



비타민 D 농도와 신생아 조기 패혈증의 연관성에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

이소연 · 김하은 · 안숙희*

원광대학교 약학대학
(2018년 3월 19일 접수 · 2018년 3월 26일 수정 · 2018년 3월 26일 승인)

The Association between Vitamin D Levels and Neonatal Early-onset Sepsis : A Systematic Review and Meta-analysis

So Yeon Lee, Ha Eun Kim, and Sook Hee An*

College of Pharmacy, Wonkwang University, Iksan 54538, Republic of Korea
(Received March 19, 2018 · Revised March 26, 2018 · Accepted March 26, 2018)

ABSTRACT

Background: Vitamin D has been associated with sepsis in pediatric and adult patients. The association with neonates is unclear. This systematic review and meta-analysis examined the effect of neonatal and maternal vitamin D levels on neonatal early-onset sepsis. **Methods:** We searched studies published up to November 2017 in PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Library databases. All studies that reported 25-hydroxyvitamin D levels in neonates with or without early-onset sepsis were included. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** Four studies were eligible. The weighted mean difference of 25-hydroxyvitamin D levels in neonates with early-onset sepsis and controls was -7.27 ng/mL (95% confidence interval = -7.62 , -6.92). Maternal vitamin D levels in neonates with early-onset sepsis were significantly lower than those in controls (weighted mean difference -7.24 ng/mL, 95% confidence interval -8.45 , -6.03). All neonates with early onset sepsis had vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D <20 ng/mL). **Conclusion:** Lower neonatal and maternal 25-hydroxyvitamin D levels were associated with neonatal early-onset sepsis. Vitamin D supplementation during pregnancy may be helpful to prevent neonatal early-onset sepsis. The effects of vitamin D supplementation on early-onset sepsis in neonates warrant further study.

KEY WORDS: Neonates, early-onset sepsis, vitamin D

신생아 조기 패혈증(neonatal early onset sepsis)은 산모로부터 수직 감염되어 출생 후 3일 이내 발병하는 것으로 정의하며 박테리아, 바이러스, 진균에 의한 전신 혈류의 감염 상태이다.¹⁾ 신생아 조기 패혈증의 발병률은 정상 출생 1000명 당 1명에서부터 8명까지 다양하게 나타나며,²⁾ 이는 세계적으로 신생아 사망자의 25% 이상을 차지하는 비율로 연간 100만 명에 가까운 신생아 사망자가 발생하는 것으로 추산된다.³⁾ 최근 연구에서 출산 전 산모의 낮은 혈중 비타민 D 농도가 미숙아 출산 위험을 높인다고 보고하였다.⁴⁾ 또한 소아를 대상으로 비타민 D 결핍과 패혈증 발생과의 상관관계를 조사한 메타분석에서 소아의 낮은 비타민 D 혈중농도가 패혈증 발병과 유의한 관련성이 있다고 보고하였다.⁵⁾ 그러나 신생아의 혈중 비타민 D 농도와 신생

아 조기 패혈증과의 상관관계는 명확히 확립되지 않았다.

비타민 D는 칼슘 항상성 및 골격 미네랄화에 기여하는 지용성 물질로,⁶⁾ 특히 비타민 D의 활성형 대사체인 1,25 dihydroxy vitamin D₃는 호르몬 분비 조절, 세포증식 및 분화와 면역기능에 있어 중요한 역할을 한다고 알려졌다.⁷⁾ Dinlen 등의 연구는 신생아의 낮은 혈중 비타민 D 농도는 급성 하기도 감염과 관련되어 있다고 보고하였으며,⁸⁾ 이러한 신생아 호흡기 감염은 신생아 패혈증으로 이어질 수 있다.⁹⁾ 본 연구에서는 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 신생아와 산모의 혈중 비타민 D 농도와 신생아 조기 패혈증의 연관성을 알아보고, 임신기간 동안 산모의 비타민 D 섭취가 신생아 조기 패혈증 발병률에 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

*Correspondence to: Sook Hee An, College of pharmacy, Wonkwang University, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeonbuk 54538, Republic of Korea

Tel: +82-63-850-6821, Fax: +82-63-850-7309

E-mail: shan7@wku.ac.kr

연구 방법

본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁰⁾ 지침에 따라 수행하였으며, 연구 진행의 각 과정은 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하였다.

문헌 검색

문헌 검색을 위해 사용한 데이터베이스는 PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library 였다. 2017년 11월 이전까지 출판된 문헌을 검색하였으며 출판 일자의 시작점과 출판 언어에 대한 제한은 두지 않았다. 검색식에 사용한 핵심 단어는 “neonate”, “newborn”, “infant”, “vitamin D”, “sepsis” 등이었다. 또한 본 연구에 포함된 대상문헌 및 선행된 고찰 문헌의 참고 문헌을 이용하여 추가적인 수동 검색을 수행하였다.

문헌 선택

신생아 조기 패혈증 진단 기준을 명확히 제시하고 있으며 신생아 조기 패혈증군과 정상 대조군에서 신생아 혈중 비타민 D 농도를 보고한 문헌만이 본 연구에 포함되었다. 제외된 문헌으로는 (1) 중복 문헌, 종설 문헌, 사례보고 문헌, 편집서신 등 원보가 아닌 연구, (2) 신생아 대상이 아닌 연구, (3) 신생아 조기 패혈증의 정의 기준이 없거나 신생아 조기 패혈증의 명시가 되지 않은 연구가 있었다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌에 대해 중복되는 문헌을 제거한 후에 초록을 확인하여 포함기준에 부합하지 않거나 주제와 무관한 문헌을 제외하였다. 이후 선택된 문헌의 전문을 검토하여 포함기준에의 부합 여부를 검토하였다. 전문의 검토 과정에서 두 명의 연구자의 의견이 일치하지 않을 때에는 독립된 제 3의 연구자와 의논을 통해 결정하였다.

자료 추출

두 명의 연구자가 각 문헌의 기본정보, 신생아 인구 통계학적 특성 및 임상 정보, 산모의 인구 통계학적 특성 및 임상 정보로 구분하여 자료 추출 항목을 정하였다. 구분된 세 항목에 대해 추출한 자료 항목은 다음과 같다.

논문의 기본정보로는 저자, 연구 설계 방법, 연구기간, 인종, 대상자 수 및 남녀 비율이 있었다. 신생아의 인구 통계학적 특성 및 임상 정보로는 재태연령(gestational age), 출생 체중, 출생 후 1분과 5분의 아프가 점수(Apgar score), 채혈 시간, 출산 방법, 출생 계절, 신생아의 감염 지표 검사 결과와 혈중 비타민 D (25-hydroxyvitamin D) 농도를 조사하였다. 산모의 인구 통계학적 특성 및 임상 정보로는 산모의 혈중 비타민 D 농도, 연령, 임신 기간의 햇빛 노출 정도, 임신 기간 동안 비타민 D 공급, 임신 이력 등을 조사하였으며, 18시간 이상 조기 양막 파열을 포함한 신생아 조기 패혈증에 영향을 미치는 산모의 요인

을 조사하였다.

질 평가(Quality assessment)

본 연구에 포함된 문헌에 대하여 비뚤림 위험에 대한 질 평가는 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)¹¹⁾을 적용하여 수행하였다. NOS는 코크란 연합에서 추천하고 있는 비무작위 배정 연구의 질 평가를 위한 도구로서,¹²⁾ 총 점수는 9점이며 7점 이상이면 높은 수준, 4-6점은 중등도, 0-3점은 낮은 수준으로 분류한다. NOS에서 제시한 평가 항목에 대한 점수 부여는 본 연구에 포함된 문헌에서 보고한 내용을 바탕으로 하였다.

자료의 통합 및 분석

추출한 자료에 대하여 RevMan (Review manager version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)을 사용하여 메타분석을 수행하였다. 연속형 변수에 대해 공통적으로 보고하고 있는 신생아와 산모의 혈중 비타민 D 농도의 가중 평균 차이(Weighted mean difference, WMD)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)을 산출하였다.¹²⁾ 중앙값과 사분위수를 제시한 자료에 대해서는 Wan 등이 제시한 수식을 이용해 평균 및 표준편차로 변환하였다.¹³⁾ 본 연구에 포함된 문헌의 수가 5개 미만이었으므로 출판 비뚤림 분석은 수행하지 않았다. 이질성의 판단 기준은 I^2 값에 따르지 않고, 연구 대상인 신생아와 산모의 인구 통계학적 특성, 신생아 조기 패혈증의 진단 기준과 연구 설계 방법에 대한 유사성을 판단하여 고정효과 모형(fixed effect model) 또는 변량효과 모형(random effect model)을 적용하였다.¹²⁾

연구 결과

문헌 검색 결과

PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library에서 초기 검색 결과 164편의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌 29편, 연구 대상이 신생아가 아닌 문헌 8편, 패혈증에 관한 연구가 아닌 문헌 5편, 비타민 D 관련 문헌이 아닌 2편, 원보가 아닌 13편, 기타 연구 주제와 무관한 97편의 문헌을 제외하였다. 이후 10편의 문헌에 대해 전문을 검토한 후 신생아 혈중 비타민 D 농도를 명확히 제시하지 않은 4편의 문헌과 신생아 후기 패혈증이 포함된 문헌 2편을 제외하여 최종적으로 본 연구에 포함된 문헌은 4편이었다(Fig. 1).

대상 연구의 특성 및 질 평가 결과

대상 문헌의 연구 설계 및 연구 기간, 연구 대상 수, 출산 방법, 신생아 인구 통계학적 특성인 재태연령과 출생 체중에 대한 정보를 Table 1에 나타냈다. Gamal 등의 연구에서는 미숙아와 만삭아를 구분하여 표기하고 있었으며,¹⁴⁾ 그 외 나머지

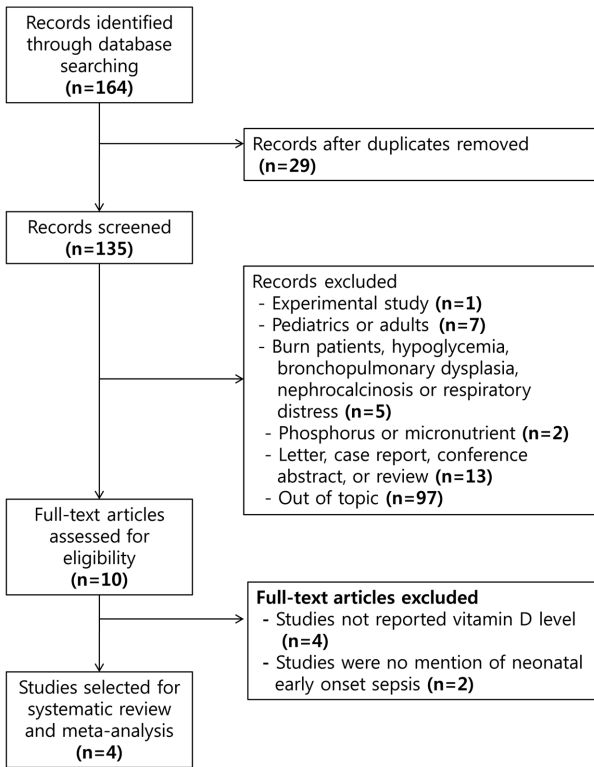


Fig. 1. Literature selection process for systematic review and meta-analysis.

연구에서는 재태연령 36주 이상의 신생아를 대상으로 하였다. 신생아 조기 패혈증 군과 정상 대조군 사이에 인구통계학적 특징 및 출산 방법의 유의한 차이는 없었으며, 모든 연구에서 대상자의 혈액 수집은 출생 후 72시간 이내 이루어졌다. 본 연구에 포함된 모든 문헌의 질 평가 결과가 7점 이상으로 비플립 위험이 낮다고 판단하였다(Table 2).

신생아 조기 패혈증과 신생아 혈중 비타민 D 농도와의 관계
신생아 조기 패혈증군과 정상 대조군의 신생아 혈중 비타민

D 농도를 Table 3에 나타냈다. 본 연구에 포함된 모든 문헌에서 신생아 조기 패혈증군은 정상 대조군에 비해 신생아의 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 낮았다.¹⁴⁻¹⁷ 포함된 4개의 문헌 모두에서 신생아 조기 패혈증군은 혈중 비타민 D 농도가 20 ng/mL 미만으로 결핍상태였다.¹⁸ 4개 연구의 자료를 통합한 메타분석 결과에서도 신생아 조기 패혈증군은 정상 대조군에 비해 신생아의 혈중 비타민 D 농도가 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(WMD -7.27 ng/mL, 95% CI [-7.62, -6.92], Fig. 2).

신생아 조기 패혈증에 대한 산모의 혈중 비타민 D 농도와 비타민 D 공급의 영향

신생아 조기 패혈증군과 정상 대조군에서 산모의 혈중 비타민 D 농도, 임신 기간 동안 비타민 D 공급, 신생아 조기 패혈증에 영향을 미치는 산모측 요인의 비율을 Table 4에 나타냈다. 산모의 혈중 비타민 D 농도를 제시한 3개의 문헌에서 산모의 혈중 비타민 D 농도는 신생아 조기 패혈증군에서 정상 대조군에 비해 낮은 값을 나타내었으며,^{14,16,17} 메타분석 결과에서 산모의 혈중 비타민 D 농도가 신생아 조기 패혈증군에서 정상 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(WMD -7.24 ng/mL, 95% CI [-8.45, -6.03], Fig. 3). 임신기간 중 비타민 D를 섭취한 산모의 수가 신생아 조기 패혈증군에서 더 적은 것으로 조사되었다(Table 4).¹⁵⁻¹⁷ 각 연구에서 신생아 조기 패혈증에 영향을 줄 수 있는 위험 요인을 가진 산모의 수를 Table 4에 나타냈다. 산모의 혈중 비타민 농도를 보고한 3개의 연구에서 모두 신생아 조기 패혈증의 위험 요인을 지닌 산모의 숫자가 신생아 조기 패혈증군과 정상 대조군에 사이에 유의한 차이가 없었다.

고찰 및 결론

본 연구에서 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 신생아와 산모의 혈중 비타민 D 농도가 신생아 조기 패혈증과 관련이 있음을 알 수 있었다. 최근 비타민 D의 결핍 상태는 모든 연

Table 1. Summary of the included studies and baseline characteristics

No.	Study (Year)	Country	N (M/F)		GA (weeks)		Birth weight (g)		Type of delivery, n	
			Sepsis	Control	Sepsis	Control	Sepsis	Control	Sepsis (NVD/CS)	Control (NVD/CS)
1	Cefinkaya et al. (2015)	Turkey	50 (26/24)	50 (29/21)	39.3±0.8	38.1±1.0	3454±460	3223±460	30 / 20	22 / 28
2	Cizmeçi et al. (2015)	Turkey	40 (27/13)	43 (28/15)	37.6±1.9	38.1±1.7	2877±652	3120±440	6 / 34	11 / 32
3	Gamal et al. (2017)	Egypt	50 (29/21)	30 (20/10)	37.5±0.98 / 34.1±1.26*	37.4±0.58 / 35.2±2.14*	3200±430 / 2780±300*	3190±350 / 2140±260*	24 / 26	15 / 15
4	Yang et al. (2016)	China	78 (42/36)	60 (34/26)	39.1±1.0	39.0±0.9	3300±400	3200±500	43 / 35	38 / 22

GA ; Gestational age, NVD ; Normal vaginal delivery, CS ; Caesarean section, *Fullterm/Preterm

Table 2. Assessment of the methodologic quality of the studies included in meta-analysis

Study ID	Selection				Comparability	Exposure		Total
	Is the case definition adequate?	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	Ascertainment of exposure	Non-response rate	
Cetinkaya et al. (2015)	*	*	-	*	**	**	*	8
Cizmecci et al. (2015)	*	*	-	*	*	**	*	7
Gamal et al. (2017)	*	*	-	*	**	*	*	7
Yang et al. (2016)	*	*	-	*	**	**	*	8

Table 3. Neonatal 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset sepsis group and control group

No.	Study	Neonatal vitamin D levels (ng/mL)		p
		Sepsis	Control	
1	Cetinkaya et al. (2015)	8.6±3.1	19.0±4.8	< 0.001
2	Cizmecci et al. (2015)	12.6 [3.1-78.9] ¹	21 [5-118] ¹	0.038
3	Gamal et al. (2017)	6.4±1.8 ² preterm : 5.5±2.27 ² fullterm : 7.3±6.18 ²	24.6±2.2 ²	< 0.001
4	Yang et al. (2016)	10±4	14±5	< 0.001

¹ Cord-blood, median [range]; ² nmol/L

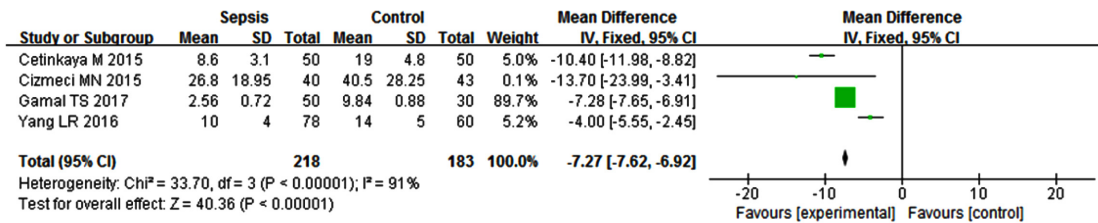


Fig. 2. Forest plot showing the influence of neonatal 25-hydroxyvitamin D levels on neonatal early-onset sepsis.

령에서 건강 보전에 관해 중요한 문제로 대두되고 있다.¹⁹⁾ 면역기능과 관련한 비타민 D의 역할은 단핵세포와 다핵세포의 이동성과 식균 작용을 활발히 하고 호중구와 자연살해세포, 대식세포, 단핵구와 림프구의 항 미생물 단백질인 β-2/β-3 defensins와 cathelicidins의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 또한 비타민 D는 선천 면역을 증강시켜 급성 질환에서의 생존률을 개선시키는 것으로 보고되었다.²¹⁾ 이러한 비타민 D의 작용은 신생아 및 산모의 낮은 혈중 비타민 D 농도가 신생아 조기 패혈증과 유의한 연관성이 있다는 결론을 뒷받침한다.

소아와 성인을 대상으로 한 연구들에서 혈중 비타민 D 농도와 패혈증과의 관련성이 보고되었다. 소아의 혈중 비타민 D 농도와 패혈증과의 연관성에 대한 메타분석 연구에서, 입원 전후의 비타민 D 혈중농도가 20 ng/mL 미만으로 결핍 상태인 환자군이 적정 농도(>30 ng/mL)를 유지한 군에 비하여 패혈증의 위험이 1.78배 높았으며, 패혈증이 있는 환자군에서 대조

군에 비해 비타민 D 혈중농도가 낮았다.⁵⁾ 또한 성인 중환자의 혈중 비타민 D 결핍(<50 nmol/L) 상태는 감염과 패혈증의 위험을 높이고, 입원기간 내의 사망률을 증가시킨다고 보고하였다.²²⁾ 본 연구에서 시행한 신생아의 조기 패혈증에 대한 메타분석 결과에서도 소아와 성인에서의 연구와 비슷한 결과를 보여 주었다.

American Academy of Pediatrics (AAP)에서는 신생아에게 출생 후 가능한 빠른 시일 내에 비타민 D를 1일 200-400 IU 투여할 것을 권고하고 있으며,²³⁾ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)에서는 유아에게 생후 1년간 경구로 400 IU/day 공급을 권고하고 있다.²⁴⁾ 생후 3-12개월 유아를 대상으로 한 다기관 무작위 배정 연구에서 4개월간 매일 400 IU 또는 1200 IU의 비타민 D를 경구 투여 후에 계절성 독감에 대한 예방 효과를 평가하였고, 매일 1200 IU의 비타민 D 투여가 계절성 독감을 예방하는 효과가 있었으

Table 4. Maternal 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D supplement and risk factors in early-onset sepsis group and control group

No.	Study	Maternal vitamin D levels (ng/mL), mean ± SD		Maternal vitamin D supplement during pregnancy, n		With maternal risk factors, n		Maternal risk factors of neonatal early onset sepsis
		Sepsis	Control	Sepsis	Control	Sepsis	Control	
1	Cetinkaya et al. (2015)	22.2±6.8*	36.2±1.8*	12 / 33 / 5 ²	3 / 16 / 31 ²	4	2	Gestational diabetes, thyroid disease
2	Cizmeci et al. (2015)	-	-	34 / 6 ³	39 / 4 ³	8*	0*	Prolonged rupture of membranes, intrapartum antibiotic prophylaxis
3	Gamal et al. (2017)	42.5±20.7 ¹ *	50.4±21.4 ¹ *	-	-	27	16	Premature rupture of membrane >18 h, unclean foul, smelly turbid vaginal secretion, foul smelling liquor, maternal pyrexia, maternal leukocytosis, dysuria, prolonged labor >24 h
4	Yang et al. (2016)	24±5*	27±5*	17 / 30 / 31 ⁴	29 / 22 / 9 ⁴	22	32	Gestational diabetes, hypertension, hypothyroidism

*p<0.05

¹ nmol/L

² No / Insufficient (total usage <3 month, 500 IU) / regular (total usage >3 month, 500 IU)

³ Yes (No mention of dose) / No,

⁴ Sufficient supplement (≥600 U/day) / Supplement (intermittent daily supplement or complement <600 U/day) / No

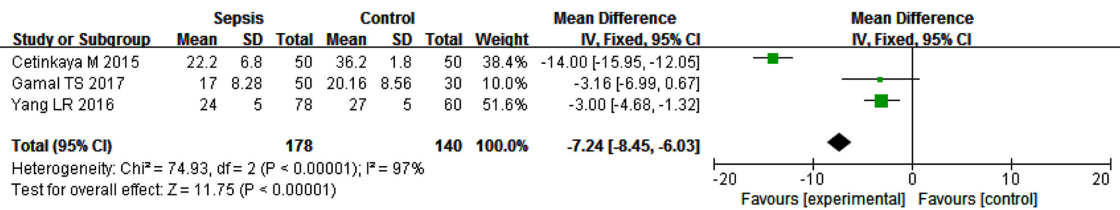


Fig. 3. Forest plot showing the influence of maternal 25-hydroxyvitamin D levels on neonatal early-onset sepsis.

며, 400 IU의 비타민 D 투여군에 비해 1200 IU 비타민 D 투여군에서 계절성 독감의 질병 회복이 빠른 것으로 나타났다.²⁵⁾ 재태연령 23-27 주인 100명의 신생아를 대상으로 시행한 무작위 배정 연구에서 비타민 D (200 IU/day, 800 IU/day)와 위약(placebo)을 정맥 영양 또는 경장 영양으로 공급하고 생후 14일과 28일째에 측정된 혈중 비타민 D 농도가 세 그룹간 유의한 차이를 보였지만, 조기 폐혈증과 기관지폐이형성증 (Bronchopulmonary dysplasia) 등의 미숙아 합병증 발생에는 유의한 차이가 없었다.²⁶⁾ 이 연구에서 800 IU/day의 투여가 200 IU/day의 투여에 비해 혈중 비타민 D 농도가 정상 범위보다 더 빨리 회복되었으나 신생아 합병증의 예방과 같은 임상적 성과가 입증되지 않아 이에 대한 대규모 연구가 진행 중이다. 신생아의 조기 폐혈증 예방을 위한 적절한 비타민 D의 투여량을 확립하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 신생아 조기 폐혈증만을 대상으로 하여 메타 분석을 시행하였으나, Çekmez 등의 연구에서는 신생아 후기 폐혈증(neonatal late-onset sepsis)군과 정상 대조군의 신생아 혈중 비타민 D 농도를 비교하여 보고하였다.²⁷⁾ 신생아 후기 폐혈증군이 대조군에 비해 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 높

았으나 두 군에서 나타난 혈중 비타민 D 농도는 정상 범위였다. 신생아 폐혈증과 신생아 혈중 비타민 D 농도의 관계에 대한 또 다른 연구에서 신생아 혈중 비타민 D 농도에 따라 <5 ng/mL, 5~15 ng/mL, 15≥ ng/mL의 세 그룹으로 나누어 분석하였을 때, 신생아 혈중 비타민 D 농도는 신생아 폐혈증과 유의한 상관성이 없다고 보고하였다.²⁸⁾ 이는 본 연구에서 정의한 혈중 비타민 D 농도 결핍 (<20 ng/mL)의 기준치보다 더 낮은 기준에 의해 분류하였기 때문인 것으로 사료된다.

본 연구에 포함된 대상 문헌에서 산모의 혈중 비타민 D 농도와 신생아의 혈중 비타민 D 농도는 유의한 양의 상관관계가 있었다.^{14,16,17)} 신생아의 혈중 비타민 D 농도는 산모의 혈중 비타민 D 농도의 직접적인 영향을 받는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾ 임신 기간 동안의 산모의 혈중 비타민 D 농도가 출산 후 신생아와 유아에서의 첫 6개월간 눈, 귀, 코, 목의 감염을 포함한 모든 감염의 발생과 역상관계에 있음이 보고되었다.³⁰⁾ 또한 메타분석 연구에서 임신 기간 중 산모의 비타민 D 섭취가 신생아와 유아의 호흡기 감염과 천명의 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되었다.³¹⁾ 이는 본 연구에서 신생아 조기 폐혈증군이 대조군에 비해 임신 기간 중 비타민 D를 섭취한 산모의 수가 더 적었

던 것과 비슷한 맥락이다. 하지만 본 연구에 포함된 대상문헌에서 임신 기간 중 산모의 비타민 D 섭취량과 규칙성의 차이가 있었으므로 이에 대한 추가적인 대규모의 무작위 배정 임상 연구가 필요하겠다.

비타민 D 농도 이외에 신생아 조기 패혈증에 영향을 줄 수 있는 다른 인자의 영향을 배제하기 위하여 본 연구에 포함된 대상 문헌에서 신생아 조기 패혈증에 영향을 미치는 산모 즉 위험인자를 조사하고 그 빈도를 비교하였다. 신생아 조기 패혈증 발병 위험을 높이는 산모 즉의 위험인자는 조산, 18시간 이상 지속된 조기 양막 파열, 융모양막염, 요로감염 등이 있다.¹⁾ 본 연구에 포함된 대상 문헌에서는 임신성 당뇨병, 갑상선 질환, 고혈압, 분만 시 예방적 항생제 요법 사용, 18시간 이상 지속적인 조기 양막파열 등의 위험인자가 있었다. 산모의 혈중 비타민 D 농도를 보고한 문헌에서 두 군 사이에 신생아 조기 패혈증에 영향을 미치는 산모 즉 위험인자의 유의한 차이가 없었다.

본 연구는 혈중 비타민 D 농도와 신생아 조기 패혈증의 관계에 대한 최초의 체계적 문헌고찰과 메타분석이라는 점에서 의의가 있다. 다만 메타분석에 포함된 연구가 관찰연구이므로 측정되지 않은 교란 변수가 존재할 수 있다는 한계점이 존재한다.

본 연구에서 시행한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 신생아와 산모의 낮은 혈중 비타민 D 농도가 신생아 조기 패혈증과 관련이 있고, 임신 기간 중 산모의 비타민 D 섭취가 신생아 조기 패혈증 예방에 도움을 줄 수 있다는 결론을 얻었다. 이는 신생아 조기 패혈증의 예방을 위하여 신생아와 산모에 대한 충분한 비타민 D 공급의 필요성을 제시한다. 향후 적절한 비타민 D 공급량에 대한 추가적인 대규모 무작위 배정 연구와 함께 위험 요인을 지닌 신생아에 대한 조기 패혈증의 예방이 적극적으로 이루어지길 기대한다.

감사의 말씀

이 논문은 2017학년도 원광대학교의 교비지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390(10104):1770-80.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891-900.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375(9730):1969-87.
4. Santamaria C, Bi WG, Leduc L, et al. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;1-10.

5. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiol* 2015;15:84.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):S1689-6.
7. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011;134(2):123-39.
8. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, et al. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(6):928-32.
9. Cerone JB, Santos RP, Tristram D, et al. Incidence of respiratory viral infection in infants with respiratory symptoms evaluated for late-onset sepsis. *J Perinatol* 2017;37(8):922-26.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12.
11. Wells G, Shea B, O'connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2011. Available from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. 2016. Assessed January 30, 2018.
12. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available from www.handbook.cochrane.org. Assessed January 22, 2018.
13. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135.
14. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, et al. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children (Basel, Switzerland)* 2017;4(5):37.
15. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur J pediatr* 2015;174(6):809-15.
16. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015;35(1):39-45.
17. Yang LR, Li H, Yang TY, et al. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis. *Zhongguo dang dai er ke za zhi* 2016;18(9):791-5.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
19. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138-45.
20. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011;3(4):220-9.
21. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321(2):103-11.
22. de Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(6):660.
23. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
24. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):692-701.
25. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jan 8. doi: 10.1097/INF.0000000000001890. [Epub ahead of print]
26. Fort P, Salas AA, Nicola T, et al. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing

- Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2016;174:132-8.
27. Çekmez F, Aydemir G, Yildirim Ş, *et al.* Diagnostic value of 25-hydroxyvitamin D level and new cytokines in neonatal sepsis. *Eur J Inflamm* 2014;12(2):297-304.
28. Say B, Uras N, Sahin S, *et al.* Effects of cord blood vitamin D levels on the risk of neonatal sepsis in premature infants. *Korean J Pediatr* 2017;60(8):248-53.
29. Anderson DM, Hollis BW, LeVine BR, *et al.* Dietary assessment of maternal vitamin D intake and correlation with maternal and neonatal serum vitamin D concentrations at delivery. *J Perinatol* 1988;8(1):46-8.
30. Moukarzel S, Ozias M, Kerling E, *et al.* Maternal Vitamin D Status and Infant Infection. *Nutrients* 2018;10(2).
31. Christensen N, Sondergaard J, Fisker N, *et al.* Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(4):384-91.