısı nedeniyle vagal uyarı artmakta, parasempatik sistem aktive olarak anal sfinkter açılmaktadır. Eğer amniyon sıvısında mekonyum varsa bu bebeklerin fetal kalp monitörizasyonu ve Apgar skorları normal olsa bile solunum sıkıntısı gelişme riskinin amniyon sıvısı temiz olanlara göre 100 kat daha fazla olduğu görülmektedir³. Bu derlemede MAS'ın insidansı, klinik bulguları, mekonyumlu amniyon sıvısı olan bir bebeğin doğumda yönetimi ve MAS'ın tedavisi irdelenecektir.

İnsidans

Mekonyumlu boyalı amniyotik sıvı normal gebeliklerin %5-24'ünde (ortalama %13) görülür (pretermde %5.1, termde %16.5, posttermde %27.1) ve olası bir fetal distres göstergesidir. Amniyotik sıvıda mekonyum ve anormal kalp hızı paterni olan hastalarda perinatal mortalite %3-22.2, neonatal mortalite ise %7-50'dir. Mekonyum aspirasyon sendromu ise MBAS ile doğan bebeklerin %2-10'unda görülmektedir. Son çalışmalara göre 37. gebelik haftasından büyük bebeklerde MAS sıklığı %0.4-1.8'dir. Gebelik haftası (GH) arttıkça risk artmaktadır ve 41-42. gebelik haftasından sonra sıklık %1.2-1.4'e yükselmektedir^{4,5}. Mekonyumlu amniyon sıvısı insidansı ABD'de 1990-1992 yılları arasında %5.8, iken, 1997-1998 yılları arasında %1.5'e düşmüştür⁶. Bu düşüşün nedeni muhtemelen gestasyon yaşı >41 hafta olan doğumlardaki %33'lük azalma ve fetal kalp hızı paterninin yakın takip edilmesidir⁶.

Patofizyoloji

Normalde fetüsler nefes verirken alveol içindeki amniyon sıvısı orofarinkse doğru itilir. Ancak bebek fetal distreste ise gasping türü hareketler olur ve amniyon sıvısı dolayısı ile mekonyum trakeaya veya büyük bronşlara aspire edilir. Ölü doğan fetüslerin alveollerinde mekonyum tespit edilebilmesi olayın antenatal olabileceğini göstermektedir. Bebek doğduktan sonra soluma hareketi ile birlikte mekonyum akciğerin distaline doğru ilerler³.

Mekonyum aspirasyon sendromunda altta yatan patofizyoloji iki bölümde incelenebilir: 1- Fetal hipoksi, 2- Mekonyumun akciğere olan etkileri. Mekonyum havayollarında kısmi veya tam tıkanıklığa neden olarak, sepsis, inflamasyon, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımına neden olarak, surfaktan sentezi ve fonksiyonunu inhibe ederek, epitelyal hücrelerin apoptozuna neden olarak ve pulmoner vasküler direnci arttırarak MAS'a neden olabilir. Mekonyum akciğerde kısmi tıkanıklığa neden olduğunda ball-valve mekanizması ile akciğer hava girişi sağlanır ancak hava çıkışı azaldığı için hava hapsi, ve ardından %10-30 bebekte olduğu gibi pnömotoraks gelişir. Tam tıkanıklıkta ise atelettaziler daha fazladır⁷.

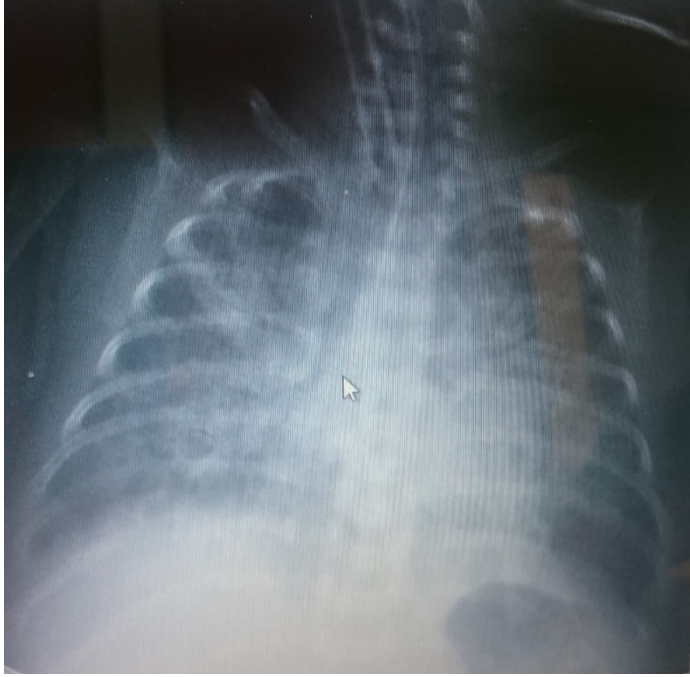
Mekonyum birçok maddeden oluşur ve çoğunluğu gastrointestinal sistem kaynaklıdır. İçinde tükrük, mide, pankreas ve barsak sıvıları, mukus, safra ve safra asidi, sellüler debris, lanugo kılları, fetal mumsu maddeler ve kan bulunur. Bu nedenle fetal dönemde immün sistem tarafından tanınmayan birçok komponenti vardır. Normalde steril olmasına rağmen immün sistem tarafından antijen olarak tanınır ve saatler içinde inflamasyona neden olur. Patofizyolojisi halen tanımlanamamıştır. Fetal hipoksik stres kolon aktivitesini arttırır, mekonyum pasajı olur ve fetal gasping hareketleri ile mekonyum aspire edilir. Olayın akut peripartum bir olay olmadığı, kronik intrauterin bir hasardan kaynaklandığı ile ilgili kanıtlar çoktur^{7,8}. Mekonyum aspirasyon sendromunun patofizyolojisi karmaşıktır. Aspire edilen mekonyum birkaç mekanizma ile normal solunumu bozar. Aspire edilen mekonyum ile akut havayolu obstrüksiyonu olur, surfaktan disfonksiyonu ve inaktivasyonu gelişir. Vazokonstriktif ve inflamatuva rmediatörlerle kimyasal pnömoni oluşur ve persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) gelişir. Mekonyum aspirasyon sendromunda akciğer kompliyansı azalmıştır, yüzey gerilimi artmıştır, atelettaziler oluşur ve hipoksemi vardır. Mekonyum aspirasyon sendromunda ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, kısmi atelettazilere bağlı intra pulmoner şantlar ve PPHT'a bağlı ekstrapulmoner şantlar hipoksemi nedenleri arasındadır. Aspire edilen mekonyumun kıvamına bağlı olarak mekonyum ya kısmi ya da tam havayolu obstrüksiyonuna

neden olarak hiperinflasyona veya atelektaziye neden olur. Biriken hava nedeni ile pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi hava kaçakları gelişir. Alveol içindeki mekonyum surfaktan inaktivasyonuna neden olur ve surfaktan protein A ve B üretimini azaltır^{9,10}. Ayrıca surfaktanın viskozitesini ve yapısını bozar, surfaktan proteinlerinin yapısını bozar, surfaktan proteinlerinin düzeyini azaltır, geniş yüzeyde aktif formu daha az aktif forma dönüştürür. Ayrıca hasarlanmış alveol kapiller membrandan plazma proteini ve proteolitik enzimler salınır ve inflamasyona neden olabilir. Mekonyum nötrofiller için iyi bir kemoatraktandır. Birkaç saat içinde alveol, büyük havayolları ve akciğer parankiminde nötrofil ve makrofajlar gözlenir. Mekonyumun içinde de proinflamatuvar mediyatörler vardır. Bu nedenle hem direkt hem de indirekt olarak inflamasyona neden olur. Mekonyum aspirasyon sendromlu hastaların %15-20'sinde PPHT gelişir. Mekonyum aspirasyon sendromunda sıkça gözlenen PPHT'un nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır ancak olayın hem fetal hem de neonatal hipoksi nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir. Mekonyumun pulmoner damarlar üzerindeki etkisi karmaşıktır. Ratlarda invitro çalışmalarda mekonyumun trakea ve damar düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır, bu da bize pulmoner hipertansiyonun yapısal değil pulmoner vazokonstriktör humoral faktörlerle olabileceğini düşündürmektedir. Bu mekanizmadan güçlü vazokonstriktörlerden tromboksan A2 ve anjiyotensin II ve sitokinler sorumlu tutulmaktadır³. Ayrıca PPHT gelişme nedenleri arasında hipoksiye, hiperkarbiye ve asidoza ikincil pulmoner vazokonstriksiyon, kronik intrauterin hipoksi sonucu postasinerkapiller hipertrofisi ve pulmoner inflamasyon sonucu pulmoner vazokonstriksiyon da sayılabilir.

Klinik Bulgular

Klinikte postmaturiteyi düşündüren kilo azlığı, soyulmuş deri, uzamış tırnaklar, ince umbilikal kord gözlenir. Ayrıca tırnaklar ve göbek mekonyumla boyalıdır. Bebekler genellikle doğumda depresedir. Intrauterin mekonyum çıkışına neden olan hipoksik bir olayın göstergesi olan nörolojik ve respiratuar depresyon vardır. Kısa bir süre sonra solunum sıkıntısının bulguları olan siyanoz, güçlükle nefes alma, burun kanadı solunumu, inleme, retraksiyonlar ve takipne başlar. Karakteristik olarak akciğer grafisinde havalanma fazlalığı vardır ve raller duyulabilir. Akciğer grafisinde kaba, düzensiz dansiteler ve havalanma azlığı olan alanlar veya konsolide alanlar vardır (Resim 1). Ağır MAS'lı hastalarda pnömomediastinum veya pnömotoraks olabilir. Hafif olgularda radyolojik bulgular 24-48 saatte, ağır olgularda ise 7-10 gün içerisinde düzelir. Ancak bazı olgularda birkaç hafta süreyle devam edebilir. Mekonyum aspirasyon

sendromlu hastaların %10 30'unda hava kaçakları gelişebilir⁴. Altta yatan hipoksiye ikincil kardiyomegali gözlenebilir. Kan gazında hipoksi ve solunum yetersizliğine ikincil mikst tip asidoz gözlenir. Ciddi hipokside mutlaka PPHT olabileceği akla gelmelidir³. Ayrıca klinik tabloya hipoksik iskemik ensefalopati, böbrek yetmezliği, hava kaçakları ve enfeksiyonlar eklenebilir¹¹. Asfiksiye sekonder oluşan myokard hasarı neticesinde de hipotansiyon ve kalp yetmezliği görülebilir.



Resim 1. Kaba, düzensiz dansiteler ve hava hapisleri olan alanlar veya konsolide alanlar.

Mekonyum Aspirasyon Sendromunun Yönetimi

Antepartum/ İntrapartum Önlemler¹²

1. Gestasyon yaşı >41 hafta olan doğumların engellenmesi ile MAS riski belirgin azalmaktadır.
2. Fetal monitörizasyon yapılmalı ve fetal distress erken tanınmalıdır.

3. Amniyonin füzyonu, mekonyumun dilue edilmesini sağlayarak ve umbilikal kord kompresyonunu azaltarak etkili olabileceği düşünülerek daha önceleri denenmesine rağmen yararlı etkisinin gösterilememesi üzerine artık önerilmemektedir.
4. İntrapartum orofaringeal aspirasyon: ASM'lu 2514 term bebeğin alındığı bir çalışmada bir gruba intrapartum orofaringeal aspirasyon yapılmış, bir gruba ise aspirasyon yapılmamış ve MAS sıklığı iki grupta da benzer (%4'e karşın %4) bulunmuştur. Bu nedenle rutin intrapartum orofaringeal aspirasyon artık önerilmemektedir¹³.

Postpartum Önlemler¹²

1. Postpartum endotrakeal aspirasyon: Neonatal Resusitasyon Programımız doğumda aktif olmayan (kas tonusu zayıf, solunumu yok ve/veya kalp tepe atımı <100/dk) ASM'lu bebeklere endotrakeal aspirasyon (ET) yapılmasını ve eğer mekonyum gelmeye devam ediyorsa kısa süreli olmak kaydıyla 2.ve 3.kez trakeal aspirasyon yapılmasını önermektedir¹⁴. Ancak yeni yapılan iki çalışmada deprese olan ASM'lu bebekler iki gruba ayrılarak bir gruba rutin endotrakeal aspirasyon yapılmış diğer gruba ise ET aspirasyon yapılmadan pozitif basınçlı ventilasyona başlanmış ve her iki grup arasında mortalite ve morbidite açısından farklılık gözlenmemiştir^{15,16}. Kardiyopulmoner Resusitasyon ve Acil Kardiyovasküler Bakım Bilimi Uluslararası Kılavuzu da ASM'lu deprese bebeklerde rutin ET aspirasyonu destekleyecek kadar yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir¹⁷.
2. Tüm MAS'lı bebekler yakın monitörize edilmeli, sakin tutulmalı, ajitasyonları engellenmeli, hipotermi, hipoglisemi, hipotansiyon düzeltilmelidir.
3. Ventilasyon: MAS'lu bebeklerde atelettazi ve fazla havalanan alanlar olduğu için ventilasyon sorunludur. Hangi ventilasyon modunun kullanılması gerektiği ile ilgili bir görüş birliği yoktur. MAS'lu bebeklerin yaklaşık %40'ı mekanik ventilasyona, %10'u da nazal CPAP'e gereksinim duyarlar. Ventilasyon yaparken barotravma engellenmeli, yeterli oksijenasyon da sağlanmalıdır. Eğer hastanın %60'dan fazla oksijen desteği alırken halen hipoksemisi varsa ($paO_2 < 50$ mm Hg), hiperkarbisi ($pCO_2 > 60$ mm Hg) veya asidozu varsa ($pH < 7.25$) hasta entübe edilerek izlenebilir. Persistan pulmoner hipertansiyonu olan bir bebekte pH'nin 7.3-7.4, $paCO_2$ 'nin 40-50 mm Hg ve paO_2 'nin 60-80 mm Hg arasında tutulması yeterlidir. Karbondioksit atılımının yeterli olması için ekspiriyum zamanını uzun tutmak gerekir. Karbondioksitin fazla düşürülmesi serebral

vazokonstriksiyona neden olarak uzun süreli nörolojik morbiditeye neden olabilir. HFOV ve nitrik oksid kullanımı erken dönemde düşünülebilir.

4. Sürfaktan tedavisi: Kanada Pediatri Derneği oksijen desteği %50'den fazla olan yenidoğan MAS'lı bebeklere ekzojen surfaktan uygulamasını önermektedir¹⁸. Ekzojen surfaktan uygulaması ile ECMO gereksinimi duyan bebek sayısı azalmış ancak hastanede kalış süresi, ventilasyon süresi, oksijen kullanımı süresi, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem veya kronik akciğer hastalığı sıklığı deđiřmemiřtir¹⁹. Surfaktanın bolus kullanımı ile lavaj kullanımı konusunda ise görüş birliği yoktur.
5. Antibiyotik kullanımı: Eğer bebekte enfeksiyon için risk faktörü yoksa antibiyotikler rutin olarak önerilmemektedir. Ancak akciğer grafisi erken neonatal pnömoni ile karışabileceği için antibiyotik başlanması düşünülebilir, ancak üreme yoksa en kısa sürede kesilmelidir.
6. Sedatif/ analjezikler: Hastalarda ajitasyon PPHT'ü kötüleştireceği için sedatif/ analjezikler önerilir. Atelektazileri arttıracadı için kas gevşeticiler önerilmez.
7. Nitrik oksid: Ağır MAS, sıklıkla PPHT ile birlikte seyrederek ve ciddi hipoksi vardır. Randomize kontrollü çalışmalar ağır hipoksisi ve PPHT'ü olan term MAS'lı bebeklerde NO'in ECMO gereksinimini ve mortaliteyi azalttığını göstermiřtir²⁰. NO'in HFOV ile birlikte kullanımı NO'in veya HFV'nin tek başına kullanımından daha etkilidir. HFOV, NO'in akciğere daha homojen dağılımına neden olur.
8. ECMO: MAS'lu ağır ve refrakter hipoksemisi olan hastalardaki son seçenektir.

Sonuç

Mekonyum aspirasyon sendromu term ve postterm bebeklerde daha sık görülen ve obstetrik ve neonatal gelişmelere rağmen hala yüksek morbidite ve mortalite ile seyredilen bir sorundur. Postterm doğumların engellenmesi, intrapartum hipoksinin önlenmesi ve doğum sonrası canlandırma ve ventilasyon-oksijenasyonun iyi yapılması gerekir.

Kaynaklar

1. Zhang X, Kramer MS. Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr.* 2009;154:358–62.

2. Dargaville PA, Copnell B, Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117:1712-21.
3. Crowley MA. Neonatal respiratory disorders. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 10th ed (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh):1137-46. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
4. Abu-Shaweesh JM. Respiratory disorders in preterm and term infants. In Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant 9th ed (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh):1141-70. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2011.
5. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009;29:497-503.
6. Yoder BA, Kirsch EA, Barth Jr WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 2002;99:731-9.
7. Blackwell SC, Moldenhauer J, Hassan SS, Redman ME, Refuerzo JS, Berry SM et al. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1422-5.
8. Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:931-8.
9. Chen CT, Toung TJK, Rogers MC. Effect of intraalveolar meconium on pulmonary surfactant properties. *Crit Care Med*. 1985;13:233-6.
10. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu M, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:477-81.
11. Yuksel B, Greenough A, Gamsu HR. Neonatal meconium aspiration syndrome and respiratory morbidity during infancy. *Pediatr Pulmonol*. 1993;16:358-61.
12. Garcia-Prats J. Prevention and management of meconium aspiration syndrome. Uptodate, 2016. Available from <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-meconium-aspiration-syndrome>.
13. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their mothers: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:597-602.
14. Kattwinkel J. *TextBook of Neonatal Resuscitation*, 6th edition. Elk Grove Village, Ill, American Academy of Pediatrics, 2010.
15. Chettri S, Adhisivam B, Vishnu Bhat B. Endotracheal suctioning for non-vigorous neonates born through meconium stained amniotic fluid: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166:1208-13.

16. Nangia S, Sunder SS, Tiwari S, Sali A. Role of endotracheal suction on the occurrence of meconium aspiration syndrome in nonvigorous meconium stained neonates a randomized controlled trial (ETMAS). E-PAS. 2014;175:4680-1.
17. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation. 2010;122:516-38.
18. Canadian Pediatric Society, Recommendation for neonatal surfactant therapy. Paediatr and Child Health. 2005;10:109-16.
19. Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JK, Tingay DG et al. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. J Pediatr. 2011;158:383-9.
20. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitricoxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics, 1997;100:E7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mustafa Akçalı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı
Adana , Turkey
e-mail: akçali_mustafa@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 27.07.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 05.09.2016