

만삭아에서의 괴사성 장염의 위험인자와 임상증상

일신기독병원 소아과

정영미 · 제현곤 · 손상희

Risk factors and clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in full-term newborns

Young Mi Jeoung, M.D., Hyun Gon Je, M.D. and Sang Hee Son, M.D.

Department of Pediatrics, Il Sin Christian Hospital, Busan, Korea

Purpose : The purpose of this study was to determine those factors which could contribute to the development of necrotizing enterocolitis(NEC) in fullterm.

Methods : We retrospectively reviewed the medical record of 20 full-terms with NEC(\geq modified Bell's staging criteria IIa) who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Il Sin Christian hospital from January 1998 through July 2005, and for each case, the next 2 healthy newborns were matched as controls.

Results : Mean gestational age and birth weight in the fullterm with NEC group was 38.42 weeks and 2,915 g; in the healthy fullterm without NEC group, it was 38.61 weeks and 3,148 g. When compared with the control group, NEC infants had a significantly higher frequency of chorioamnionitis, protracted diarrhea. As for Apgar score at 1 min <7 , respiratory problem, congenital heart disease. there were no differences in frequency of preeclampsia, maternal diabetes, maternal drug abuse, meconium-stained amniotic fluid, polycythemia or exchange transfusion.

Conclusion : Most of these full term infants have a predisposing factor before developing NEC. Our study suggested that NEC in fullterm infants was significantly associated with protracted diarrhea, and congenital heart disease. (Korean J Pediatr 2006;49:489-493)

Key Words : Necrotizing enterocolitis, Full-term newborn

서 론

신생아 괴사성 장염은 신생아 집중 치료실에서 발생하는 가장 흔한 위장관 응급 질환의 하나로 생명을 위협하는 중증 질환에 속한다. 신생아 집중 치료실에 입원한 환자의 2-5%의 발병률을 보이고 대부분 미숙아에서 발생하지만 5-25%에서는 만삭아에서도 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾.

이 중 20-40%는 수술적 치료가 필요하고²⁾ 10-30%는 사망하는 것으로 보고되고 있다³⁾. 신생아 괴사성 장염을 일으키는 원인에 대해서는 많은 연구가 진행되고 있고 아직까지 확실히 규명되어 있지 않지만 장점막의 미숙함이 가장 주요한 원인이 되고, 그 외에 저산소증, 신생아 가사, 제대 도관 삽입, 빠른 수유

진행, 감염, 선천성 심장질환 등이 원인 인자로 알려져 있다⁵⁾. 장의 점막 및 전 층의 괴사를 특징으로 하며 복부팽만, 위저류 및 위장관 출혈 등의 임상 증상과 장벽 내 공기 등의 방사선학적 소견 등을 보이게 된다⁶⁾. 병리학적으로 장의 허혈성 변화를 나타내며 그 직접적인 원인은 아직 분명하지 않으나 여러 요인들이 함께 작용할 것으로 생각되고 있다^{7, 8)}.

만삭아는 장점막의 미숙함이 주요 원인이 되는 미숙아와는 다른 위험 인자를 갖고 있으며 임상 양상 또한 다르다는 연구 보고들이 있다^{4, 9, 10)}.

만삭아 괴사성 장염의 위험인자에 대해서는 미숙아에 비해 알려진 바가 적어 본 연구자들은 본원에 입원한 환자의 병력지를 토대로 후향적인 조사를 실시하였다. 신생아 괴사성 장염에 이환된 2,000 g 이상의 만삭아 총 20명을 재태연령, 몸무게, 성별이 비슷한 건강한 40명의 대조군과 비교하여 만삭아에서 신생아 괴사성 장염의 위험 인자의 규명을 시도했다.

접수 : 2006년 1월 18일, 승인 : 2006년 2월 20일

책임저자 : 손상희, 일신기독병원 소아과

Correspondence : Sang Hee Son, M.D.

Tel : 051)630-0501 Fax : 051)634-3349

E-mail : SSH1756@hanmail.net

대상 및 방법

1. 대상

1998년 1월 1일부터 2005년 8월 1일까지 일신기독병원 신생아 집중 치료실에 입원한 환자 중 modified Bell's classification⁵⁾에 의거하여 최소한 definite NEC 이상으로 진단받은 20명의 만삭아(재태연령 >37주)와 이들과 재태연령, 체중, 성별이 비슷한 40명의 건강한 아이를 대조군으로 선정하였다.

2. 방법

먼저 신생아 괴사성 장염으로 진단된 20명의 환아를 선정하고, 각각의 경우에 대해 재태연령, 출생 체중, 성별이 같으면서 괴사성 장염일 때 나타나는 증상을 보이지 않는 건강한 40명의 대조군을 짝짓기 방식으로 선정하여 각각의 병력지를 이용하여 후향적으로 조사하였다.

신생아 괴사성 장염 환자의 질환 발생 전 과정과 대조군에서 퇴원한 아이들의 퇴원 후의 정보들을 포함하였다. 이에는 호흡기 문제(빈호흡, 기계 호흡의 필요성 혹은 4시간 넘게 40% 이상의 산소가 투여되었는지의 여부), 선천성 심 질환, 동맥성 저혈압, 저혈당증, 과혈구증, 제대관 설치, 배양 결과 및 모유의 종류, 첫 수유를 시작한 시점과 수유량, 그리고 수유 증가량이다. 임상증상으로서 설사는 진단 당시 주 증상으로 기록된 경우 중에서 증상 발현 전에 비해 대변의 수분 함유량과 횟수가 찾아져서 5% 이상의 체중 감량을 보이거나 혈액 검사에서 pH가 7.3 미만인 대사성 산증을 동반하는 경우로 제한하였다.

3. 통계 분석

통계 분석을 위해 BMDP statistical package를 사용하였다. 출생 체중과 재태연령의 차이점을 계산하는데 student's t test가 사용되어졌다. 신생아 괴사성 장염군과 대조군 사이의 비연속 변수의 차이점은 Pearson χ^2 test와 Fischer's exact test로, 연속변수는 student's t test로 계산하였다. 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 비교

1998년 1월 1일부터 2005년 8월 1까지 본원 출생 및 타병원에서 전원된 환자 중 재태 기간 37주 이상 출생 체중 2,000 g 이상이면서 modified Bell's classification에 의거하여 stage IIa 이상으로 진단받은 20명의 신생아 괴사성 장염 환아와 이의 재태연령, 출생 체중, 성별을 개체별 짝짓기 방식으로 선정한 건강한 신생아 40명을 대조군으로 지정하였다.

신생아 괴사성 장염군에서 재태연령에 비해 작은 아이들이 많았지만 유의수준 10%에서 유의확률 값이 $P > 0.05$ 이므로 유의한

차이가 존재하지 않는 것으로 나타났다(Table 1).

2. 만삭아 괴사성 장염의 위험요소

두 군 사이에 위험 인자를 비교하였을 때 교환 수혈이나 배꼽 도관을 시행한 환아는 없었다(Table 2). 2명이 기계 호흡을 3명이 40% 이상의 FiO₂로 4시간 이상 치료를 받았고 대조군에

Table 1. General Characteristics of Study and Control Infants

Pt's characteristics	NEC(n=20)	Controls(n=40)
Gestational age	38.43±0.93	38.61±1.33
Birth weight, g (mean±SD)	2,915.75±577.42	3,149.03±476.59
Gender		
Male	11(55%)	23(57.5%)
Female	9(45%)	17(42.5%)
Growth		
AGA	16(80%)	32(80.0%)
SGA	4(20%)	5(12.0%)
LGA	0(0%)	3(7.5%)
Delivery		
Vaginal	9(45%)	17(42.5%)
Cesarean section	11(55%)	23(57.5%)

Abbreviations : AGA, appropriate for gestational age; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; NEC, necrotizing enterocolitis

Table 2. Risk Factors in the NEC and Control Groups

Risk factors	NEC (n=20)	Controls (n=40)	P
Pregnancy			
Preeclampsia	3(15%)	5(12.5%)	NS
Diabetes	1(5%)	3(7.5%)	NS
Maternal drug abuse	1(5%)	2(5.0%)	NS
Labor and delivery			
Chorioamnionitis	2(10%)	0	<0.05
Fever(≥38℃)	2(10%)	1(2.5%)	<0.05
PROM	3(15%)	2(5.0%)	<0.05
MgSO ₄	2(10%)	4(10.0%)	NS
Meconium-stained fluid	1(5%)	3(7.5%)	NS
Apgar at 1 min <7	4(20%)	1(2.5%)	<0.01
Apgar at 5 min <7	0	0	
Postnatal			
Protracted diarrhea	12(60%)	3(7.5%)	<0.01
Respiratory problems	3(15%)	1(2.5%)	<0.01
Mechanical ventilation	2(10%)	0	<0.01
FiO ₂ >40%(4h or more)	3(15%)	0	<0.05
Congenital heart disease	3(15%)	0	<0.01
Arterial hypotension	0	0	
Hypoglycemia <30 mg/dL	1(5%)	0	<0.01
Polycythemia	0	0	
Exchange transfusion	0	0	

Abbreviations : NEC, necrotizing enterocolitis; PROM, prolonged rupture of membrane; NS, non specific

Table 3. Enteral Alimentation

	NEC (n=20)	Control (n=40)
Feeding before NEC	17	—
Mean age at starting to feedings, h	12.4	5
Mean 1st day volume, cm ³ /kg/day	67.33	65.2
Mean 2nd day volume, cm ³ /kg/day	103.66	105.1
Mean daily increase, cm ³ /kg	34	37.5
Infant formula	13	24
Breast milk	7	16

Abbreviations : NEC, necrotizing enterocolitis

서는 아무도 이러한 치료를 받지 않았다($P < 0.05$). 두 군 사이에서 산모의 전자간증, 당뇨, 약물 남용, 진통 중 발열이나 황산화마그네슘 치료 여부, 태변으로 착색된 양수, 신생아 다혈구증의 빈도에는 아무런 차이점은 없었다. 어떠한 신생아에게도 속이나 저혈압은 보이지 않았다. 본 연구에 의하면 총 20명의 환자군 중 본 연구에서 설사로 정의한 기준에 부합하는 환자가 12명이었다. 12명의 환자 중 10명이 급성 장염으로 입원 치료 중 증상 악화된 경우이다. 대변 배양 검사 결과 지연성 설사 증상이 있었던 총 12명의 환자 중 *Escherichia coli*가 8명, *Klebsiella pneumoniae*가 2명, Rota virus가 1명 양성 반응 나왔다. 본원 연구에 의하면 *E. coli*에 의한 설사가 전체 40%로 만삭아 괴사성 장염의 통계적으로 유의한 유발인자인 것으로 조사되었다($P < 0.01$). 1분 Apgar 점수 7점 이하가 괴사성 장염 군에서 총 4명이었고 정상 신생아군에서 1명이었고 P 값 < 0.01 로 유의한 차이를 보이고 있다. 선천성 심장 질환은 괴사성 장염군에서 3명(15%)이고 정상 신생아군에서 0명으로 통계적으로 유의하였다.

3. 만삭아 괴사성 장염과 수유와의 관계

신생아 괴사성 장염군 환자는 3명을 제외하고 모두 증상 발현 전에 수유를 시작하였고, 첫 수유를 시작한 시간은 괴사성 장염군에서 12.4시간 대조군에서 5시간으로 나타났다. 그것은 괴사성 장염군 환자가 대조군에 비해 일반적인 상태가 불리하였기 때문인 것이고, 신생아 괴사성 장염의 직접적인 위험인자로 작용한 것으로 보기는 어렵다. 수유량과 수유 방법, 하루에 올린 수유량에는 양군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 모유 수유는 신생아 괴사성 장염군에서 총 20명 중 7명으로 35%, 대조군에서 총 40명 중 16명 40%로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 만삭아 괴사성 장염의 임상증상

증상과 방사선 소견은 복부 팽만과 장벽내 기종, 혈변이 20명의 괴사성 장염 환자 모두에서 출현하였고, 장연동음의 소실이 11명(55%), 구도가 12명(60%), 간문맥내 공기가 9명(45%)에서 확인되었고 장천공이 2명(10%), 사망이 2명(10%)이었다. 대변배양검사서 8명이 *E. coli*, 2명이 *Klebsiella pneumoniae*, 1명이 Rota ELISA 양성 반응을 나타냈다.

Table 4. Clinical Characteristics of 20 NEC Cases

Mean age at onset of NEC, day of life	8.6(day)
Abdominal distension	20(100%)
Pneumatosis intestinalis	20(100%)
Bloody stools	20(100%)
Absent peristalsis	11(55%)
Vomit/bilious residuals	12(60%)
Leukopenia	5(25%)
Perforation	2(10%)
Platelets($<100 \times 10^9/L$)	2(10%)
Positive blood cultures	1(5%)
Portal gas	9(45%)
Surgery	2(10%)
Died	2(10%)
Diarrhea	12(60%)
Stool culture	<i>E. coli</i> : 8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> : 2
	Rota : 1
	negative : 1

이환된 환자 모두에게 시행한 혈액 배양검사서 단지 1명만이 양성반응(5%)이었고 이는 *Klebsiella pneumoniae*였다. 신생아 장염군 중 2명이 사망하였고, 이 중 1명은 신생아 괴사성 장염이 진행하여 사망하였고 다른 1명은 선천성 심질환으로 인한 심부전으로 사망하였다(Table 4).

고 찰

많은 조사에도 불구하고 신생아 괴사성 장염의 병인은 불명확하다. 이 질환은 위장관 허혈, 장관 영양, 장관내 세균 등의 요인의 복합적인 결합으로 야기된다. Santulli 등¹¹⁾에 의하면 장점막의 손상, 세균에의 감염, 영양 공급에 따른 기질의 대사 이상 등이 가장 중요한 3가지 요소라고 하였고 Kosloske 등¹²⁾은 선행되는 장 허혈에 따른 점막 손상과 장관의 과도한 단백에서 분해된 기질을 이용한 비정상적인 장내세균의 독성이 동반되어 발생한다고 하였다. 최근 연구에서는 혈소판 자극 인자와 장 괴사 시 관여하는 다른 염증물질 매개인자의 가능한 역할에 대해 제시하고 있다¹³⁾.

많은 주산기 인자들이 허혈성 저산소 상태를 유발한다. 예를 들어 주산기 가사, 호흡계 문제, 혹은 우-좌 단락, 저혈압, 속, 다혈구증, 제대 삽관과 관련된 장간막 혈관의 혈전이나 색전 등이다¹²⁾. 전신 혈류량이 감소하는 복합심장 기형이나 심부전증이 생기는 선천성 심장 질환이 만삭아에서 괴사성 장염군의 가장 중요한 사망 원인이 된다¹⁴⁾. 이외에도 저체온, 속, 저산소증, 청색증형 선천성 심장병, 다혈증, 빈혈, 교환 수혈, 선천성 위장관 기형, 만성 설사, 모유 이외의 영양, 고농도 우유 지방과 너무 급속한 수유 증량이 포함되었고¹⁵⁾, White 등¹⁶⁾은 경구투약도 위험요소라고 주장하였다. 완전한 장관 휴식과 비교하여 저열량

장관영양의 조기 시행이 극소 저출생 체중아에서 고빌리루빈 혈증, 담즙정체성 황달 및 대사성 골질환에 유리한 영향을 미친다¹⁷⁾. 어떤 연구에서는 20 cc/kg/day 이상의 수유 증량이 의미있게 신생아 괴사성 장염의 빈도를 증가시키지는 않았다고 하였다¹⁸⁾. 그러나 다른 연구에서는 조기의 좀 더 빠른 수유 증량이 신생아 괴사성 장염으로 진행될 가능성이 있는 영아에서 신생아 괴사성 장염을 유발하고 심한 호흡 문제를 가진 환아에서 더 많은 손상을 줄 수 있고, 수유시작 지연이 이 질병의 발생 지연과 관계가 있다고 하였다¹⁹⁾.

본원의 연구 결과는 만삭아에 한정되어 있고 수유 시작과 증량양은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타나고 있다. 이의 신생아 조작에 필연적으로 이용되는 여러 조작들 - 제대 동맥 삽관, 기계적 환기, 수혈 및 교환 수혈, 인공 소생술 -은 신생아에게 스트레스를 가중시켜 신생아 괴사성 장염을 발생시킬 수 있다. 즉, 제대 동맥 삽관의 사용²⁰⁾에 의한 큰 혈전의 형성은 장관 일부에서 허혈성 변화를 초래할 수 있고 교환수혈시¹⁸⁻²³⁾ 일어나는 저 혈류 상태, 동맥관 개존²⁴⁾에 의한 심부전 등에 의해 위장관 벽의 허혈상태를 일으켜 장관의 괴사를 일으키는 경우도 있다.

신생아 괴사성 장염의 유발에 관계된 산과적 문제로는 산욕기 패혈증, 양막염, 조기 양막 파열, 요로감염 등이 자주 보고되고^{25, 26)} 이외에도 난산 태변착색, 제왕절개, 둔위 분만 등이 있다. 본 연구에서는 만삭아만을 다루고 있어서인지 두 군에서 유의한 차이를 보이는 요소는 발견되지 않았다.

근래의 논문에서는 신생아 가사의 기왕력(낮은 Apgar 점수, base deficit >4)과 호흡기 문제가 대조군에 비해 높은 빈도를 차지하는 것으로 나타난다. 이러한 기왕력은 장으로의 산소 공급의 손상을 야기하고 장 손상을 초래한다²⁷⁾. Lyloid 등²⁸⁾과 Touloukian 등²⁹⁾은 새끼 돼지를 이용한 동물 실험에서 가사 기간 동안 장관 점막 관류가 현저히 감소하고, 국소적으로 야기된 괴사와 세균의 과성장으로 괴사성 장염이 일어난다는 것을 제시하고 있다. 본 논문에서도 신생아 가사의 기왕력이 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 있다는 것을 발견하였다.

Polin 등³⁰⁾의 연구는 만삭아에서 발생한 괴사성 장염의 총 13개의 경우 중 5개의 경우가 심각한 선천성 심장병이 존재하였고 나머지 8개의 경우가 지속적인 설사의 증상을 보였다는 것을 보고하였고 저자는 첫 번째 집단에는 허혈로 인해 위장관계 점막의 손상이 왔을 것이고 두 번째 집단에서는 영양장애, 탈수, 속으로 인해 장점막의 손상이 초래되어 괴사성 장염으로 귀결되었을 것임을 제시하고 있다. 이런 경우 장관내에 세균의 집락화가 일어나고 세균 감염이 괴사성 장염의 병인에 관여하는 또 다른 인자가 될지도 모른다³¹⁾. 본 연구에서 총 20명의 환자 중 3명이 선천성 심장질환이 존재하였고 12명의 환자에서 지속되는 설사의 증상이 존재하였다.

만삭아에서 신생아 괴사성 장염을 일으키는 또 하나의 중요한 인자로 세균감염이 있다.

주요 세균으로는 Enterobacteriaceae, Clostridia, coagulase-negative staphylococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella*와 *Pseudomonas aeruginosa* 등이 있는데 이중 가장 중요한 병원균은 Clostridia라고 한다³²⁾.

본 연구에서는 만삭아의 경우 설사의 선행이 괴사성 장염의 발생과 유의하게 관련이 있었는데 이는 잦은 설사로 장 점막이 손상을 받게 되고 이로 인해 삼투압과 장내 세균총의 변화가 일어나 괴사성 장염의 발생이 증가한 것으로 생각되며 향후 더 많은 수의 환자들을 대상으로 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구의 목적은 만삭아에서 신생아 괴사성 장염의 위험인자를 알고자 함이다.

방법 : 1998년 1월 1일부터 2005년 8월 1일까지 본원 소아과 신생아실에 입원한 환자 중 신생아 괴사성 장염으로 진단된 20례와 각각의 경우에 대해 짝짓기 방식으로 선정된 건강한 만삭아 40례를 대상으로 병력지 검토를 통하여 후향적으로 조사되어 졌다.

결과 : 괴사성 장염군의 평균 제태연령과 출생 체중은 38.42주와 2,915 g이었고 대조군은 38.61주와 3,148 g이었다. 대조군과 비교 하였을 때 신생아 괴사성 장염군 환자들에서 모체의 용모 양막염, 지연된 설사, 1분 아프가 점수 <7, 호흡기 문제, 선천성 심장질환의 빈도가 유의하게 높았다(유의수준 <0.05). 반면 전자간증, 모체의 당뇨, 모체의 약물 남용, 태변 착색된 양수, 다혈구증, 교환 수혈의 빈도에는 유의한 차이가 없었다.

결론 : 만삭아들의 대부분은 괴사성 장염이 발생하기 전에 선행하는 인자가 있다. 본 연구에서는 여러 가지 유발인자들 중에 지연된 설사가 가장 큰 관련성이 있는 것으로 나타났다.

References

- 1) Ng SCY. Necrotizing enterocolitis in the fullterm neonate. *Pediatr Child Health* 2001;37:1-4.
- 2) Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:111-5.
- 3) Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:123-30.
- 4) Martinez TE, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997;71:292-8.
- 5) Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1,250 g and 2,500 g and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000;105:379-84.
- 6) Overturf GD, Marcy MSS. Focal bacterial infection. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:1058-63.

- 7) Hartmen GZ, Boyajian MJ, Choi SS, Eichelberger MR, Newman KD, Powell DM, et al. General surgery. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology. pathophysiology and management of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999;158:1030-2.
- 8) Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, et al. Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to specific pathogen? Eur J Pediatr 1999;158:67-70.
- 9) Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojulewia J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonate with necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr 2000;89:1226-30.
- 10) McElhinney DB, Hedric HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. J Pediatr 2000;106:1080-7.
- 11) Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Bariow B, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy, review 64 cases. J Pediatr 1975;55:6-87.
- 12) Kosloske AM. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis, a hypothesis based on personal observation and review of literature. J Pediatr 1984;74:1086-92.
- 13) Caplan MS, Mackendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. Clin Perinatol 1994;21:235-46.
- 14) Choi JH, Shim SY, Jung KE, Kim ES, Lee JA, Kim EK, et al. Clinical characteristics and predisposing factors in full-term and preterm neonates with necrotizing enterocolitis. Korean J Pediatr 2005;12:79-86.
- 15) Walsh MC, Kilegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33:179-201.
- 16) Choi JH, Yun CK. Clinical observation on necrotizing enterocolitis. J Korean Pediatr Soc 1985;28:423-33.
- 17) Dunn L, Halman S, Weiner J, Kijegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. J Pediatr 1988;112:622-9.
- 18) Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparison of fast-and slow-feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1976;89:463-6.
- 19) McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1992;121:764-70.
- 20) Joshi VV, Dryer DA, Batesk RD. Neonatal necrotizing enterocolitis. occurrence secondary to thrombosis of abdominal aorta following umbilical arterial catheterization. Arch Pathol 1975;99:540-3.
- 21) Lucey JF. Colonic perforation after exchange transfusion. N Engl J Med 1969;282:724.
- 22) Friedman AB, Abellera RM, Lidsky I, Lubert M. Perforation of the colon after exchange transfusion in the two-born. N Engl J Med 1970;282:796-7.
- 23) Super M. Enterocolitis following exchange transfusion. Lancet 1971;2:1203-4.
- 24) Michael C. Necrotizing enterocolitis. In: Richard JM, Avery AF, Mjchele CW, editors. Neonatal perinatal medicine. 8th ed. Philadelphia: ST Mosby Co, 2005:1403-17.
- 25) Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silnerman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infant. J Pediatr 1965;66:679-706.
- 26) Wilson SE, Wodley MM. Primary necrotizing enterocolitis in infants. J Pediatr 1976;88:1026-31.
- 27) Emilia M, Nelson C, Eduardo B. Necrotizing enterocolitis in fullterm or near-term infant: risk factors. Biol Neonate 1997;71:292-8.
- 28) Llyod JR. The etiology of gastro-intestinal perforations in the newborn. J Pediatr Surg 1969;4:77-84.
- 29) Touloukian RJ, Posch JN, Spencer R. The pathogenesis of ischemic gastroenterocolitis of the neonate: selective gut mucosal ischemia in asphyxiated neonatal piglet. J Pediatr Surg 1972;7:194-201.
- 30) Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santuli TV. Necrotizing enterocolitis in term infants. J Pediatr 1976;89:460-2.
- 31) Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. Pediatr Clin North Am 1979;26:327-44.
- 32) Barbara N. Part 1. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Adv Neonatal Care 2003;3:107-20.