



# Empirical Antibiotics in Non-Ventilated Cases of Meconium Aspiration Syndrome

Sung-Min Kang, Chae-Ku Jo, Sun-Young Lee, and Myo-Jing Kim

Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** Meconium aspiration is assumed to be a risk factor for bacterial infection, and patients with meconium aspiration syndrome (MAS) are commonly treated with empiric antibiotics in clinical settings. However, little is known about the effectiveness of the empirical antibiotics treatment. Here, we compared the short-term clinical outcomes associated with empirical antibiotics treatment in non-ventilated cases of MAS.

**Methods:** A retrospective study was conducted on infants admitted with non-ventilated cases of MAS from March 2008 to September 2016. The infants enrolled in the study were divided into two groups based on the antibiotics treatment, and their clinical outcomes were compared. The incidence of sepsis during the hospitalization period and the incidence of delayed sepsis up to 3 months were evaluated. The effects of empirical antibiotic use on respiratory symptoms were evaluated, and the complications were compared.

**Results:** A total of 109 infants were evaluated, of which 61 (56.0%) received antibiotics and 48 (44.0%) did not receive antibiotics. No differences in clinical characteristics were noted between the two groups. However, the empirical antibiotics group showed a significantly higher mean of respiratory rates, C-reactive protein levels, and positive rates, as well as a significantly longer hospitalization period. In clinical outcomes, there were no differences in sepsis rates or respiratory support duration. Furthermore, there were no differences in complications.

**Conclusion:** The empirical use of antibiotics did not affect the clinical outcomes in cases of non-ventilated MAS. The role of empirical antibiotics in these infants may need to be reevaluated.

**Key Words:** Anti-bacterial agents; Meconium aspiration syndrome; Infant, newborn

## 서론

태변흡인증후군(meconium aspiration syndrome, MAS)은 태변으로 착색된 양수에서 태어난 신생아에서 호흡곤란 증상을 보이고 이를 다른 원인으로 설명할 수 없는 경우로 정의된다<sup>1)</sup>. MAS는 태변으로 착색된 양수에서 태어난 신생아의 5%에서 발생하고, 이 중 50%에서 인공 환기

Received: 24 August 2018

Revised: 2 January 2019

Accepted: 7 January 2019

**Correspondence to:** Myo-Jing Kim  
Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 32 Dae-singongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

**Tel:** +82-51-240-5124

**Fax:** +82-51-242-2765

**E-mail:** myojing@dau.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-8296-3382>

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

요법이 필요하며, 사망률은 4%로 알려져 있어 신생아기 호흡부전 및 사망의 주요 원인이다<sup>2)</sup>. 동물실험 연구에서 태변은 세균의 번식을 증식시키는 역할을 한다고 보고한 이후<sup>3,4)</sup>, 태변 흡인은 세균 감염의 위험 요인으로 가정되었다<sup>5,6)</sup>. 또한 태변이 인체 면역계에도 영향을 미쳐 대식세포의 기능을 저하시키므로 MAS 환자는 감염에 취약하다고 하였다<sup>7)</sup>. MAS 진료 지침에서도 세균성 폐렴과 감별 진단이 어렵고, 이런 경우 경험적 항생제 사용을 권고하고 있다<sup>8,9)</sup>. 따라서 실제 진료 현장에서 MAS 환자에서 경험적 항생제를 사용하는 경우가 흔하다.

그러나 MAS에서 경험적 항생제 치료 효과에 대한 연구는 많지 않고, 중증도를 분류하여 치료 효과를 보고한 연구는 없다. 인공호흡기 치료가 필요한 중증 MAS 환자의 경우 임상증상이 위중하여 경험적 항생제 치료가 필요한 경우가 대부분이며, 임상 경과가 복잡적이고 다양하여 경험적 항생제 치료 효과를 판단하기 쉽지 않다는 제한점이 있다. 이에 저자들은 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 MAS 환자에서 경험적 항생제 사용에 따른 신생아기 단기 예후를 비교하여 경험적 항생제 사용의 필요성 여부를 알고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2008년 3월부터 2016년 9월까지 동아대학교병원 신생아집중치료실에 MAS로 입원하였던 197명을 대상으로 의무기록지를 통해 후향적으로 조사하였다. MAS는 태변 착색된 양수, 분만 직후 또는 출생 초기에 발생한 호흡곤란, MAS에 합당한 흉부방사선영상 소견으로 양측 폐의 과팽창, 불규칙한 폐음영 감소 또는 무기폐 등이 있는 경우로 정의하였다<sup>10)</sup>. 인공호흡기 치료가 필요하였던 중중인 MAS 환자(n=87)<sup>11)</sup>와 염색체 이상이나 다발성 기형이 있는 경우(n=1)는 연구에서 제외하고, 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 총 109명의 환아를 대상으로 자료를 분석하였다.

경험적 항생제 사용 여부에 따라 대상 환아들은 경험적 항생제 사용군(ampicillin & gentamicin)과 경험적 항생제 비사용군으로 나누었다. 경험적 항생제 사용은 호흡곤란 증상이 심하지 않고 주산기 위험인자가 없는 경우, 백혈구 수치, 미성숙 백혈구 분율, C-반응단백(C-reactive protein, CRP)의 수치가 정상이면 사용하지 않는 것을 원칙으로 하였으나, 임상증상에 따라 근무 의사의 판단에 따라 항생제 치료를 시작하였다. 항생제의 중단은 혈액배양검사 결과의 보고 'No growth at 2 days'에 따라 결정하였다.

### 2. 방법

신생아의 출생력과 관련하여 재태 연령, 출생체중, 성별, 1분과 5분 아프가 점수, 분만 방법, 부당경량아, 원의 분만, 출생 직후 분만

장에서 활력징후 저하(non-vigorous), 기관 삽관 후 태변 제거, 양압 환기, 심폐소생술 시행 여부를 조사하였다. 산모력에서 산모의 나이, 임신력, 조기양막파수, 임상적 용모양막염(38℃ 이상의 산모 발열이 있으면서, 자궁 압통, 악취 나는 질 분비물이나 양수, 산모나 태아의 빠른 맥, 산모의 백혈구 증가 중 2개 이상 동반한 경우), 태아 끈란(분만 중 태아 심박수의 증가나 감소, 태아 심박수 변이도 감소, 후기 심박수 감소를 보인 경우) 여부를 조사하였다. 임상증상과 관련하여, 호흡기 증상(분당 호흡수, 흉부 함몰 정도, 그렇거림 정도), 산소투여(목표 산소포화도 90%~95%), 산소 치료 기간, 비침습적 지속적 양압환기 치료 여부 및 치료 기간 등을 조사하였다. 주요 검사실 소견으로 첫 혈액가스검사에서 pH, base excess (BE), 혈액배양검사, 분획을 포함한 백혈구 검사, CRP (cut-off 0.5 mg/dL)를 조사하였다. 임상적인 결과 지표로 (1) 감염증 발생과 관련하여 입원 기간 동안의 폐혈증의 발생, 퇴원 후 3개월까지 지연 폐혈증의 발생 여부를 평가하였고, (2) 호흡기 증상과 관련하여 산소 치료 기간, 비침습적 호흡 보조 치료 기간, 입원 기간을 평가하였으며, (3) 합병증의 발생과 관련하여 완전 장관 영양까지 도달 기간(120 cc/kg/day), 설사(대변 횟수의 증가나 성상의 변화로 임상상에 의해 금식이나 식이 종류가 변경 처방된 경우), 핏뇨(<0.5 cc/kg/hr), 폐출혈, 뇌출혈, 저산소성 허혈성 뇌병증, 사망률을 조사하였다.

모든 통계치는 평균±표준편차로 표기하였으며, SPSS for Window 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 검정은 양측검정을 하였으며, P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 범주형 변수의 빈도와 분율의 비교는 chi-square test (or Fisher's exact test)를 이용하였다. 독립집단인 두 군 사이의 평균 분석은 정규 분포인 경우 Student's *t*-test를 이용하였고, 비정규 분포인 경우는 Mann-Whitney test를 이용하여 중간값(최소값~최대값)으로 표기하였다. 본 연구는 동아대학교병원 기관생명윤리위원회의 심의를 거쳐 진행하였다(No. 18-181).

## 결과

### 1. 임상적인 특징

총 대상 환아 109명 중 경험적 항생제 사용군은 61명(56.0%), 경험적 항생제 비사용군은 48명(44.0%)으로 경험적 항생제를 사용한 경우가 더 많았다. 경험적 항생제 사용군의 평균 재태 연령은 39.1±1.9주, 출생체중 3,212.4±571.9 g, 비사용군의 평균 재태 연령은 38.5±1.9주, 출생체중 3,095.5±554.4 g으로 차이가 없었다. 두 군 간의 출생력 비교에서 1분/5분 아프가 점수, 남아의 비율, 제왕절개 분만, 부당경량아, 외부 병원 출생아 여부에서 차이가 없었으며, 산모력에서 산모의 나이, 초산모, 조기양막파수, 임상적 용모양막염, 임신성 고혈압, 양수과소증 등의 주산기 위험 요인에서 의미 있는 차

이가 없었다. 분만 당시 활력징후 저하, 양압환기 시행, 기관 삽관 후 태변 제거 시행, 심폐소생술 시행 여부에도 두 군 간의 차이가 없었다(Table 1).

## 2. 임상증상 및 검사실 결과

경험적 항생제 사용 결정에 영향을 주는 요인을 찾기 위해 입원 초기 임상증상과 주요 검사실 소견을 비교하였다. 경험적 항생제 사용군은 비사용군에 비해 입원 초기 분당 평균 호흡수가 빨랐다(59.1±11.7회/분 vs. 53.3±11.4회/분,  $P=0.011$ ). 하지만 흉부 함몰 정도, 그렁거림 정도에는 차이가 없었다. 입원 초기 시행한 동맥혈 혈액가스검사서 pH, BE에서 두 군 간의 차이가 없었다. 초기 백혈구 수치, 미성숙 백혈구 비율에는 차이가 없었으나, CRP 수치(0.11 mg/dL [0.00–6.72] vs. 0.03 mg/dL [0.00–1.05],  $P=0.002$ )와 CRP 양성률(cut-off 0.5 mg/dL, 32.8% vs. 6.3%,  $P<0.001$ )은 경험적 항생제 사용군에서 의미 있게 높았다(Table 2).

## 3. 임상 결과 지표(clinical outcomes)

태변 흡인이 세균 감염의 위험 요인인지를 알기 위해 입원 기간 중

안 혈액배양 양성의 패혈증 발생과 퇴원 후 3개월 동안의 외래 추적 관찰에서 지연 패혈증 발생 빈도를 조사하였다. 두 군 모두에서 입원 기간 동안 패혈증 발생은 없었다. 지연 패혈증 발생은 경험적 항생제 사용군에서 0명, 비사용군에서 1명이 발생하였으나 통계적인 차이는 없었다( $P=0.261$ ) (Table 3).

항생제 사용이 호흡 증상의 개선이나 입원 기간에 미치는 영향을 알기 위해 비교 분석하였다. 목표 산소포화도 90%–95%를 유지하기 위해 산소 치료가 필요하였던 경우는 경험적 항생제 사용군과 비사용군(80.3% vs. 72.9%,  $P=0.371$ ) 두 군 간의 차이가 없었고, 산소 치료 기간도 차이가 없었다(2.2일[0–14] vs. 1.6일[0–11],  $P=0.103$ ).

**Table 2.** Clinical Symptoms and Laboratory Findings at Admission

Variable	Antibiotics (n=61)	No antibiotics (n=48)	P-value
RR (/min)	59.1±11.7	53.4±11.4	0.011
Chest retraction			0.821
None	15 (24.6)	14 (29.2)	
Mild-to-moderate	44 (72.1)	33 (68.8)	
Severe	2 (3.3)	1 (2.1)	
Grunting			0.178
None	37 (60.7)	36 (75.0)	
With stimulation	22 (36.1)	12 (25.0)	
Continuous	2 (3.3)	8 (16.7)	
pH	7.4±0.1	7.4±0.1	0.623
BE	-1.5±2.7	-1.8±2.6	0.605
WBC (/mm <sup>3</sup> )	19,022.8±7,752.4	18,625.2±6,304.0	0.847
IT ratio	0.01±0.02	0.01±0.01	0.775
CRP (mg/dL)	0.11 (0.00–6.72)	0.03 (0.00–1.05)	0.002
Positive CRP	20 (32.8)	3 (6.3)	<0.001

Values are expressed as mean±standard deviation, number (%), or median (range).

Abbreviations: RR, respiratory rate; BE, base excess; WBC, white blood cell; IT, immature to mature white blood cell; CRP, C-reactive protein.

**Table 1.** Clinical Characteristics of Study Subjects

Characteristic	Antibiotics (n=61)	No antibiotics (n=48)	P-value
GA (wk)	39.1±1.9	38.5±1.9	0.317
Birth weight (g)	3,212.4±571.9	3,095.4±554.4	0.285
AS (1')	7.9 (3.0–9.0)	7.6 (1.0–8.0)	0.321
AS (5')	9.1 (5.0–10.0)	8.9 (7.0–10.0)	0.273
Male sex	39 (64.9)	25 (52.1)	0.243
C/S	24 (39.3)	18 (37.5)	0.561
SGA	5 (8.2)	4 (8.3)	0.951
Outborn baby	41 (67.2)	24 (50.0)	0.079
Maternal age (yr)	31 (17–37)	31.5 (20–40)	0.587
Primiparous	38 (62.3)	27 (56.3)	0.310
PROM	7 (11.5)	4 (8.3)	0.471
Clinical chorioamnionitis	7 (11.5)	4 (8.3)	0.471
PIH	3 (4.9)	0	0.097
Fetal distress	6 (9.8)	7 (14.6)	0.555
Non-vigorous at DR	9 (14.8)	6 (12.5)	0.786
PPV at DR	4 (6.6)	3 (6.3)	0.948
ET suction at DR	1 (1.6)	1 (2.1)	0.864
CPR at DR	0	0	NS

Values are expressed as mean±standard deviation, median (range), or number (%).

Abbreviations: GA, gestational age; AS, Apgar score; C/S, cesarean section; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; PIH, pregnancy induced hypertension; DR, delivery room; PPV, positive pressure ventilation; ET, endotracheal; CPR, cardiopulmonary resuscitation; NS, not significant.

**Table 3.** Clinical Outcomes

Variable	Antibiotics (n=61)	No antibiotics (n=48)	P-value
Sepsis	0	0	NS
Late sepsis for 3 months	0	1 (2.1)	0.261
Oxygen therapy	49 (80.3)	35 (72.9)	0.371
Oxygen therapy duration (d)	2.2 (0–14)	1.6 (0–11)	0.103
NIV therapy	9 (14.8)	5 (10.4)	0.574
NIV therapy (d)	0.3 (0–6)	0.2 (0–4)	0.650
Hospital days (d)	9.9 (2–30)	7.3 (3–20)	<0.001

Values are expressed as number (%) or median (range).

Abbreviations: NS, not significant; NIV, non-invasive respiratory support.

**Table 4.** Complications

Variable	Antibiotics (n=61)	No antibiotics (n=48)	P-value
Pulmonary hemorrhage	0	0	NS
PPHN	0	0	NS
IVH	0	0	NS
HIE	0	0	NS
Expired	0	0	NS
Full enteral feeding (d)	4.5±1.4	4.3±0.9	0.271
Diarrhea	7 (11.5)	3 (6.3)	0.348
Oliguria	0	1 (2.1)	0.257

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%). Abbreviations: NS, not significant; PPHN, persistent pulmonary hypertension of newborn; IVH, intraventricular hemorrhage; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy.

비침습적 호흡 보조 치료가 필요하였던 경우(14.8% vs. 10.4%,  $P=0.574$ )와 치료 기간(0.3일[0-6] vs. 0.2일[0-4],  $P=0.650$ )에도 차이가 없었다. 다만 입원 기간의 비교에서 경험적 항생제 사용군이 비 사용군에 비해 의미 있게 입원 기간이 길었다(9.9일[2-30] vs. 7.3일[3-20],  $P<0.001$ ) (Table 3).

#### 4. 합병증 발생

항생제 사용과 관련되어 발생할 수 있는 합병증을 비교 분석하였다. 대상 환자들 중 사망 환자, 폐출혈, 폐동맥 고혈압 지속증, 뇌출혈, 저산소성 허혈성 뇌병증의 발생은 없었고, 핏트는 항생제 비사용군에서 한 명 발생하였으나 두 군 간 차이가 없었다. 항생제 사용과 관련하여 완전 장관 영양까지의 도달 기간, 설사의 발생을 비교하였을 때 두 군 간 의미 있는 차이가 없었다(Table 4). 또한 항생제 사용 일수에 따른 완전 장관 영양까지의 도달 기간( $P>0.271$ ), 설사의 발생( $P>0.348$ )을 비교하였을 때도 항생제 사용 기간과 관련이 없었다.

#### 고찰

저자들은 본 연구를 통해 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 MAS에서 경험적 항생제 치료는 임상 결과 지표에 영향을 미치지 못한다는 것을 알 수 있었다. 감염증 발생과 관련하여 경험적 항생제 치료는 입원 기간 동안의 패혈증 발생 및 이후 3개월까지의 후기 패혈증 발생에 영향이 없었다. 호흡기 예후와 관련하여 산소 치료 기간이나 비침습적 호흡 보조 치료 기간에 차이가 없어 호흡기 증상의 개선에도 영향이 없었다. 합병증의 발생에도 영향이 없었다. 다만 항생제 치료군에서 입원 기간은 의미 있게 길었다. 이와 관련하여 고려해 볼 사항은, 항생제 치료군의 경우 입원 초기 호흡수가 의미 있게 빨랐고, 통계적으로 의미는 없지만, 산소 치료나 비침습적 호

흡 보조 치료를 필요로 한 경우 및 치료 기간이 많고 길었던 경향을 보여 임상적으로 중증도가 높았을 가능성을 생각해볼 수 있겠다.

경험적 항생제 사용 결정은 임상적 판단에 따라 결정되었다. 항생제 사용군에서 조기양막파수, 임상적 용모양막염, 분만장에서 활력징후 감소를 보인 경우가 통계적인 차이는 없었으나 많은 경향을 보여 출생력과 산과력에 근거해 위험 요인을 평가한 영향이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 항생제 치료군에서 입원 당시 호흡수가 의미 있게 빠르고, CRP 수치가 높으며, CRP 양성군의 87%에서 항생제 치료가 시작된 것으로 보아 출생력과 산과력보다는 임상증상이나 CRP 양성인 경우 항생제 치료를 시작한 것으로 생각할 수 있겠다.

오랜 기간 동안 태변에 착색된 양수는 신생아 패혈증 발생의 위험 요인으로 추측되었으며, 과거의 연구들에서 태변 착색 양수는 태아의 감염증을 증가시키는 요인으로 보고하여 이런 추측들을 뒷받침 하였다<sup>5,12</sup>. 동물실험 연구에서 태변이 양수의 세균 발육 억제 능력을 변화시켜 태아가 감염증에 쉽게 걸릴 수 있게 한다고 하였고<sup>13</sup>, 이런 감염에 대한 감수성 증가는 태변이 인체의 면역반응을 감소시키기 때문이라고 하였다<sup>7</sup>. 뿐만 아니라 임상증상과 흉부방사선사진 소견으로 세균성 폐렴과의 감별이 어려운 경우가 많아 진료 현장에서 임상적 판단은 경험적 항생제 사용을 흔히 사용하게 된다<sup>8</sup>.

그러나 최근의 연구에서 태변에 착색된 양수에서 태어난 신생아를 대상으로 경험적 항생제의 유용성에 대한 전향적 연구에서 패혈증의 발생에(5.4% vs. 4.1%,  $P=0.63$ ) 차이가 없었다고 하였다<sup>11</sup>. 또한 MAS 환자에서 경험적 항생제 사용에 대한 3개의 무작위 대조군 연구를 분석한 결과 사망률, 패혈증 발생, 입원 기간을 줄이지 못하였다고 하였다<sup>14</sup>. 따라서 MAS 환자에서 경험적 항생제 사용의 이점에 대해 다시 생각해 볼 필요가 있겠다.

하지만 기존의 연구들은 MAS에서 입원 기간 동안의 단기 패혈증 발생에 대해 주로 평가하고 있다. 또한 패혈증 발생의 위험 요인을 가진 대상 환아들을 연구 대상군에서 배제한 연구가 많아 본 연구와 차이를 보인다<sup>15-17</sup>. 본 연구는 산과력과 출생력에서 패혈증 발생 위험이 있는 모든 환아들을 포함하였고, 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 MAS 환아를 대상으로 퇴원 후 3개월까지의 패혈증 발생에 대해 평가하였다는 데 의의가 있겠다.

저자들은 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 MAS 환자에서 임상적인 경험적 항생제의 사용은 임상 결과 지표에 영향이 없다는 것을 알 수 있었다. 앞으로 주산기 위험인자에 근거한 제한된 항생제 사용과 적극적인 환자 감시가 우선되어야 할 것이다.

본 연구는 단일 기관에서 시행된 것으로 연구 대상 환자가 제한적이며, 후향적 의무기록 연구로 임상적 판단에 따라 치료 방침이 달랐을 수 있다는 제한점이 있다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 주산기 위험인자에 근거한 제한된 항생제 사용의 지침에 따른 효과에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.



## 이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

## REFERENCES

1. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:511-29.
2. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 1990;85:715-21.
3. Bryan CS. Enhancement of bacterial infections by meconium. *Johns Hopkins Med J* 1967;121:9-13.
4. Florman AL, Teubner D. Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *J Pediatr* 1969;74:111-4.
5. Blot P, Milliez J, Breart G, Vige P, Nessmann C, Onufryk JP, et al. Fetal tachycardia and meconium staining: a sign of fetal infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:189-94.
6. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:859-62.
7. Craig S, Lopez A, Hoskin D, Markham F. Meconium inhibits phagocytosis and stimulates respiratory burst in alveolar macrophages. *Pediatr Res* 2005;57:813-8.
8. Lee JS, Stark AR. Meconium aspiration. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:383-7.
9. Pi SY. *Manual of neonatal care*. 3rd ed. Seoul: The Korean Society of Neonatology, 2014:201-4.
10. 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.
11. Goel A, Nangia S, Saili A, Garg A, Sharma S, Randhawa VS. Role of prophylactic antibiotics in neonates born through meconium-stained amniotic fluid (MSAF): a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2015;174:237-43.
12. Eidelman AI, Nevet A, Rudensky B, Rabinowitz R, Hammerman C, Raveh D, et al. The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of *Escherichia coli* and group B streptococcus. *J Perinatol* 2002;22:467-71.
13. Schimmel MS, Eidelman AI, Rudensky B, Melnikov N, Rabinovich R, Hammerman C. Meconium stained amniotic fluid and bacterial growth a quantitative study. *Pediatr Res* 1996;39:301.
14. Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, Agarwal R, Paul VK. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2016;36:S49-54.
15. Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:107-13.
16. Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of antibiotics in management of non-ventilated cases of meconium aspiration syndrome without risk factors for infection. *Biol Neonate* 2005; 87:51-5.
17. Shankar V, Paul VK, Deorari AK, Singh M. Do neonates with meconium aspiration syndrome require antibiotics? *Indian J Pediatr* 1995;62:327-31.