

로타바이러스 감염이 관련된 신생아 괴사성 장염

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

서현주 · 정유진 · 박수경 · 최서희 · 이지혁 · 김묘징 · 장윤실 · 박원순

= Abstract =

Rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis

Hyun Joo Seo, M.D., Yu Jin Jung, M.D., Soo Kyung Park, M.D., Seo Hui Choi, M.D.
Ji Hyuk Lee, M.D., Myo Jing Kim, M.D., Yun Sil Chang, M.D. and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea.

Purpose : This study aimed to test whether rotavirus-associated necrotizing enterocolitis (RV+NEC) produced different clinical findings or outcomes from those of non-rotavirus necrotizing enterocolitis (RV-NEC).

Methods : Eight patients from the RV+NEC group and 22 patients from the RV-NEC group diagnosed with modified Bell stage II or higher NEC were selected for this study. Fecal specimens from all infants were tested for rotavirus infection using a monoclonal antibody-based enzyme immunoassay (EIA). Clinical, radiographic, and clinical outcome data were analyzed retrospectively.

Results : RV+NEC infants had a significantly higher birth weight and were born at a significantly higher gestational age (33.5 ± 3.3 weeks vs. 29.3 ± 4.4 weeks; $P=0.01$). There were no differences in the occurrence of thrombocytopenia, mural gas, and pneumoperitoneum between the 2 groups. However, portal vein gas was more common in the RV+NEC group (88% vs. 9%; $P<0.01$). Neither the incidence of Bell stage III (or higher) NEC nor surgical intervention differed between the two groups. The number of complications and mortality rates were also similar.

Conclusion : Rotavirus-associated NEC occurs in infants with a higher birth weight and those born at a greater gestational age. However, the severity of the condition and the resulting outcomes did not differ from those for infants affected by non-rotavirus NEC. (*Korean J Pediatr* 2009;52:56-60)

Key Words : Rotavirus infections, Enterocolitis, Necrotizing, Newborn

서 론

신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC)은 주로 미숙아들에서 발생하지만 중증의 가사나 패혈증, 심혈관계 기형이 있는 만삭아에서도 발생할 수 있다. 그 발생 기전은 정확하게 밝혀지지 않았지만 감염이 주요한 요인 중 하나로 알려져 있고 주된 원인균으로는 *Enterobacteriaceae*나 *Clostridium spp* 등의 장내 세균들 외에 Coxsackie B2 virus, Coronavirus, 로타바이러스(Rotavirus) 등의 바이러스가 있다¹⁻⁴⁾.

로타바이러스는 감염된 신생아의 23-98%에서는 무증상적 감

염을 일으키지만 6-15%에서는 NEC를 유발하는 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷⁾.

국외연구로 Brufau 등⁹⁾은 로타바이러스의 유행기간에 신생아실에서 로타바이러스의 집단적 감염이 발생하였는데 이들 중 8.6%에서 NEC가 발병하였다고 보고하였다. 이외에도 몇몇 연구에서 로타바이러스와 관련된 NEC의 발생이 보고 되었다^{8,9)}.

로타바이러스와 관련된 NEC에 대한 연구들에서는 로타바이러스와 관련된 NEC가 로타바이러스와 연관되지 않은 NEC보다 경한 증상과 빠른 회복 등의 좋은 예후를 보인다고 하였는데^{10,11)} 또 다른 연구에서는 증상이나 중증도는 양호하였지만 예후는 로타바이러스와 연관되지 않은 NEC와 비슷하였다고 보고하여⁶⁾ 로타바이러스와 관련된 NEC의 경과나 예후를 예측하기에 어려움이 있다. 그러나 국내에서는 로타바이러스가 신생아 집중치료실이나 신생아실에서 집단적 유행을 일으켰다는 보고는 있으나 로타바이러스와 관련된 NEC에 대한 보고나 연구는 아직까지 없었다^{12,13)}.

이에 저자들은 로타바이러스와 관련된 NEC가 로타바이러스와

Received :14 April 2008, Revised :22 August 2008.

Accepted :15 October 2008

Address for correspondence :Won Soon Park, MD.

Department of Pediatrics, Samsung Medicine Center Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-710, Korea

Tel : +82.2-3410-3523, 3539, Fax : +82.2-3410-0043

Email: wonspark@skku.edu

연관되지 않은 NEC와 다른 경과 및 예후를 보이는지를 알아보기 위해 이들 NEC 환아들의 임상양상과 예후를 비교해 보았다.

대상 및 방법

2003년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원하여 modified Bell's criteria stage IIA 이상의 중증 NEC로 치료받은 환자 중 NEC 진단 시 로타바이러스 감염 유무를 검사한 30명의 환아를 대상으로 하였다. 이 중 로타바이러스의 감염이 확인된 8명을 RV+NEC군, 로타바이러스 검사 결과 음성인 환자 22명을 RV-NEC군으로 명명하였다. 이 두 군에 있어서 재태주령과 출생체중, 출생지, 수유시작일, 무호흡과 설사, 혈액검사결과, 방사선소견, 수술유무, 합병증, 사망률 등을 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하여 비교하였다.

NEC의 진단은 modified Bell's criteria¹⁴⁾에 따라 전신적 증상과 장관 내 증상, 방사선소견을 고려하였고 세 가지 중 어느 하나라도 맞지 않는 점이 있는 환아는 대상에서 제외하였다. 또한 선천 장관 기형이 있는 환아도 제외하였다.

로타바이러스 감염의 유무는 NEC 진단시에 대변을 얻어 monoclonal antibody-based enzyme immunoassay (EIA) 검사로 판정하였다.

혈액검사는 NEC를 진단 받은 날부터 1주일까지의 C-반응성 단백질의 최고치와 100,000/mm³ 이하의 혈소판감소증 유무를 조사하였다.

방사선 소견은 NEC를 진단받은 시점부터 수술 혹은 퇴원 시까지의 장벽 내 공기(pneumatosis intestinalis)와 문맥 정맥 내 공기(portal vein gas), 기복(pneumoperitoneum)의 유무를 영상의학과 의 판독에 기초하여 조사하였고 특히 장벽 내 공기는 상행 대장이 위치하는 우측과 하행 대장이 위치한 좌측으로 나누어 장벽 내 공기의 좌우 분포도 함께 기술하였다.

통계분석은 SPSS 11.5를 이용하여 연속변수는 평균±표준오차로 표시하고 두 군의 평균값 비교는 Mann-Whitney U test로, 범주형 변수는 Chi-square test로 비교하였다. 모든 분석에서 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 대상의 특징

두 군간의 재태주령과 출생체중을 비교한 결과 RV+NEC군이 재태주령과 출생체중이 통계적으로 유의하게 컸으며 34주 이상인 환아는 RV+NEC군에서 5명(63%)으로 RV-NEC군의 4명보다(18%) 유의하게 많았다(P=0.02).

또한 RV+NEC군 환자의 75%가 외부에서 출생하여 입원한 환아들로 RV-NEC군의 27%에 비해 외부에서 출생한 환아들이 많았다.

수유시작시기 및 NEC의 발생 시기는 두 군간의 차이가 없었다(Table 1).

두 군간의 모유 또는 분유 수유의 비교에서도 차이가 없었다(P=0.28).

2. 임상증상 및 검사소견

NEC 증상 중 무호흡은 RV+NEC군에서 63%, RV-NEC군에서 59%로 두 군간에 통계적 차이가 없었으나 설사를 보인 환아는 RV+NEC군은 5명(63%), RV-NEC군에서는 1명(4.5%)으로 RV+NEC군에서 유의하게 많았다.

C-반응성 단백질의 최고치와 혈소판 감소증 유무의 비교에서는 두 군간의 통계적 차이는 없었다.

단순 복부 방사선 소견을 비교한 결과 장벽 내 공기가 양성인 경우는 RV+NEC군에서 75%로 RV-NEC군의 23%에 비해 더 많았다. 장벽 내 공기의 좌우 분포를 조사한 결과 두군 모두에서 우측에 더 많은 분포를 나타내었다. 문맥 정맥 내 공기는 RV+NEC군의 88%에서 양성소견을 보여 RV-NEC군(9%)에 비해 통계적으로 의미 있게 증가된 빈도를 보였다. 장 천공을 의미하는 기복은 RV-NEC군에서 28%, RV+NEC군에서는 14%로 통계적인 차이는 없었다(Table 2).

3. 중증도와 결과

Modified Bell's criteria에 따라 III 이상의 병기를 진단 받은 환아는 RV+NEC군이 50%, RV-NEC군이 50%로 통계적인 차이가 없었고 천공이 있거나 보존적 치료에도 호전을 보이지 않거나 진행되는 경과를 보여 수술을 받은 경우도 RV+NEC군에서 38%, RV-NEC군에서 45%로 차이가 없었다.

합병증으로는 RV+NEC군에서 단장 증후군이 1명 있었고, RV+NEC군에서는 협착이 3명에서 나타나 통계적 차이가 없었고 NEC IIA 이상의 재발율을 조사한 결과 RV-NEC군에서 14%인 것에 비해 RV+NEC군에서는 한 명도 없었으나 통계적 차이는 없는 것으로 나타났다.

사망률에서는 RV+NEC군이 25%로 RV-NEC군의 23%와 통계적으로 차이를 보이지 않았다(Table 3). RV-NEC의 환아들은

Table 1. Neonatal Characteristics

	RV+NEC (N=8)	RV-NEC (N=22)	P value
Gestational age (week)	33.5±3.3 (28-38)	29.3±4.4 (24-41)	0.01
Birth weight (g)	2,045±735	1,382±690	0.03
Outborn, n (%)	6 (75)	6(27)	0.03
Feeding onset age (days)	3.0±2.6	3.1±5.1	0.55
NEC onset age (days)	20.7±15.3	22.3±19.1	0.95

Mean±SD

Abbreviation: RV+NEC, rotavirus associated necrotizing enterocolitis

Table 2. Clinical and Radiological Findings

	RV+NEC (N=8)	RV-NEC (N=22)	P value
Apnea, n (%)	5 (63)	13 (59)	0.25
Diarrhea, n (%)	5 (63)	1 (4.5)	<0.01
Peak C-reactive protein level (mg/dL)	11.8±6.8	9.6±10.1	0.31
Thrombocytopenia, n (%) [*]	6 (75)	15 (68)	0.12
Pneumatosis intestinalis, right sided, n (%)	4 (50)	3 (14)	0.07
left sided, n (%)	1 (13)	2 (9)	0.86
diffuse, n (%)	1 (13)	2 (9)	0.86
total	6 (75)	5 (23)	0.03
Portal vein gas, n (%)	7 (88)	2 (9)	<0.01
Pneumoperitoneum, n (%)	1 (13)	3 (14)	0.86

*<100,000/mm³

Table 3. Complications and Outcomes

	RV+NEC (N=8)	RV-NEC (N=22)	P value
Stage III or higher, n (%)	4 (50)	11 (50)	0.39
Operation, n (%)	3 (38)	10 (45)	0.45
Post-operative complication, n (%)	1 (13)	3 (8)	0.86
Recurrence, n (%)	0 (0)	3 (14)	0.74
Death, n (%)	2 (25)	5 (23)	0.47

Table 4. Complications and Outcomes in Patients with Gestational age <34 Weeks

	RV+NEC (N=3)	RV-NEC (N=18)	P value
Gestational age, n (wk)	27.6±2.3	30.3±2.5	0.10
Stage III or higher, n (%)	1 (33)	10 (55)	0.32
Operation, n (%)	1 (33)	8 (44)	0.49
Post-operative complication, n (%)	0 (0)	2 (11)	0.75
Recurrence, n (%)	0 (0)	2 (11)	0.75
Death, n (%)	0 (0)	4 (22)	0.53

대부분이 병이 발생한 후 1-3일내 사망하였고 RV+NEC 환자 중 1명은 병의 초기에 사망하였으나 다른 1명은 합병증인 단장 증후군으로 인해 6개월 후 사망하였다.

재태주령이 34주 미만인 환아들만을 대상으로 중증도와 합병증, 사망률을 비교해 본 결과에서도 두 군간에 차이가 없었다 (Table 4).

고 찰

본 연구에서는 로타바이러스와 관련된 NEC가 로타바이러스와 연관되지 않은 NEC와 비교하여 좀더 높은 재태주령과 출생체중을 가지거나 주로 외부에서 전염된 환아에서 발생하였으나 질병의 중증도나 합병증 및 결과에서는 차이가 없음을 알 수 있다.

로타바이러스와 관련된 NEC에 대한 선행된 연구를 보면 Keller 등¹¹⁾은 본 연구에서와 같이 RV+NEC군에서 RV-NEC군에 비해 더 높은 재태주령과 출생체중을 보였다고 하였다. 그러

나 Sharma 등⁶⁾의 연구에서는 두 군간의 재태주령과 출생체중에 차이가 없었다고 보고 하였는데 이러한 결과의 차이는 앞의 두 연구에서는 기술되어 있지 않지만 원내 출생과 외부 출생 환자의 비율차이에 의해 대상 환자의 인구학적 특성이 달라짐에 따라 결과가 다르게 나올 수 있을 것이라 생각한다. 본 연구에서는 RV-NEC군에 비해 RV+NEC군에서 외부에서 출생 후 타병원의 신생아실 또는 조리원에 있다가 본원에 입원한 경우가 많아 이들이 재태주령이 높을 수밖에 없음을 알 수 있다. 또한 낮은 재태주령과 출생체중 자체가 일반적으로 NEC의 위험요인이라는 것을 고려하면 RV-NEC군의 재태주령이 낮음이 쉽게 설명된다^{2, 15, 16)}.

수유시작시기를 보면 Keller 등¹¹⁾의 연구에서는 RV+NEC에서 더 빨랐다고 하였으나 이것은 이 연구의 재태주령이 RV+NEC군에서 더 높았기 때문으로 생각되나 본 연구에서는 일부 미숙아들이 RV+NEC군에 포함되어 있고 본 센터의 미숙아들의 수유시작시기가 만삭아들 만큼이나 빠른 특징으로 인해¹⁷⁾ 두 군이 큰 차이를 보이지 않은 것으로 생각된다.

NEC 발생 시기 및 증상 비교에서는 설사를 제외하고는 두 군

간의 차이를 보이지 않았고 다른 연구에서도 같은 결과가 보고되었다⁶⁾.

방사선 사진상 장벽 내 공기의 빈도면에서 Keller 등¹¹⁾의 연구에 따르면 우측 대장에서 양성을 나타내는 정도가 RV-NEC군에서 RV+NEC군에 비해 2배 많았으나 좌측에서는 두 군간의 빈도 차이가 없었다고 하였고 또 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다¹⁸⁾. Sharma 등⁶⁾의 연구에서도 RV+NEC군에서는 장벽 내 공기가 좌측에 더 많이 나타났으나 RV-NEC군에서는 우측에 더 많은 빈도를 보였다고 하여 세 연구 모두 좌측의 장벽 내 공기 양성을 로타바이러스와 관련된 NEC의 특징으로 결론지었다. 그러나 본 연구에서는 장벽 내 공기가 두 군 모두에서 우측 대장에 더 많이 나타났으며 좌측의 양성율은 두 군이 비슷한 결과를 나타내어 두군 모두 우측에 더 많은 장벽 내 공기의 빈도를 보이는 것으로 나타났다. 본 연구의 RV+NEC군의 대상 환아수가 8명으로 적은 것과 같이 앞서 발표된 세 논문의 RV+NEC군의 대상 환아수도 각각 12명, 13명, 38명으로 적다는 제한점이 있어 RV+NEC의 방사선소견의 특징을 밝히기 위해서는 더 많은 환아를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

문맥 정맥 내 공기는 본 연구에서는 RV+NEC군에서 88%에서 양성을 보여 RV-NEC군의 9%에 비해 큰 빈도 차이를 보였다. NEC에서 문맥 정맥 내 공기와 예후에 대한 연구에 따르면 문맥 정맥 내 공기의 유무가 수술 및 사망률을 증가 시키지 않는다고 보고하여 본 연구에서 RV+NEC군에서 문맥 정맥 내 공기의 빈도가 월등히 높았으나 이것이 두 군의 중증도와 예후에는 영향을 미치지 않았음을 뒷받침한다¹⁹⁾. 그러나 다른 두 연구에서는 RV-NEC에서만 10%의 빈도를 보였고 RV+NEC군에서는 문맥 정맥 내 공기가 나타나지 않았다고 보고 하였다^{11, 18)}. 또 다른 연구에서는 NEC 환아에서 재태주령에 따른 방사선 소견을 비교한 결과 재태주령이 높을수록 장벽 내 공기와 문맥 정맥 내 공기가 더 많이 나타난다고 보고하였는데²⁰⁾ 이 결과는 본 연구에서 RV+NEC군의 재태주령이 RV-NEC군보다 높으면서 장벽 내 공기와 문맥 정맥 내 공기의 빈도가 더 높은 것을 설명해 줄 수 있을 것이다.

장 천공의 빈도는 본 연구에서와 같이 앞의 세 연구에서도 RV+NEC군에서는 20-30%, RV-NEC군에서는 10-24%로 보고되어 RV+NEC군과 RV-NEC군에서의 장 천공의 위험은 비슷한 것을 알 수 있다^{6, 11, 18)}.

본 연구에서는 C-반응성 단백질의 최고치 및 혈소판 감소증의 유무, 그리고 III 이상의 병기를 가진 NEC 빈도의 비교에서 두 군이 비슷한 결과를 나타내어 RV+NEC와 RV-NEC가 임상적인 중증도면에서 차이가 없는 것을 알 수 있었다. Sharma 등⁶⁾은 그의 연구에서 혈소판 감소증과 III 이상의 병기를 가진 NEC의 빈도가 RV+NEC군에서 더 적게 나타나 RV+NEC에서 더 좋은 경과를 보인다고 하였으나 수술률과 사망률, 합병증의 빈도에서는 본 연구에서와 같이 두 군이 차이가 없었다고 하였다. 그러나 Keller 등¹¹⁾은 RV-NEC군에서 더 높은 수술률과 합병증을

보인다고 보고하였다.

재발률을 비교해보면 두 군의 재태주령에 차이가 없었던 Sharma 등⁶⁾의 연구에서는 RV+NEC군에서 39%의 재발률을 보여 RV-NEC군의 5%와 비교하여 통계적 차이를 나타냈다. 그러나 RV+NEC군에서 더 높은 재태주령을 보인 본 연구의 결과에서는 RV+NEC군에서 0%, RV-NEC군에서 14%의 재발률을 보여 두 군에서 통계적 차이가 없었다. Stringer 등²¹⁾의 보고에 따르면 NEC에서의 재발은 미숙아이거나 또는 선천 기형을 가진 만삭아에서 잘 일어난다고 하여 본 연구에서 재태주령이 낮은 RV-NEC군에서 재발률이 높은 이유를 설명할 수 있을 것이다.

일반적으로 낮은 재태주령과 출생체중이 신생아 괴사성 장염의 위험 요인이므로¹⁻⁵⁾ 두 군간의 중증도를 보다 명확하게 비교하기 위해 34주 미만의 환아들만으로 병기와 수술율, 사망률 등을 비교해본 결과 마찬가지로 두 군간의 중증도에는 차이가 없었다. 하지만 대상 환아의 수가 너무 적다는 제한점이 있어 단정짓기에는 어려움이 있다.

결론적으로 본 연구를 통해서 로타바이러스와 관련된 NEC는 로타바이러스와 연관되지 않은 NEC에 비해 더 높은 재태주령과 출생체중을 가지거나 주로 외부에서 전원된 환아에서 빈발하였으며 방사선 소견상 장벽 내 공기와 문맥 정맥 내 공기가 더 많이 나타났으나 질환의 중증도, 치료 및 그 결과 면에서는 차이가 없어 로타바이러스와 연관되지 않은 NEC와 비슷한 예후를 보인다는 것을 알 수 있었다. 따라서 로타바이러스와 관련된 NEC 환아에서 그 재태주령과 출생체중이 양호하다고 하여 치료 및 대처를 소홀히해서는 안되며 신중한 태도와 판단이 요구된다고 하겠다.

요 약

목적 : 본 연구에서는 로타바이러스와 관련된 신생아 괴사성 장염(RV+NEC)이 로타바이러스와 연관되지 않은 신생아 괴사성 장염(RV-NEC)과 서로 다른 경과 및 예후를 보이는지 알아보고자 하였다.

방법 : modified Bell stage II 이상의 환아들을 monoclonal antibody-based enzyme immunoassay (EIA) 결과를 통해 8명의 RV+NEC군과 22명의 RV-NEC군으로 분류하였고 이 두군의 임상양상과 방사선소견 및 치료 결과를 후향적으로 조사하여 비교하였다.

결과 : RV+NEC군에서 RV-NEC군보다 재태주령과 출생체중이 통계적으로 유의하게 더 높았다(33.5±3.3 주 vs 29.3±4.4 주; $P=0.01$). 두 군간의 C-반응성 단백질의 최고치, 혈소판 감소증, 장벽 내 공기와 장 천공의 비교에서는 차이가 없었으나 문맥 정맥 내 공기의 빈도는 RV+NEC군에서 유의하게 많았다(88% vs 9%; $P<0.01$). III 이상의 병기와 수술율 그리고 합병증과 사망률을 비교한 결과에서는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다.

결론 : 로타바이러스와 관련된 신생아 괴사성 장염은 로타바이러스와 연관되지 않은 신생아 괴사성 장염에 비해 더 높은 재

태주령과 출생체중을 가지나 질환의 중증도와 결과 면에서는 차이가 없었다.

References

- 1) Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008;25:111-8.
- 2) Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994;21:205-18.
- 3) Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:100-5.
- 4) Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
- 5) Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: Research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993;34:701-8.
- 6) Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ III, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: An insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg* 2004;39:453-7.
- 7) Brufau AR, Romeo MV, Ubieta PM, Marco JJ, Avizanda SS, Monforte GP, et al. Epidemic outbreak of necrotizing enterocolitis coincident with an epidemic of neonatal rotavirus gastroenteritis. *An Esp Pediatr* 1988;29:307-10.
- 8) Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, Triffon TC, Kogut SJ, Yolken RH, et al. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr* 1988;112:87-93.
- 9) Rotbart HA, Levin MJ, Yolken RH, Manchester DK, Jantzen J. An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1983;103:454-60.
- 10) Dani C, Trevisanuto D, Cantarutti F, Zanardo V. A case of neonatal necrotizing enterocolitis due to rotavirus. *Pediatr Med Chir* 1994;16:185-6.
- 11) Keller KM, Schmidt H, Wirth S, Luft AQ, Schumacher R. Differences in the clinical and radiologic patterns of rotavirus and non-rotavirus necrotizing enterocolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:734-8.
- 12) Jeong DS, Kim CR, Oh SH, Moon SJ. Clinical and epidemiologic features of rotavirus outbreak in a nursery. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:208-17.
- 13) Koo KY, Kim HM. An outbreak of rotavirus-associated neonatal diarrhea detected by rotazyme test. *J Korean Soc Neonatol* 1995;2:50-7.
- 14) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 15) Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: PA Elsevier, 2005;1123-33.
- 16) Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:342-9.
- 17) Lee HY, Lee GY, Kim MJ, Shim JW, Chang YS, Park WS, et al. The effect of early enteral trophic feeding within 24 hours after birth in extremely low birth weight infants of 26 weeks and less, and birth weight below 1000g. *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:59-65.
- 18) Schmidt H, Keller KM, Schumacher R. The diagnostic value of the plain abdominal radiogram in differentiating rotavirus-negative and rotavirus-positive necrotizing enterocolitis. *Rofe* 1992;155:32-7.
- 19) Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-6.
- 20) Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006;26:342-7.
- 21) Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1993;28:979-81.