

초미숙아의 병원감염 패혈증 예방에 대한 효과적 방안

Effective Strategies for the Prevention of Nosocomial Sepsis in Extremely Premature Infants

장윤실

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

Yun Sil Chang, M.D., Ph.D.

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

책임저자 주소: 135-710, 서울시 강남구 일원동 50

삼성서울병원 소아청소년과

Tel: 02-03410-3539, 3528, Fax: 02-3410-0043

E-mail: yschang@skku.edu

투고일자: 2009년 8월 31일, 심사일자: 2009년 9월 8일, 게재확정일자: 2009년 9월 20일

Abstract

Nosocomial sepsis or late onset sepsis is among the leading causes of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants hospitalized to neonatal intensive care units (NICU). Prevention of nosocomial sepsis is based on strategies that aim to limit susceptibility to infections by enhancing functional maturities, and ameliorating extrinsic risk factors by limiting transmission of organisms and by promoting the judicious use of antimicrobials. Several clinical strategies which are available include; hand hygiene practices; prevention of central venous catheter-related septicemia; judicious use of therapeutic or prophylactic antimicrobials; proper skin care; and early trophic enteral feeding with human milk. The implementation of these proper clinical strategies and maintaining of surveillance system in individual NICU for prevention of nosoco-

mial infection is quite effective and important to reduce the incidence of nosocomial sepsis of extremely premature infants and ultimately to improve their survival and quality of life.

Key Words: Sepsis, Extremely low birth weight (ELBW), Nosocomial, Prevention, Neonate

서 론

신생아 집중치료술의 발달로 생존한계에 있는 초미숙아의 생존이 증가하였으나 이들은 치료 과정중 늘 감염에 취약할 수 밖에 없으므로 이러한 감염을 예방하고 치료하는 것이야말로 이들의 생존 뿐만 아니라 유병에 있어 매우 중요하다. 출생체중 1,000 g 이하인 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant, ELBWI)에서 패혈증을 비롯한 신생아 감염이 있었던 경우에서 없었던 경우에 비해 장기적인 신경발달 지연과 성장저하 등 좋지 않은 예후를 가진다고 알려져 있다.¹ 신생아 감염의 여러 형태 중 출생 3일 이후에 신생아집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU) 치료 과정에서 일어나는 혈행성 감염은 병원감염 패혈증(nosocomial sepsis) 또는 후기 패혈증(late onset sepsis)이라 불린다. 이는 NICU에 입원한 신생아들 감염의 가장 흔한 형태일 뿐만 아니라 매우 중한 경과가 야기되어 매우 높은 사망과 유병의 원인이 되고,²⁻⁵ ELBWI인 경우 특히 더 이러한 후기 패혈증에 취약하다. 그 이유로는 이들이 내인적으로 면역기능이 매우 약하고 외인적으로는 기도삽관 및 각종 중심정맥관과 같은 침습적 처치가 더 필요하기 때문이며 무엇보다도 병원 입원 기간이 매우 길 수 밖에 없기 때문이다. 이처럼 후기 패혈증의 위험도는 미숙아의 재태연령과 출생체중에 역비례하여 늘어나며 또한 ELBWI의 생존이 늘어남에 따라 증가할 수 있다고 알려져 있다. 또한 초미숙아 환자들에서 후기 패혈증 발

생은 자신이 갖고 있는 내재적인 균무리(endogenous flora)에서 가장 흔하게 기인되며 또한 스스로가 환자와 환자 사이의 병원체 전파의 잠재적 병원소가 되는 경향이 있다. 최근 NICU내 초미숙아에서 병원감염 패혈증을 예방하려는 노력은 면역학적으로나 기능적으로 미성숙함을 좀더 빨리 성숙시키고 외인적인 위험 인자를 되도록 줄이는 가장 적절한 임상적 전략을 취하는데 집중되고 있다. 그러나 ELBWI의 후기 패혈증의 빈도는 보고들마다 매우 다른데 이는 신생아집중치료실마다 처한 환경이 다를 뿐만 아니라 무엇보다도 임상적 처치의 스타일과 치료 결정이 다르기 때문일 것으로 생각된다. 전통적으로 NICU내에서 원칙에 입각하여 후기 패혈증을 줄이려는 임상적 전략을 계획하고 이를 모니터 하는 자체만으로도 빈도를 줄일 수 있음이 보고되고 있으며^{6, 7} 이는 감염에 가장 취약한 ELBWI들에서 후기 패혈증 빈도를 줄일 수 있는 처치가 효과적으로 이루어 질 수 있음을 시사하는 소견이다. 따라서 저자는 본문에서 신생아집중치료 분야에서 화두가 되고 있는 초극소 미숙아들의 병원감염 패혈증의 위험인자 및 이들을 줄일 수 있는 임상적 전략과 이의 실질적 적용을 중심으로 기술하고자 한다.

1. ELBWI에서 병원감염 패혈증의 빈도 및 원인균

NICU에서의 병원성 감염의 가장 많은 종류는 혈행성 감염 즉 패혈증으로서⁴ 이는 생후 72시간 이후에 얻어진 혈액 배양 검사상 양성인 경우를 말한다.⁸ 보통 출생체중 1,500 그램 이하의 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)에서의 후기 패혈증의 빈도는 약 25%라고 알려져 있으며⁹ ELBWI의 후기 패혈증 빈도는 약 53%까지 보고된 바 있고^{8, 10, 11} 생존률이 증가한 최근에도 출생체중 401~750 g의 ELBWI 중 43%에서 혈액배양 양성의 병원성 패혈증이 발생한다고 보고되고 있다.¹²

NICU 입원 환자들의 병원감염 패혈증의 가장 흔한 균은 그람 양성 피부 상주균으로¹² 주로 이를 예방하기 위한 많은 노력들이 있어 왔다. NICU 입원환자들의 병원감염 패혈증을 일으키는 원인균을 이해하는데 있어 NICU내 내재적 균 무리를 이루는 균들의 집락(colonization) 과정을 이해하고 이들이 종종 병원감염 패혈증을 일으킨다는 것을 아는 것이 중요하다.¹³ 미성숙, 제왕절개분만, 항생제 사용, 장관영양의 지연, 장기간의 입원 등의 여러 위험 요인들이 있게 되는 미숙아들에서는 정상적이고 건강한 신생아들과

는 완전히 다른 내재적 균무리 형성이 야기된다. Coagulase-negative Staphylococci (CoNS), 특히 *Staphylococcus epidermidis*는 생후 첫 주 동안 피부점막과 비인두에서 가장 흔하게 발견되는 균인데 출생시 약 9%에서 생후 2주에는 약 78%까지 집락화된다. 장관내 균 집락은 8일 이상 걸리지만 입원한지 15~30일 까지는 약 60~91%까지 집락화되며 주로 그람 음성균이 우세하게 된다. 따라서 코, 인후, 피부에도 이러한 잠재적인 병원균이 집락하게 된다. 또한 NICU내의 환자들에서는 흔히 장관 내, 피부, 호흡기에서 *Candida* 종이 집락할 수 있다. 그람 양성균 중 최근에는 Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA), Coagulase-negative Staphylococci (MRCNS) 및 심지어 Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) 등이 주요 병원균으로 대두되고 있다. 또한 *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonias*, *Enterobacter* 및 *Serratia* spp. 등의 그람 음성균의 비율이 점점 늘어나 전체 균주의 20~30%에 이르고 있으며 사망률에 있어서도 그람 양성균에 의한 후기 패혈증에 비해 배가 되는 문제점을 갖고 있다.^{14, 15} 또한 ELBWI에서 *Candida albicans* 등에 의한 침습적 진균 감염 또한 문제가 되고 있다. 국내 단일병원 보고에 따르면 ELBWI 후기 패혈증에서 그람 양성균이 차지하는 빈도가 약 60%, 그람 음성균의 빈도가 약 20% 정도로 국외의 보고들과 일치하고 있다.^{16, 17}

2. 병원감염 패혈증을 줄이는 임상 전략

1) 손 위생(Hand hygiene)

역사적으로 1847년에 Ignaz Semmelweis가 손 씻기로 산욕기 패혈증을 드라마틱하게 감소시킨 이후로 손 위생은 병원감염 예방에 있어 가장 효과적인 방법으로 알려져 왔다.¹⁸ 손 위생은 손이 육안적으로 오염되었을 때는 항균 비누와 물로 씻고, 육안적으로 오염되어 있지 않거나 환자를 만지기 직전에는 알코올 매개 손 소독제를 사용하는 것이 원칙이며 환자를 만지기 전에는 반지, 시계 등을 벗는 것이 중요하다.¹⁹ 비록 개인간 손 위생의 수행 정도에 많은 차이가 있지만 손 위생을 교육하고 감독하고 독려하는 NICU 내 프로그램을 지속적으로 실시해야만 만족할만한 정도의 손 위생의 순응도를 유지할 수 있다. 이것이 곧 초미숙아를 비롯한 NICU 내 환자들의 감염방지의 시작이라고 할 수 있겠다.

2) 중심정맥관 관리

말초삽입 중심정맥관(peripherally inserted central venous catheters, PICC) 및 제대 동정맥관(umbilical arterial or venous catheter)은 NICU에서 치료를 받는 ELBWI들에서 주로 사용되고 있는데 이의 거치 자체가 혈행성 감염인 도관 관련 패혈증(catheter related sepsis)을 유발한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. Freeman 등²⁰은 1990년대 초, 최초로 말초삽입 중심정맥관이 CoNS 패혈증 발생 위험도 중 14.9%를 차지하며, 지방(lipid)액 주입 시에는 56.6%의 위험도가 증가되는 것을 보고하였다. 이러한 도관 관련 혈행성 감염을 줄이기 위해서는 먼저 중심정맥관 삽입 시 무균적 조작을 철저히 해야 하고 삽입 후에도 관리를 철저히 해야 하는데 중심정맥관의 오염과 균 집락화는 도관 삽입 시, 허브를 관리하거나 튜브를 바꿀 때 일어나기 때문이다.²¹

중심정맥관 관리의 주요 사항들을 하나씩 살펴보면 첫째, 중심정맥관 삽입 시는 손 위생을 철저히 하고 무균적 조작을 해야 한다는 점이다. 그 핵심은 철저하게 무균장벽을 치는 것으로 모자, 마스크, 무균가운, 무균장갑, 그리고 충분한 사이즈의 무균 방포를 이용하는 것으로 준 수술에 준하도록 준비하여 도관 삽입을 실시해야 한다는 점인데(Fig. 1) 이는 도관 삽입 과정에서 환자를 조작하면서 일어날 수 있는 오염을 사전에 방지하기 위해서이다. 또한 도관 삽입 전에 피부를 적절한 소독제로 소독하여야 한다.²² 또한 허브를 조작하거나 만질 때는 무균 필드를 만들어 알코올로 소독해야 할 뿐만 아니라 내관이 여러 개인 다내관 도관의 사용을 되도록 피하고 도관을 통해 피를 역류시켜 뽑는 것을 제한해야 할 뿐만 아니라 매일 삽입된 부위를 철저히 살펴야 한다.^{23, 24} 또한 도관과 연결된 수액 주입 세트는 적어도 48~72시간마다 갈아주어야 할 뿐만 아니라 특히 lipid가 섞인 수액세트는 매일 갈아야 한다.²²

둘째로, 중심정맥관 거치기간을 되도록 줄여야 한다.²¹ 거치기간이 21일이 넘는 경우 패혈증의 위험이 그렇지 않은 경우보다 현저하게 증가할 뿐만 아니라 NICU내의 패혈증 환자들의 중심정맥관 거치기간이 패혈증이 없었던 환자들에 비해 유의하게 길었다는 보고¹² 등으로 볼 때 필요 없는 중심정맥관은 되도록 빠르게 제거해야 한다. 국내 보고에서도 제대동정맥 유무와 거치 기간이 ELBWI의 병원감염 패혈증 발생과 연관되었으며 이들을 줄이는 것이 ELBWI

의 병원감염 패혈증의 빈도 감소와 연관됨을 보고하였다.^{16, 17}

셋째로, 혈액배양에서 세균과 진균이 양성으로 나온 경우에 중심정맥관은 곧바로 제거하는 것이 좋다. 만약 CoNS가 양성인 경우에도 두 번째 혈액배양에서 양성인 경우에는 중심정맥관을 곧바로 제거하는 것이 좋다.^{25, 26}

3) 항균 예방요법

경험적, 광범위 항생제를 불필요하고도 오래 사용하는 것은 필연적으로 항생제 내성균과 침습적 진균 감염을 야기한다.²⁷ 따라서 항생제 사용을 자제하고 줄이기 위한 노력이 필수적이다. 특히 carbapenem 계와 3세대 cephalosporin은 extended spectrum β -lactamase (ESBL)의 발생을 야기하므로 사용이 자제되어야 한다.²⁷ 현실적인 임상 전략으로는 NICU 의료진들에게 교차 집락을 감소시키는 방법을 교육하고 항생제의 합리적 사용의 중요성과 3세대 cephalosporin 사용을 억제하는 교육을 지속적으로 시



Fig. 1. Maintenance of maximal barrier precautions for performing central venous catheterization in neonatal intensive care unit include; setting the sterile field with large drape; and wearing of sterile gown and glove with mask and hat.

키는 것이 매우 중요하며 상당히 효과적이다.^{28, 29} 이는 모든 NICU에서 자체적인 교육과 피드백 시스템을 마련할 필요성이 있음을 의미한다. 이러한 전략이 효과적으로 항생제 내성 균주의 발현을 효과적으로 억제하였다는 보고들이 있으므로 각 NICU 단위마다 이러한 프로그램을 자체적으로 운용하는 것이 ELBWI의 후기 패혈증에서 항생제 내성 균주 및 침습적 진균 감염을 예방하는 최선의 방법이라 하겠다.³⁰

심각한 신생아 후기 패혈증이 의심되어 경험적으로 시작된 항생제는 항생제 시작 48시간에서 72시간 후에 배양검사 결과가 음성이고 임상적인 경과가 감염을 배제하는 소견이라면 곧바로 중지되어야 한다. 특히 경험적인 항생제 치료로 3세대 cephalosporin 또는 carbapenem으로 시작하는 것은 신생아 뇌막염과 같은 특별한 경우를 제외하고는 자제되어야 하며 vancomycin 또한 MRSA 또는 MRCNS가 동정된 경우로 엄격히 제한될 필요가 있다.^{14, 27}

고위험군 환아들에서의 항생제의 예방요법(prophylaxis)은 임상적으로 권장되지 않는다. 특히 VLBWI에서의 중심정맥관과 연관된 병원감염 패혈증 예방을 위해 예방적(prophylactic) vancomycin을 사용하는 것은 더 이상 권장되지 않으며³¹ 항진균제 예방요법 또한 VLBWI 및 ELBWI에서 시행하는 것에 대해서 논란이 있고 아직 완전히 확립되어 있지 않다. 비록 항진균제의 예방요법으로 침습적 진균 패혈증의 발병이 줄어든 보고가 있으나³² 이에 의한 내성의 발생 가능성과 또한 장기적인 예후에 미치는 영향에 대해 알려지지 않았고 또한 이미 여러 전략으로 침습적 진균 감염율이 의미있게 낮은 NICU의 경우에는 이의 사용이 무의미하기 때문에 주의하여 해석되어야 할 것이다.³³ 한편, 신생아 패혈증 예방에 있어 면역글로불린(immunoglobulin)의 효과에 대해서도 확립된 바 없다.³⁴

4) 피부 관리

피부는 감염의 첫 방어라인으로서 각질층 형성이 매우 미성숙한 초미숙아들은 여러 침습적 조작과 반창고 소독제 등을 사용하는데 있어 피부 손상에 매우 주의해야 한다. Aquaphor와 같은 국소적 피부 연화제의 도포를 통해 초미숙아의 연약한 피부층을 보호하여 병원 감염을 예방해 보려는 시도가 있었으나 효과가 확립된 바 없고³⁵ 오히려 피부상태를 호전 시킴에도 불구하고 병원감염 패혈증의 빈도를 증가시키는 결과를 보였기 때문에 ELBWI에서 국소도

포 피부 연화제의 사용은 더 이상 권장되지 않는다.³⁶ 따라서 초미숙아들에서 생후 초기에 있어 피부조작과 침습적 처치 등을 최소화 하여 피부 손상을 막는 것만이 감염 예방과 나아가 불감수분 손실예방 등 생존을 위한 초기 치료에 있어 매우 중요하므로 이들에게서 철저히 적용되어야 할 것이다.

5) 모유와 조기 장관영양, probiotics

VLBWI에서 모유로 장관영양을 시행하는 경우 분유로 장관영양을 시행하는 경우보다 의미 있게 패혈증 및 뇌막염 빈도가 줄어들었음이 보고되었다.³⁷ 또한 VLBWI에서 조기 장관영양을 일찍 시작한 경우 신생아 괴사성 장염의 빈도의 증가 없이 후기 패혈증 빈도가 낮아짐도 보고되었다.³⁸ 이러한 조기 장관영양이 감염을 낮추는 기전으로는 미숙아들의 장관점막의 위축을 막고 장내세균의 오염을 막으며 총정맥영양과 수액주입의 기간을 줄이며, 장점막의 면역을 증강시키는 것으로 알려져 있다.³⁸ 국내에서 이루어진 단일 기관 연구에서도 재태연령 26주 이하의 ELBWI에서 출생 당일 실시한 조기 장관영양군에서 생후 4일 이후에 시행한 장관영양군에 비해 재태연령이 낮았음에도 불구하고 생후 30일 이내 및 총 입원 기간 동안의 후기 패혈증 빈도가 의미있게 낮아짐이 보고된 바 있다.³⁹ 따라서 초미숙아의 경우에도 출생 직후부터 조기장관영양을 적극적으로 실시하고 되도록 엄마의 모유를 이용하여 장관영양을 시행하는 것이 후기 패혈증의 빈도를 낮추는데 매우 중요하고도 효과적인 신생아집중치료 전략이라 하겠다.

한편, 최근 probiotics가 미숙아에서 신생아 괴사성 장염을 예방할 수 있는지 여부와 후기 패혈증을 감소시킬 수 있는지에 대한 연구들이 잇따르고 있으나,⁴⁰⁻⁴² 치료기간과 probiotics로 사용되는 균주들의 상이함 때문에 효과에 대한 일관적인 결론을 내리기 어렵고, 더불어 probiotic 균주에 의한 이차적인 패혈증 가능성 등 안정성에 대한 문제가 제기되어 그 효과 및 위험에 대해 아직 확립된 바 없으며⁴³ 무엇보다도 고위험군인 ELBWI에서는 아직까지 권장되지 않고 있다.⁴⁴

3. ELBWI에서 병원감염 패혈증을 감소시키는 임상 전략의 효과적 적용

최근 ELBWI의 생존이 크게 증가하면서 이들의 후기 패혈증 빈도가 더욱 증가하는지에 대한 의문이 제기되고 있

다. 기본적으로 이들의 생존이 증가하면 여러 침습적 처치를 받는 입원 기간이 늘어나고 각종 유병에 노출되면서 후기 패혈증의 빈도가 증가할 것이라는 전망과 생존을 증가시키는 신생아집중치료 및 감염 예방 전략의 발전이 이러한 위험인자의 증가에도 불구하고 후기 패혈증의 빈도를 낮출 것이라는 예상도 가능하기 때문이다.

미국의 NICHD에서 Lemons 등⁴⁵은 1995년에서 1996년까지 VLBWI의 성적을 보고하였는데 후기 패혈증 빈도가 출생체중 501~750 g군에서는 48%, 751~1,000 g 군에서 33%, 1,001~1,250 g군에서 5%, 1,251~1,500 g군에서 3%, 그리고 5,001~1,500 g 전체에서는 총 22%로 보고하였다. 이후 Fanaroff 등⁴⁶은 이때보다 생존율이 현저히 향상된 1997년에서 2002까지 VLBWI의 치료 성적보고에서 각각의 출생체중군에서의 후기 패혈증 빈도를 각각 44%, 30%, 17%, 7% 그리고 전체 22%로 보고하였다. 이들의 결과는 ELBWI의 생존율은 증가하였으나 후기 패혈증의 빈도는 큰 차이가 없음을 보이는 것으로 적어도 이들의 생존율의 증가가 후기 패혈증의 증가로 이어지지는 않으며 신생아집중치료의 발전이 패혈증 증가의 위험인자 증대를 상쇄하는 것으로 추정된다. 한편 각각의 개별 NICU에서는 임상 전략에 따라 좀더 구체적인 결과를 보일 수가 있다. 본 저자의 경험에 따르면 본원 NICU에 입원하여 치료받은 생존 한계에 있는 재태연령 24주 이하의 초미숙아의 생존율은 2000~2005년도(1기)에 45% (31/69)에서 2006년에서 2008

년 중반까지(2기)엔 76% (45/59)로 현저히 증가하였으나 이들의 후기 패혈증 빈도는 22%에서 36%로 큰 변화가 없었다. 오히려 생존한계를 넘어서 25주 이상 27주 이하의 초미숙아들에서 1기 생존률 84%, 2기 생존률 86%로 큰차이를 보이지 않았으나 후기 패혈증 빈도는 1기 23%에서 2기 8%로 현저히 감소됨을 보였다.⁴⁷ 이는 본 NICU에서 경험적 및 예방적 항생제 사용의 억제, 제대혈관도관 사용의 최소화 및 중심정맥관의 무균적 관리(Fig. 2), 비침습적 처치 선호^{16, 17} 및 적극적 조기장관 영양^{39, 48} 등을 임상적 전략으로 지속적으로 노력한 것이 생존한계에 있는 초미숙아의 생존율을 증가에 기여하면서^{28, 29} 동시에 생존 한계 이상의 좀더 큰 ELBWI에 있어 후기 패혈증 감소라는^{16, 47} 신생아집중치료의 질 향상(quality improvement)으로 이어진 것으로 생각된다. 이처럼 개별 NICU에서 각자 원칙에 맞는 감염관리 시스템 구축과 질 향상 노력이 미숙아들의 후기 패혈증 빈도를 낮추는 것이 잘 알려져 있으므로^{7, 49} 모든 NICU에서 이를 계획하고 적용하는 시스템을 개발하고 유지하는 것이 무엇보다도 중요하다 하겠다.

결 론

생존한계에 있는 초미숙아들은 내인적, 외인적 조건 상 감염에 매우 취약하고, 병원감염 패혈증이 발생한 경우에



Fig. 2. Aseptic maintenance of hubs and stopcocks of central catheter with their putting on sterile green drape aside extremely premature infant within incubator.

는 생존 자체를 위협받을 뿐만 아니라 생존하더라도 단기적, 장기적 유병율 증가와 함께, 장기 신경발달 및 성장에 있어서도 매우 불리하다. 따라서 손 위생, 중심정맥관의 철저한 관리, 제한적인 항생제 사용, 피부 손상 방지 및 모유 수유를 이용한 조기 장관영양과 같이 이미 잘 알려진 임상적 전략을 어떻게 적용하고 모니터 할지에 대한 개별 NICU에서의 지속적인 질향상 노력과 피드백 시스템을 구축하는 것이야말로 초미숙아들의 병원감염 패혈증을 낮출 수 있는 가장 효과적인 방법임을 인지하여 이를 적극적으로 적용할 필요가 있겠다.

References

1. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
2. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:157-64.
3. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:25-30.
4. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-61.
5. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001;139:821-7.
6. Golombok SG, Rohan AJ, Parvez B, Salice AL, LaGamma EF. "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population. *J Perinatol* 2002;22:209-13.
7. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect* 2007;65:319-25.
8. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
9. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, Arduino MJ, McAllister SK, Huberman RS, Sinkowitz RL, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1110-6.
10. Johnson-Robbins LA, el-Mohandes AE, Simmens SJ, Keiser JF. Staphylococcus epidermidis sepsis in the intensive care nursery: a characterization of risk associations in infants <1,000 g. *Biol Neonate* 1996;69:249-56.
11. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-9.
12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
13. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:101-6.
14. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80, table of contents.

15. Shah SS, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Increasing incidence of gram-negative rod bacteremia in a newborn intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:591-5.
16. Hwang JH, Choi CW, Chang YS, Choe YH, Park WS, Shin SM, Lee M, Lee SI. The efficacy of clinical strategies to reduce nosocomial sepsis in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2005;20:177-81.
17. Kim BL, Whang JH, Kang CK, Sim JW, Kim SS, Chang YS, Park WS, Choi ES. The changes of incidence of nosocomial sepsis, and risk factors in extremely low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:12-20.
18. Haas JP, Larson EL. Measurement of compliance with hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007;66:6-14.
19. Pittet D, Boyce JM. Revolutionising hand hygiene in health-care settings: guidelines revisited. *Lancet Infect Dis* 2003;3:269-70.
20. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301-8.
21. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK, Jr. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol* 2004;24:446-53.
22. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics* 2002;110:e51.
23. Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, El-Mohandes AA. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005;115:1513-8.
24. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003;111:e519-33.
25. Benjamin DK, Jr., Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Jr., Cotton M, Fisher RG, Alexander KA. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001;107:1272-6.
26. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Jr., Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000;106:E63.
27. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F72-4.
28. Chang YS, Kim YJ, Koo SH, Lee JH, Hwang JH, Choi CW, Shim JW, Kim SS, Ko SY, Lee EK, Park WS. Outcomes and management of fetal infants with birth weight below 500 g at a tertiary center. *Korean J Pediatr* 2005;48:939-45.
29. Park SE, Jeon GW, Choi CW, Hwang JH, Koo SH, Kim YJ, Lee CH, Chang YS, Park WS. Evaluation of perinatal and management factors associated with improved survival in extremely low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2005;48:1324-9.
30. Calil R, Marba ST, von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001;29:133-8.
31. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001971.
32. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M, Gomirato G. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
33. Faix RG. Prophylactic fluconazole decreases incidence of invasive candidiasis in preterm infants. *J Pediatr* 2007;151:553-4.
34. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000361.

35. Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, Chowdhury MA, Law PA, Ahmed S, Alam MA, Black RE, Santosham M. Effect of topical treatment with skin barrier-enhancing emollients on nosocomial infections in preterm infants in Bangladesh: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1039–45.
36. Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Data – base Syst Rev* 2004;CD001150.
37. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102:E38.
38. Flidel–Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster–Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F289–92.
39. Lee HY, Lee GY, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, Park WS. 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 1000 g. *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:59–65.
40. Bin–Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192–6.
41. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double–blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103–8.
42. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1–4.
43. Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics* 2005;115:173–4.
44. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Data – base Syst Rev* 2008;CD005496.
45. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001;107:E1.
46. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1–8.
47. Kim JK, Seo HJ, Park SK, Jung YJ, Choi SH, Chang YS, Park WS. The changes in incidence and pathogens of late onset sepsis in extremely low birth weight infants. *The 58th Annual Fall Meeting of Korean Pediatrics Society* 2008:468A.
48. Jeon GW, Park SE, Choi CW, Hwang JH, Chang YS, Park WS. The effects of early enteral feeding in extremely low birth–weight infants. *Korean J Pediatr* 2005;48:711–5.
49. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, Schlosser J, Martone WJ. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial–Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234–40.