



Associated Factors with Respiratory Virus Detection in Newborn with Suspected Infection

Jin-Hyeok Lee, MD,
Sun-Young Cho, MD,
Myo-Jing Kim, MD

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

Received: 28 April 2017
Revised: 28 June 2017
Accepted: 27 September 2017

Correspondence to

Myo-Jing Kim, MD
Department of Pediatrics, Dong-A
University College of Medicine, 26
Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan
49201, Korea

Tel: +82-51-240-2589
Fax: +82-51-242-2765
E-mail: myojing@dau.ac.kr

Copyright© 2017 by The Korean Society
of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

Objective: The objective of this study was to determine the detection rate of respiratory viruses and investigate the associated factors with respiratory virus detection in newborn infants with suspected infection.

Methods: From January 2013 to December 2015, respiratory virus real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) results were obtained from 136 newborn infants aged ≤ 28 days who admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of Dong-A University Hospital with suspected infectious diseases. We performed a retrospective analysis of the detection rate of respiratory virus, classes of respiratory viruses, clinical characteristics, and social environment characteristics associated with respiratory virus detection.

Results: Of the 136 infants, 36 infants (26.5%) had the 37 following respiratory viruses: Respiratory syncytial virus (n=23), Rhinovirus (n=10), Parainfluenza virus (n=2), Influenza virus (n=1), and Corona virus (n=1). The detection of respiratory viruses was significantly associated with the old age at admission (17.3 ± 5.8 vs. 10.6 ± 6.8 days), the presence of respiratory symptoms: cough (72.2% vs. 7%), rhinorrhea (63.9% vs. 10%), rale (16.7% vs. 1%), a family history of respiratory illness (38.9% vs. 13%), especially siblings' respiratory illness (33.3% vs. 8%), and a seasonal preference (October-March) (80.6% vs. 50%) ($P < 0.01$).

Conclusion: Respiratory virus is an important pathogen in newborn infants admitted to the NICU, who are suspected with infectious diseases. Respiratory virus detection was associated with admission age, presence of respiratory symptoms, a family history of respiratory illness, and seasonality.

Key Words: Newborn, Respiratory tract infection, Viruses

서론

신생아 패혈증으로 대표되는 신생아 감염은 신생아기 사망과 장기 이환율의 주요 원인이 다. 하지만 임상 증상, 검사실 검사로는 세균 감염과 바이러스 감염을 감별하는 데에 한계가 있다.¹⁻⁴ 다른 연령군에 비해 신생아의 세균성 감염은 심각한 합병증으로 이어지기 쉬워 감염이 의심되는 경우 패혈증이 배제될 때까지 경험적 항생제 치료를 받는 경우가 많다.⁵⁻⁸ 신생아기 호흡기 바이러스 감염은 대부분 출생 후 가족이나 다른 감염자들과의 밀접 접촉에 의해 발생하고 경한 임상 경과를 보이지만, 드물게는 사망에 이르는 중증의 질병 경과를 보일 수도 있다.⁹⁻¹² 또한 영아기 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)를 비롯한 호흡기 바이러스 감염이 이후 반복적인 천명, 천식 등 비정상적인 폐기능과 관련이 있다고 보고되고 있다.¹³⁻¹⁷ 따라서 환자의 임상 경과 이해와 신생아집중치료실의 감염 관리 및 환자 격리, 부적절한 항생제 남용 예방을 위해 감염이 의심되는 신생아에서 조기에 호흡기 바이러스 감염을 감별하는 것이 필요하다. 국내외에서 호흡기 바이러스 실시간 중합효소 연쇄반응(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 검사를 통해 호흡기 바이러스의

유행 양상 및 감염의 임상 증상을 확인하는 연구들이 있으나,¹⁸⁻²⁴ 28일 이전의 신생아를 대상으로 한 연구는 드물다. 이에 저자들은 감염이 의심되는 생후 28일 이내의 신생아에서 RT-PCR 검사를 통해 호흡기 바이러스 검출 빈도를 알고, 신생아기 호흡기 바이러스 감염과 관련된 연관 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 1월부터 2015년 12월까지 신생아 감염이 의심되어 동아대학교병원 신생아집중치료실에 입원한 154명 가운데 호흡기 바이러스 RT-PCR 검사를 실시하였던 136명을 대상으로 하였으며, 전체 대상군 중 컨디션 저하로 인한 수유 곤란이 아닌, 구토, 구역, 설사 등의 뚜렷한 위장관 증상을 보이면서 입원과 동시에 시행한 로타바이러스 신속 항원 검사에서 양성을 확인할 수 있었던 18명은 호흡기 RT-PCR 검사 시행 대상에서 제외되었다. 발열, 호흡기 감염 증상(기침, 콧물 등), 호흡곤란 증상(무호흡, 빈호흡 >60회/분, 흉골 함몰, 산소 포화도 감소, 신음 소리, 청색증 등)이 있거나, 호흡기 질환의 가족력이 있는 경우, 또는 증상이 모호하거나, 발열의 원인이 명확하지 않은 경우 검사를 시행하였다.

호흡기 바이러스 검사는 입원 24시간 이내에 멸균된 솜 면봉(flocked swab)을 이용하였으며, 비강을 통해 외비공부터 귀까지 해당하는 길이를 삽입하여 비인두 검체를 채취하였다. 검사는 신생아집중치료실에 근무하는 숙련된 담당 간호사가 시행하였으며, 검체는 채취 즉시 검사실로 이송하였다. 핵산 추출을 위해 Viral Gene-Spin Viral DNA/RNA Extraction Kit (IntronBio®, Seongnam, Korea)를 사용하였으며, Advansure RV real-time RT-PCR Kit (LG Life Sciences®, Seoul, Korea)와 SLAN Real-time PCR Detection System (LG Life Sciences®)을 통하여 RSV, Rhinovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus, Human metapneumovirus, Adenovirus, Coronavirus, Bocavirus의 감염 여부를 확인하였다. 입원에서 결과 확인까지 평균 40시간이 소요되었으며, RT-PCR 결과를 바탕으로 호흡기 바이러스 검출 양성군과 음성군으로 분류하여 호흡기 바이러스 검출과 관련된 특징들을 비교 분석하였다.

의무기록은 표준화된 양식으로 기입된 전자기록지를 통해 후향적으로 분석하였다. 임상적인 특징에 대해 알기 위해 재태 주수, 성별, 출생 체중, 분만방법, 입원시 나이와 체중, 임상 증상 및 활력징후, 입원 중 산소 치료 여부, 항생제 치료 여부, 입원 기간, 검사실 결과 등을 조사하였다. 사회 환경적인 특징을 알기 위해 호흡기 질환의 가족력, 형제 자매의 호흡기 질환 여부, 수

유 형태, 입원 전 거주 환경, 입원 시점 등을 조사하였다.

통계치는 평균±표준편차로 표기하였으며, IBM SPSS Statistics 22 프로그램(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 검정은 양측 검정을 하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 독립 집단인 두 군 사이의 연속형 변수의 평균 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, 범주형 변수의 빈도와 비율의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결과

1. 호흡기 바이러스 검출 빈도

호흡기 바이러스 RT-PCR 검사를 실시하였던 136명 중 RSV, Parainfluenza virus가 동시에 검출된 1명을 포함하여 36명(26.5%)에서 37건의 바이러스가 검출되었다. 검출된 바이러스는 RSV 23건, Rhinovirus 10건, Parainfluenza virus 2건, Influenza virus 1건, Corona virus 1건으로 RSV가 가장 많이 검출되었다(Fig. 1). 이들 중 혈액, 소변, 대변 등의 다른 검체에서 세균, 바이러스 등이 검출된 경우는 2건으로 *Escherichia coli*에 의한 요로 감염, 로타바이러스 감염이 각각 1건씩이었으며, 2건 모두 발열 이외의 증상은 없었다.

RT-PCR 음성군 100명 중에서는 혈액, 소변, 대변 등의 다른 검체에서 세균, 바이러스 등이 확인된 경우는 57건이었고, 로타바이러스 감염이 40건으로 가장 흔하였으며, 이중 21건에서 위장관 증상이 있었다. 그 외 장바이러스 감염(6건), 대장균 요로 감염(5건), B군 연쇄상구균 뇌수막염(2건), 균배양 검사로 확진된 메티실린 내성 포도상구균 패혈증(2건), 연쇄상구균 패혈증(1건), 장내구균 패혈증(1건)이었다. 이외 구체적인 세균, 바이러스 등이 검출이 되지 않은 경우는 43건이었고, 흡인성 폐렴, 폐렴, 위장관염, 감염성 관절염, 말초 정맥염, 배꼽염, 바이러스

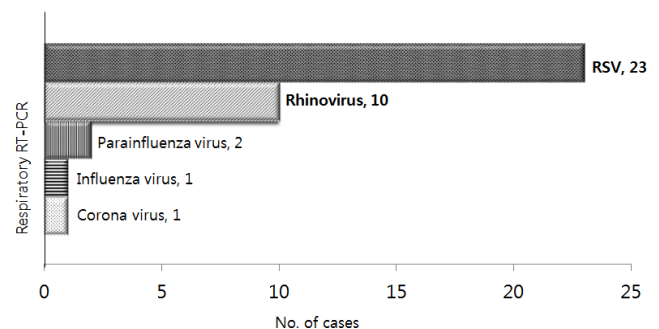


Fig. 1. Respiratory virus detection classes. RT-PCR, real-time polymerase chain reaction; RSV, respiratory syncytial virus.

성 뇌수막염 의심 등이 포함되었다.

2. 호흡기 바이러스 검출과 관련된 인자

1) 임상적인 특징

호흡기 바이러스 양성군과 음성군으로 나눠 비교 분석하였다. 호흡기 바이러스 양성군은 음성군에 비해 입원 당시 나이가 더 많았다(17.3 ± 5.8 일 vs. 10.6 ± 6.8 일, $P < 0.01$). 입원 당시 임상 증상 및 신체 진찰에서 발열의 빈도는 차이가 없었고, 호흡기 바이러스 양성군에서 기침(72.2% vs. 7%), 콧물(63.9% vs. 10%), 수포음(16.7% vs. 1%)의 호흡기 증상의 빈도가 의미 있게 많았다($P < 0.01$). 임상 경과의 비교에서 산소 치료 빈도는 차이가 없

었고, 호흡기 바이러스 음성군에서 입원 기간이 길고(8.9 ± 5.4 일 vs. 5.3 ± 2.1 일), 경험적 항생제 치료(81% vs. 33.3%)를 더 많이 받았으며, 항생제 투여 기간(4.0일 vs. 1.6일)도 길었다($P < 0.01$). 검사실 결과에서 혈액 C-반응단백, 총 백혈구수 수치는 차이가 없었고, 호흡기 바이러스 양성군의 경우 절대 호중구 수가 의미 있게 낮았다($3,998.6 \pm 3,195.3/\text{mm}^3$ vs. $7,028.7 \pm 4,512.1/\text{mm}^3$, $P < 0.01$) (Table 1).

2) 사회 환경적인 특징

호흡기 바이러스 양성군의 경우 호흡기 질환의 가족력(38.9% vs. 13%, $P < 0.01$)이 의미 있게 많았고, 특히 형제 자매의 호흡기 질환력(33.3% vs. 8%, $P < 0.01$)이 통계적으로 의미 있게 많았다. 수유 형태(모유 수유/혼합 수유/분유 수유)나 입원 전 거주 형태(집/신생아실 및 조리원/모름)에 따른 차이는 없었다(Table 2). 발병 시기에 따른 비교에서 전통적으로 가을/겨울로 여겨지는 시기(9-2월)에 따른 차이는 없었고, 3월에 10건으로 호흡기 바이러스가 가장 많이 검출되었고, 11월 6건, 12월 5건, 2월 4건, 1월 2건으로 10월에서 3월 사이에 집중적으로 발생하였다(Fig. 2).

Table 1. Clinical Characteristics Related with Respiratory Virus Detection

	RT-PCR (+) (n=36)	RT-PCR (-) (n=100)	P-value
Gestational age (weeks)	38.6 ± 1.8	38.4 ± 1.8	0.57
Prematurity	3 (8.3)	12 (12)	0.76
Male	18 (50)	62 (62)	0.24
Birth weight (g)	$3,216.1 \pm 437.8$	$3,246.5 \pm 570.4$	0.77
NSVD	25 (69.4)	63 (63)	0.55
Age at admission (days)	17.3 ± 5.8	10.6 ± 6.8	< 0.01
Weight at admission (g)	$3,611.7 \pm 556.5$	$3,394 \pm 672.8$	0.09
Fever	16 (44.4)	55 (55)	0.33
Cough	26 (72.2)	7 (7)	< 0.01
Rhinorrhea	23 (63.9)	10 (10)	< 0.01
Irritability	2 (5.6)	8 (8)	1.00
Moaning	2 (5.6)	11 (11)	0.51
Chest retraction	6 (16.7)	33 (33)	0.09
Tachypnea	9 (25)	30 (30)	0.67
Desaturation	7 (19.4)	25 (25)	0.65
Apnea	1 (2.8)	6 (6)	0.68
Wheezing	1 (2.8)	1 (1)	0.46
Rale	6 (16.7)	1 (1)	< 0.01
Rash	0	7 (7)	0.19
Oxygen treatment	6 (16.7)	21 (21)	0.64
WBC ($/\text{mm}^3$)	$10,963.1 \pm 4,848.4$	$12,797.8 \pm 5,635.0$	0.09
ANC ($/\text{mm}^3$)	$3,998.6 \pm 3,195.3$	$7,028.7 \pm 4,512.1$	< 0.01
Positive CRP	11 (30.6)	39 (39)	0.42
Antibiotics treatment	12 (33.3)	81 (81)	< 0.01
Hospital stay (days)	5.3 ± 2.1	8.9 ± 5.4	< 0.01

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%). Abbreviations: RT-PCR, real-time polymerase chain reaction; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery; WBC, whole blood count; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein.

고찰

본 연구는 감염증이 의심되어 입원하였던 생후 28일 이내의 신생아에서 호흡기 바이러스 검출 빈도와 바이러스의 종류에 대해 조사하였고, 당시 임상 양상과 RT-PCR 결과를 비교 분석

Table 2. Socio-Environment Characteristics Related to Respiratory Virus Detection

	RT-PCR (+) (n=36)	RT-PCR (-) (n=100)	P-value
Family history of respiratory illness	14 (38.9)	13 (13)	< 0.01
Sibling history of respiratory illness	12 (33.3)	8 (8)	< 0.01
Having sibling	18 (50)	40 (40)	0.33
Feeding type			0.24
Breast milk	5 (13.9)	28 (28)	
Mixed feeding	23 (63.9)	54 (54)	
Formula feeding	8 (22.2)	18 (18)	
Stay before admission			0.12
Home	22 (61.1)	42 (42)	
Medium center	14 (38.9)	52 (52)	
None	0	6 (6)	
Season (October-March)	29 (80.6)	50 (50)	< 0.01

Values are presented as number (%).

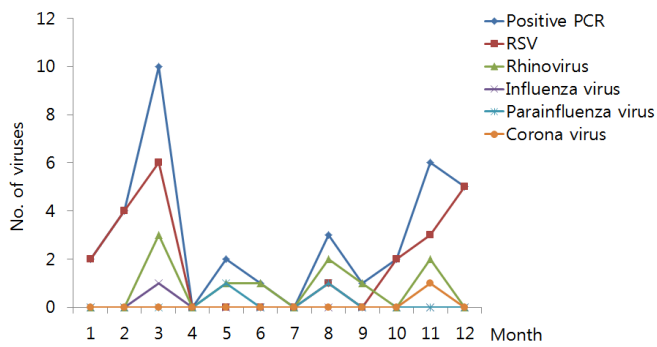


Fig. 2. Monthly distribution of respiratory virus detection cases. PCR, polymerase chain reaction; RSV, respiratory syncytial virus.

하여 바이러스 검출과 관련된 연관 인자들을 확인하였다. 신생아 감염증이 의심되었던 환자 중 호흡기 바이러스가 검출된 환아는 26.5%였고, 검출된 바이러스는 RSV, Rhinovirus, Parainfluenza virus 순이었다. 한 가지 이상의 바이러스가 공존한 경우는 1예로 이전 연구 결과에 비해 낮았는데,^{23,24} 이는 대상 환자들이 생후 28일 이내의 신생아로 국한되었기 때문으로 생각된다.

신생아에서 호흡기 바이러스 감염은 발열, 빈호흡, 호흡곤란, 무기력, 수유 부진 등으로 나타날 수 있어 질병의 초기에는 신생아 패혈증과의 감별이 어렵다.⁹ 본 연구에서 호흡기 바이러스 양성군의 경우 입원 당시 임상 증상 및 신체 진찰에서 발열보다는 기침, 콧물, 수포음이 더 많았다. 검사실 검사에서 혈액 C-반응 단백의 양성률과 절대값에는 차이가 없었으나, 호흡기 바이러스 양성군에서 절대 호중구 수치가 유의하게 낮았다.

모유 수유 여부는 호흡기 바이러스 검출과 관련이 없었는데 이는 모유 수유가 급성 호흡기 감염의 발생 빈도와 이환기간을 줄인다는 기존의 연구와는 상반된 결과로,^{25,26} 대상 환자들의 평균 입원 시점이 생후 2주 전후로 비교적 짧은 기간 동안 모유를 섭취하였기 때문에 모유의 감염 예방 효과를 정확히 평가할 수 없었을 것으로 여겨진다. 또한 최근 산후조리원 문화가 확산되고, 조리원내 바이러스 집단 발병들이 보고되고 있어²⁷ 입원 전 거주 형태에 따라 호흡기 바이러스 검출을 비교 분석하였으나, 신생아실이나 조리원 등 집단시설내 거주에 따른 호흡기 바이러스 검출률은 차이가 없었다. 반면, 가족 중에 호흡기 질환이 있는 경우, 특히 형제 자매가 호흡기 질환이 있었던 경우 뚜렷하게 호흡기 바이러스 검출이 많아 신생아 호흡기 바이러스 감염의 경우 밀접하게 접촉하는 가족 구성원에 의해 발생하는 것을 알 수 있었다. 호흡기 바이러스 양성군에서 입원 당시 나이가 더 많았다는 점 역시 바이러스 접촉 기회가 더 증가하는 것으로 설명 가능하다.

바이러스 검출 시기가 전통적으로 호흡기 바이러스 유행 시

기로 여겨지는 가을/겨울(9-2월)보다 오히려 3월에 가장 많은 바이러스가 검출되었고, 발병 시기가 10-3월 사이인 경우 의미 있게 바이러스 검출이 더 많았다. 이는 최근 기후 변화로 인해 9월까지의 기온이 높아지고, 3월까지 낮아진 결과로 호흡기 바이러스 감염 위험시기의 변화를 잘 반영한다고 할 수 있으며, 호흡기 바이러스의 유행을 예측하고, 계절에 따른 호흡기 감염의 예방 및 치료전략을 세우는 정보가 될 수 있다.

또한 호흡기 바이러스 양성군에서 경험적 항생제 치료 빈도가 적었고, 치료 기간과 입원 기간이 짧았다. 입원 당시 호흡기 바이러스 감염의 주 증상인 기침, 콧물, 수포음 등의 임상 증상 및 가족의 호흡기 질환력 등의 병력 그리고 신속하게 확인 가능한 RT-PCR 검사 결과를 바탕으로 바이러스 감염을 판단하였다. 경험적 항생제 치료에 대한 일반적인 지침은 병력에서 호흡기 감염증이 의심되는 경우, 호흡기 감염 증상이 뚜렷한 경우는 경험적 항생제 치료를 시작하지 않거나, 다른 감염증을 배제할 수 없어 경험적 항생제 치료를 시작한 경우는 RT-PCR 결과가 양성인 경우 항생제 사용을 중단하였다. 반면 감염증의 임상 증상이 있으면서 RT-PCR 검사에서 바이러스가 검출되지 않는 경우 혈액배양검사를 통해 세균감염이 배제될 때까지 경험적 항생제 투여를 유지하였다. 그 결과 호흡기 바이러스 양성군에서 경험적 항생제 치료 빈도와 치료 기간과 그에 따른 입원 기간을 줄일 수 있었던 것으로 생각된다. 하지만 근무 당시 진료 의사의 판단에 따른 차이가 있을 수 있고, 호흡기 바이러스 음성군에서 일정 기간 이상 항생제 치료를 필요로 하였던 요로감염, 패혈증 등의 감염증이 있었던 경우가 포함되어 있어 이에 따른 항생제 치료 기간의 영향도 고려할 수 있다.

RT-PCR 양성 결과가 직접적으로 급성 호흡기 바이러스 감염을 의미하는지에 대한 의문이 있다. Non-viable organism이나 소량의 바이러스량도 검출 가능한 RT-PCR 검사의 특성상 무증상기나 회복기에 바이러스량이 감소하여도 결과가 양성일 수 있기 때문이다.^{28,29} 이런 위양성의 가능성을 보완하기 위해 본 연구에서는 감염증의 임상 증상이 동반된 경우로 대상 환자를 한정하였다. 또한 채취자 간 채취 방법이 다를 수 있어 바이러스 검출의 오차가 있을 수 있는데 본 연구에서는 숙련된 신생아집중치료실 담당 간호사가 표준화된 방법으로 직접 검체를 채취하여 오차를 줄이고자 하였다. 호흡기 바이러스는 감염에서 임상 증상의 발현까지 24시간에서 수일이 소요될 수 있어 언제 어디서 감염이 되었는지에 대해 정확하게 평가할 수 없다는 점 역시 한계이다. 이러한 한계들은 항생제 투여 및 중단을 결정하는 과정에도 영향을 미치게 된다. 실제로 세균 감염과 바이러스 감염의 동시 감염 등의 가능성을 고려하여 혈액배양검사 결과까지 확인한 후 항생제 투여를 중지하였던 경우도 있었다.

또한 임상 증상이 명확하지 않을 수 있는 신생아 감염의 특성상 입원 시점에 RT-PCR 검사의 시행 여부를 결정하기 쉽지 않다. 호흡기 증상이 명확하지 않거나, 재원기간 중 뒤늦게 타 장기 증상이 발현된 경우, 병력 청취 과정 중 호흡기 질환의 가족력이 정확하게 확인되지 못한 경우 등 호흡기 질환 여부를 가늠하기 힘든 상황에서는 원인 감별을 위해 RT-PCR 검사가 필요한 상황이 생기게 된다. 본 연구에서도 임상 증상으로 판단하기 힘든 다수의 환자에서 RT-PCR 검사를 시행하는 경향을 보였다. 입원 시점에서의 자세한 병력 청취와 정확한 의료진의 판단이 불필요한 검사를 줄일 수 있다.

신생아 감염이 의심되는 경우 확인 즉시 독립된 공간으로 격리하여 외부로의 병원체 전파 가능성을 차단하고, 이후 검사 결과 및 임상 양상에 따라 격리해제를 포함한 격리조치를 변경하는 수준이 일반적인 격리 원칙이다. 실제로 신생아집중치료실 격리실에는 다양한 원인의 감염 환자가 입원하여 있으며, 각각 원인 병원체에 따라 구분되어 있다. 대상 환자들은 호흡기 바이러스 RT-PCR 결과가 양성으로 확인되면 다른 감염증 환자와 구분되어 격리되었으며, 비말 감염 등의 전파 형태에 따른 세부 원칙에 따라 관리하였다. RT-PCR 음성군에서 많은 수가 분변-경구 감염 형태의 로타 바이러스 감염 중인 것을 감안하였을 때 호흡기 바이러스 RT-PCR 결과에 따른 격리조치의 변화는 감염 전파 예방을 위한 구체적인 치료 전략이 될 수 있다. 다만 각 집중치료실의 시설, 인력, 비용 등의 한계로 병원체의 종류나 환자 컨디션을 고려하는 수준까지의 세밀한 격리가 어려울 수 있다. RT-PCR 검사 양성이 확인된 대상 환자 중 인공호흡기 치료까지 필요한 경우도 1건 있었으며, 그 외 높은 수준의 집중치료가 필요한 환자가 다수 있어 시설 및 인력이 필요함을 감안할 때 신생아 감염 관리에 대한 구체적인 논의와 지원이 수반되어야 한다.

본 연구를 통해 감염이 의심되는 신생아에서 많은 경우 호흡기 바이러스가 원인이 되며, RT-PCR을 통한 호흡기 바이러스 검출이 신생아 감염증의 유용한 진단방법임을 알 수 있었다. 입원 당시 호흡기 증상이나 호흡기 질환의 가족력이 있는 경우 호흡기 바이러스 검출이 유의하게 높았다는 점을 유념하여 초기 병력 청취나 신체 진찰을 시행하고, 호흡기 바이러스 RT-PCR 검사를 시행하는 것이 필요하다. 이를 통해 치료 기간 동안의 불필요한 항생제 사용을 줄일 수 있으며, 환자의 임상 경과 및 예후를 예측하고, 효과적인 환자 격리 방안을 마련할 수 있다.

References

- 1) Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59.
- 2) de Assis Meireles L, Vieira AA, Costa CR. Evaluation of the neonatal sepsis diagnosis: use of clinical and laboratory parameters as diagnosis factors. *Rev Esc Enferm USP* 2011;45:33-9.
- 3) Polin RA; the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15.
- 4) Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:21-47.
- 5) van den Anker JN. How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates. *Early Hum Dev* 2014;90 Suppl 1:S10-2.
- 6) Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F4-8.
- 7) Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:28-34.
- 8) Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 2010;7:e1000213.
- 9) Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98.
- 10) Diniz EM, Vieira RA, Ceccon ME, Ishida MA, Vaz FA. Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:37-44.
- 11) Bennett NJ, Tabarani CM, Bartholoma NM, Wang D, Huang D, Riddell SW, et al. Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: a prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2012;161:814-8.
- 12) Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr* 2008;97:5-11.
- 13) García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:458-64.
- 14) Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
- 15) Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
- 16) Fjaerli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr* 2005;5:31.

- 17) Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
- 18) Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006;44:2382-8.
- 19) Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol* 2006;78:1498-504.
- 20) Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, Kroes AC, Claas EC. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol* 2004;42:1564-9.
- 21) Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods* 2005;126:53-63.
- 22) Kim SR, Ki CS, Lee NY. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay. *J Virol Methods* 2009;156:111-6.
- 23) Kwak YH, Choi EH, Lee HJ. Detection of rhinovirus from children with lower respiratory tract infections by reverse transcription polymerase chain reaction. *Infect Chemother* 2003;35:1-11.
- 24) Lim JS, Woo SI, Kwon HI, Baek YH, Choi YK, Hahn YS. Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children. *Korean J Pediatr* 2010;53:373-9.
- 25) López-Alarcón M, Villalpando S, Fajardo A. Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age. *J Nutr* 1997;127:436-43.
- 26) César JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ* 1999;318:1316-20.
- 27) Hong SJ, Kim DK, Lee DS, Cho SM, Choi SM. RSV outbreak at a single postpartum care center in Gyeongsangbukdo. *Korean J Perinatol* 2016;27:60-6.
- 28) Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004;4:337-48.
- 29) Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends Mol Med* 2002;8:257-60.