

某醫學中心新生兒加護病房的 院內感染—分析十年的研究報告

林英智 陳伯彥 陳昭惠 王德明 遲景上 劉有增*
臺中榮總小兒部 * 內科部感染科

研究分析近十年來本院新生兒加護病房內的院內感染率，感染菌種，抗藥性的變遷，以及對病人預後的影響。回溯分析從 1988 年 1 月到 1997 年 12 月住進本院新生兒加護病房的病人，符合院內感染標準定義的個案，詳細的研究其病歷、分析基本資料、感染部位、病原菌、抗生素的敏感性試驗結果、臨床表徵、可能危險因素、治療過程、預後及併發症。然後比較在不同出生體重病人發生率和造成預後的影響及差別。結果發現本院新生兒加護病房的院內感染率從 1988 年的 2.1% 增加到 1997 年 18.6%。最常發生的部位是血流感染 (59.9%)，其次為肺炎 (23.8%)。造成血流感染的最主要菌種為 Coagulase-negative staphylococci(CNS)(28.4%) 及黴菌 (26.7%)。出生體重小於 1,500 公克的早產兒其院內感染率為 33.6%，大於 1,500 公克的早產兒其院內感染率為 4.7%。不論何種出生體重組別，有發生院內感染者，其住院天數都較長 ($p < 0.05$)。近年來本院新生兒加護病房內的院內感染率有增加的趨勢，院內感染會延長病人的住院天數，且極低體重的早產兒有相當高的院內感染率。進一步分析造成高院內感染率的因素及減少院內感染是目前最迫切的課題。(感控雜誌 1999;9:65-74)

關鍵字：新生兒、院內感染、新生兒加護病房

前 言

新生兒加護病房的院內感染有很多獨特性。首先新生兒加護病房的院內感染率及死亡率比其它病房單位高出很多 [1]。根據 Hemming[2] 於 1976 年發表報告

中華民國88年1月6日受理
中華民國88年2月8日修正
中華民國88年3月10日接受刊載
聯絡人：林英智
聯絡地址：台中市中港路三段160號
聯絡電話：(04)3741259

中指出新生兒加護病房內的院內感染率為 24.6%，而其他的論文報告 [2-5] 也介於 5.2% 至 30.4%。其次，最常見的院內感染病原由金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的表皮性感染轉變成凝固酵素陰性的葡萄球菌的血流感染 [2,6]。會造成這樣轉變主要是由於抗生素使用習慣的改變及低體重早產兒的增加，大量使用侵襲性治療所導致的結果 [2-6]。

另外，乙族鏈球菌 (*Group B Streptococcus*) 是新生兒加護病房中常見且獨特的病原菌 [6]。根據美國國家院內感染監測系統 (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) 從 1986 年 10 月到 1994 年 9 月，共 8 年間調查美國 99 家醫院發現乙族鏈球菌佔所有血流感染的 46.4% 及院內感染肺炎的 31.8%。

雖然國內新生兒加護病房的感染控制一直受到重視，而且世界上關於新生兒加護病房的院內感染的文獻有很多，但國內只有一些小規模的報告 [7-10]。而且從健保制度實施後有更多更小的早產兒能住進加護病房中接受完善醫療照顧，使得新生兒加護病房的感染控制更形重要。本篇即是回溯探討 1988 到 1997 年十年間本院新生兒加護病房的院內感染情形，加以分析比較不同體重病人之間與不同感染病原菌之間的差異。

材料與方法

本院是臺灣中部的醫學中心，新生兒加護病房從 1975 年即開始設立。原本為一 12 床的加護病房單位，包含 4 床小兒

加護病房以及 8 床新生兒加護病房。從 1995 年起小兒加護病房以及新生兒加護病房各增加 1 床，成為 14 床的加護病房單位。

本研究為回溯 1988 年 1 月至 1997 年 12 月住進本院新生兒加護病房的早產兒或出生年齡小於 1 個月的病人，而且住院時間大於 48 小時者即進入本研究。我們把這十年間凡是符合美國疾病控制中心院內感染定義 [11] 的病人，完整且詳細的研究其病歷，分析基本資料、感染部位、病原菌、抗生素的敏感性試驗結果、臨床表徵、可能危險因素、治療過程、預後及併發症。然後比較發生黴菌，革蘭氏陽性菌，及革蘭氏陰性菌三種不同致病原血流感染之間的差異。

當研究院內感染在不同出生體重病人發生率的差別，以及造成預後的影響時，我們把院外轉診來的病人排除。因為根據之前文獻報告 [7,12] 指出，院內出生與否是造成病人預後差異的最主要原因之一，而且院外出生的病人在到院前資料並不完整，我們把病人以出生體重分為小於 1,000 公克，1,000 到 1,499 公克，1,500 到 1,999 公克，2,000 到 2,499 公克，以及大於或等於 2,500 公克五組，然後利用 *Student's t test* 來檢驗各組在有無院內感染的情況下對住院天數的差別。用 *Chi-square test* 及 *one way ANOVA test* 來檢驗黴菌，革蘭氏陽性菌，及革蘭氏陰性菌三種不同致病原血流感染的病人，在出生體重，出生週數，發生時間，臨床症狀，危險因素及治療結果是否有差異。當檢驗結果發現 *p* 值小於

0.05 時，我們認為其差別有統計學上的意義。

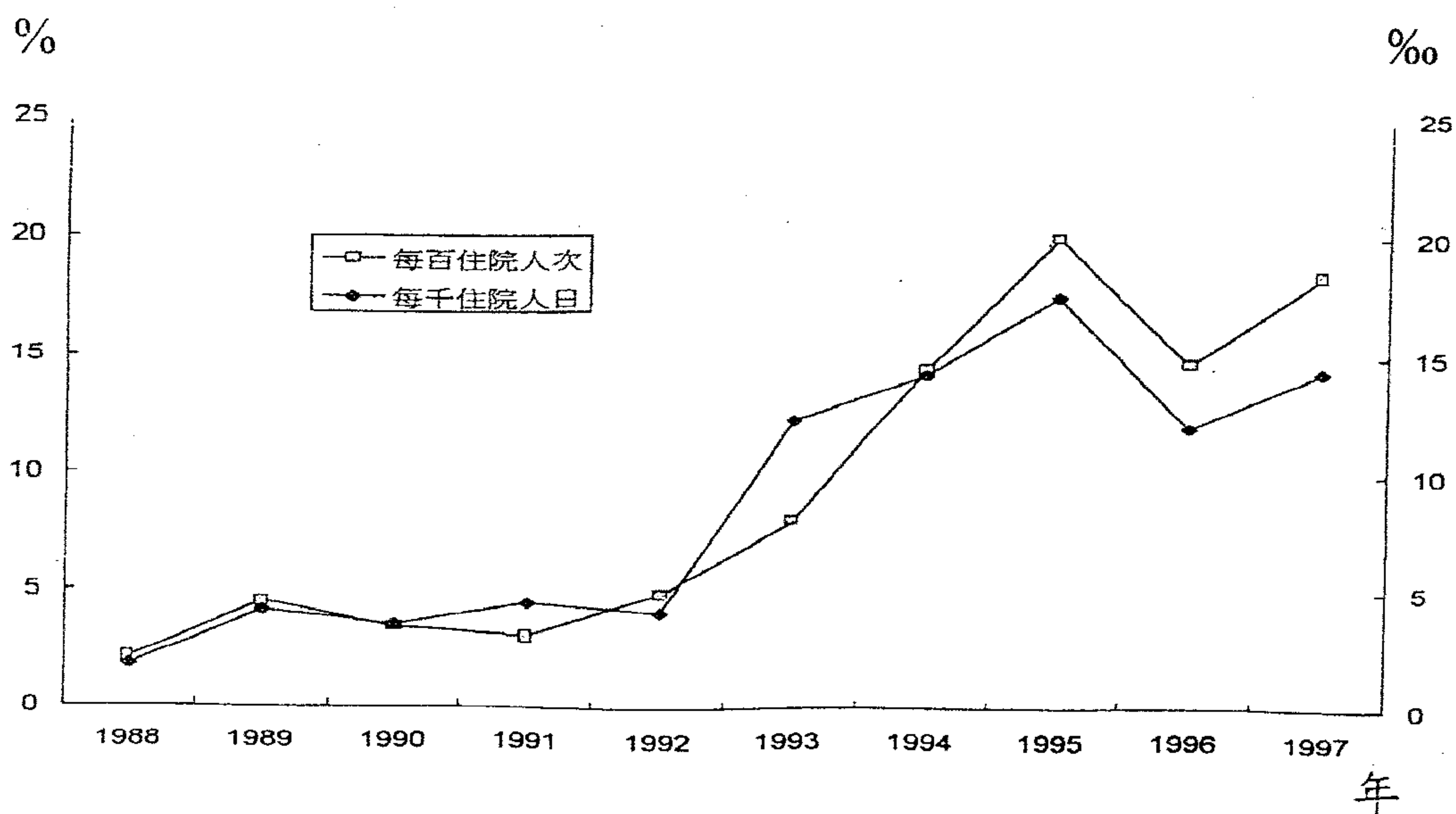
結 果

從 1988 年 1 月到 1997 年 12 月，共有 2,058 人次住進本院新生兒加護病房，共有 19,840 人日數。因為有 707 人次住進本院新生兒加護病房的時間小於 48 小時，因此只有 1,351 人次符合本次研究，共有 19,173 人日數，其中共有 130 位病人發生 193 人次院內感染。因此 10 年的平均院內感染率為 9.6% 及每 1,000 人日數有 10.1 次院內感染。各年度的院內感染率介於 2.1% 到 20.0% (圖一)。另外每年度各出生體重組別的病人百分比表示於圖二，極低體重早產兒 (出生體重小於 1,500 公克) 所佔的比例於 1994 年有明顯上升。而於 1996 年稍微下降。每年平均院內感染率

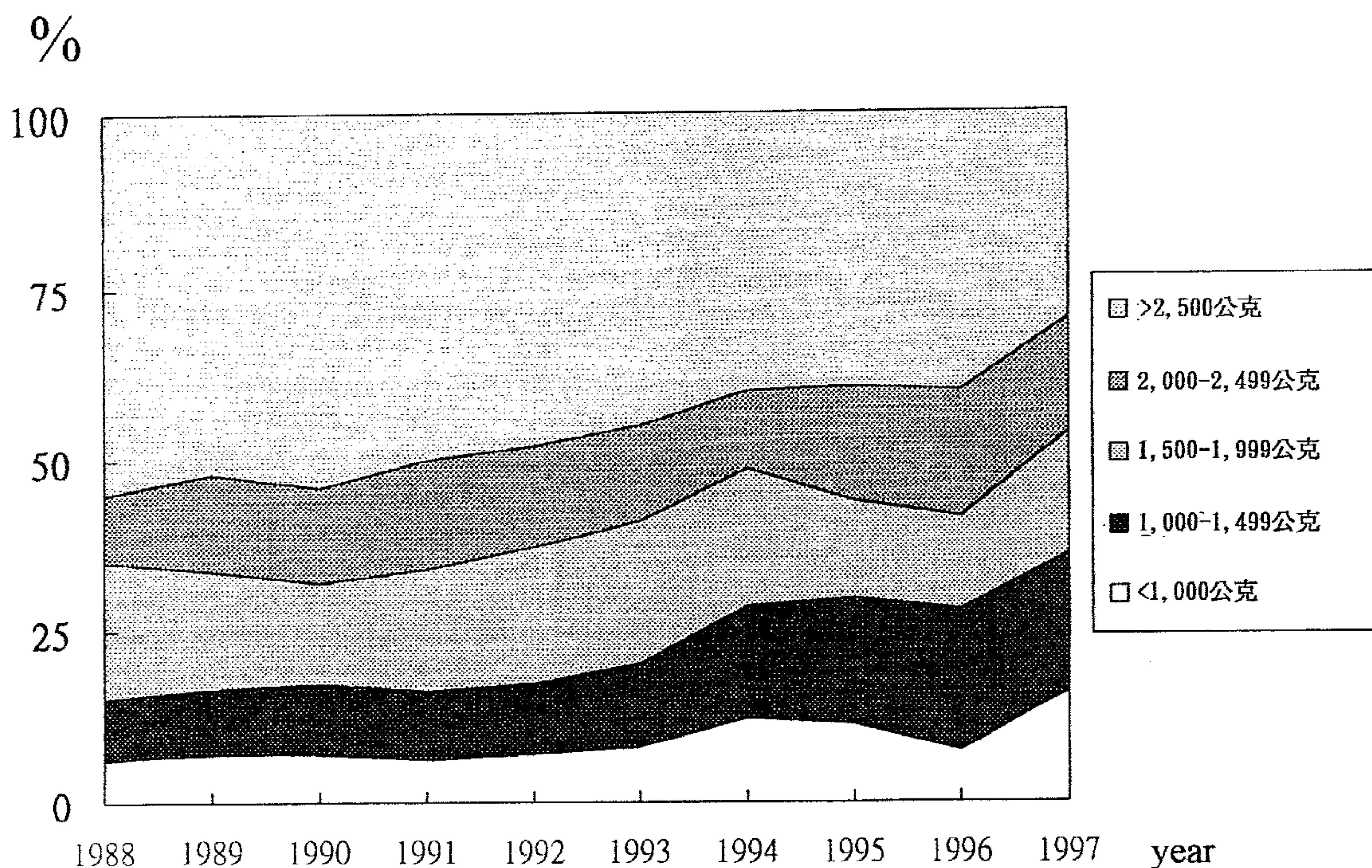
的發生趨勢也有類似情形。

最常發生院內感染的部位為血流感染 (54.9%)，其次為肺炎 (23.8) 及傷口感染 (5.7%) (表一)。有 6 次的血流感染培養出 2 種不同病原菌。有 2 次的血流感染培養出 3 種不同病原菌。因此共有 116 個病原菌被發現於 106 次的血流感染。其中最常見的二種病原菌為表皮性葡萄球菌 (*S. epidermidis*) (28.4%) 及黴菌 (*Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *Torulopsis* spp., *Trichosporon* spp.)，其餘病原菌顯示於表二。從院內感染發生的時間上而言，可以看出住院時間超過一星期以上院內感染發生的比例快速上升。在住院第二週和第六週之間發生率約佔 60% (圖三)，病人住院愈久可能發生院內感染的比例愈高。

不論在有無院內感染的情況下，出生體重小於 1,000 公克的病人皆有最長的



圖一 感染率的變遷



圖二 每年新生兒加護病房住院病人根據出生體重的比例分佈圖

表一 院內感染部位的分佈

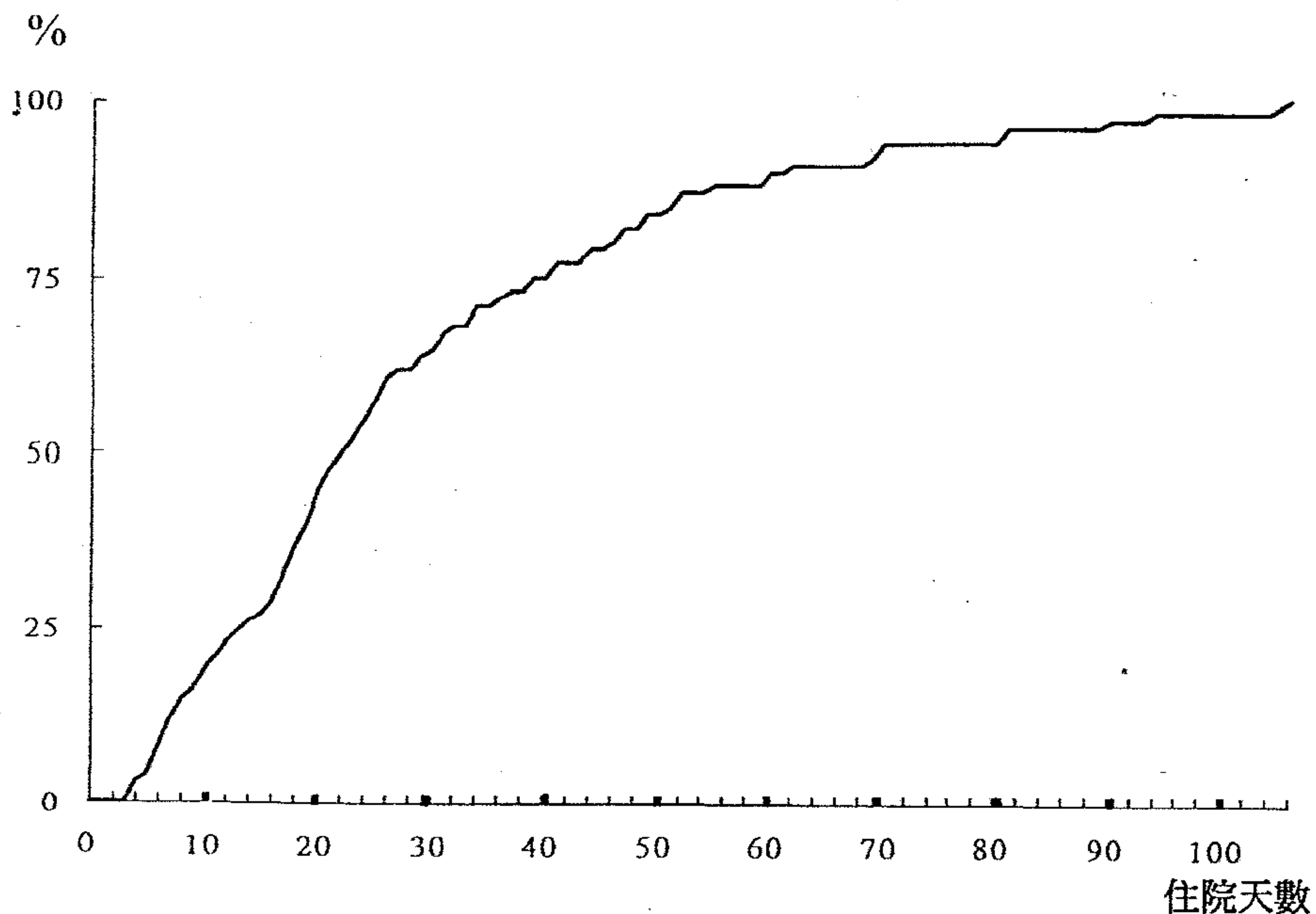
| 感染部位 | 人次 | 百分比 (%) |
|-------|-----|---------|
| 血流感染 | 106 | 54.9 |
| 肺炎 | 46 | 23.8 |
| 傷口感染 | 11 | 5.7 |
| 腸胃道感染 | 3 | 1.6 |
| 泌尿道感染 | 3 | 1.6 |
| 皮膚感染 | 2 | 1.0 |
| 其他 | 22 | 11.4 |
| 總和 | 193 | 100 |

平均住院天數。而且平均院內感染也高達42.6% 是五組中最高的 (表三)。出生體重於 1,000 到 1,499 公克的病人其平

均院內感染率為 30.9%。相反的出生體重大於 1,500 公克者其平均院內感染率只有介於 1% 到 6% 之間。愈低出生體

表二 院內血流感染病原菌的分佈

| 病原菌 | 數目 | 百分比 (%) |
|----------------------------------|-----|---------|
| Coagulase-negative staphylococci | 33 | 28.4 |
| Fungi | 31 | 26.7 |
| <i>Candida albicans</i> | 13 | 11.2 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 14 | 12.1 |
| <i>Torulopsis</i> spp. | 3 | 2.6 |
| <i>Trichosporon</i> spp. | 1 | 0.9 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 13 | 11.2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12 | 10.3 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 7 | 6.0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 | 6.0 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 3 | 2.6 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 2.6 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 1.7 |
| <i>Stenotrophomonas</i> spp. | 2 | 1.7 |
| <i>Morganella</i> spp. | 1 | 0.9 |
| <i>Serratia</i> spp. | 1 | 0.9 |
| Group B <i>Streptococcus</i> | 1 | 0.9 |
| 合 計 | 116 | 100 |



圖三 某醫學中心新生兒加護病房院內血流感染發生時間的累積分佈圖

表三 在不同出生體重的病人，發生院內感染之比較 (N = 464)

| 出生體重 (公克) | 無發生院內感染 | | | 有發生院內感染 | | | 院內感 染率 (%) |
|--------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|---------------|
| | 總共存活人數 人數 (比率 %) | 住院天數 (平均數±標準差) | 總共存活人數 人數 (比率 %) | 住院天數 (平均數±標準差) | 院內感 染率 (%) | | |
| <1,000 | 31 | 16(51.6) | 31.6 ± 24.5 | 23 | 21(91.3) | 83.0 ± 48.8* | 42.6 |
| 1,000-1,499 | 121 | 102(84.3) | 24.8 ± 15.5 | 54 | 49(90.7) | 51.9 ± 31.3* | 30.9 |
| 1,500-1,999 | 88 | 86(97.7) | 12.8 ± 9.1 | 6 | 6(100) | 63.3 ± 116.4** | 6.4 |
| 2,000-2,499 | 58 | 55(94.8) | 9.7 ± 6.9 | 1 | 1(100) | 14.0 | 1.7 |
| ≥ 2,500 | 78 | 75(96.2) | 7.9 ± 6.6 | 4 | 3(75) | 41.5 ± 41.0** | 4.8 |
| 總數 | 376 | 334(88.8) | 16.7 ± 11.6 | 88 | 80(90.9) | 59.2 ± 47.5** | 18.9 |

* p < 0.05 , **p < 0.001

重的病人其院內感染率較高，且有發生院內感染的病人其平均住院天數皆較長 (p < 0.05)。

Coagulase-negative staphylococci 的抗生素敏感性結果，發現對於 cefazolin 及 ampicillin/sulbactam 的敏感性從 88%(1988 年到 1990 年) 降到只有 40%(1995 年到 1997 年)。對 oxacillin 的敏感性約為 25%，而有稍微下降。而 vancomycin 的敏感性為 100%，尚無發現抗藥性的菌種。

比較黴菌，革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌 3 種不同致病原血流院內感染的臨床症狀和使用侵襲性治療的情形。我們發現其病人出生週數，出生體重及發生時間上並無統計學上的差異 (表四)。最常發生的臨床症狀為呼吸暫停、心跳減慢、活力變差及體溫不穩 (55%-66%)。病人之前曾使用過抗生素的數目為 4 種左右。幾乎都有使用過全靜脈營養及氣管插管。

然而比較開始治療到症狀有明顯改善的時間，可以發現黴菌感染的病人須長達 7.1 天 (p < 0.05)。但是死亡率最高為革蘭氏陰性菌感染 (17.1%)。

討 論

新生兒加護病房的院內感染是非常獨特，在這國內第一篇大規模關於新生兒加護病房院內感染的研究報告，我們發現雖然平均院內感染率和國外報告差不多，但是從 1994 年起每年平均院內感染率就一直維持在 15% 至 20% 之間。造成這樣上升情形的原因，首先是新生兒科醫學的進步，使得早產兒及重症新生兒得以存活下來 [13]。當這些重症新生兒度過最初幾天危險時期，也接受許多侵襲性治療之後，發生院內感染的機會就大為增加。其次可能是極低出生體重的早產兒 (<1,500g) 比例大幅增加，使得本院新生兒加護病房的院內感染率居高不下。從本

表四 血流院內感染相關因素之比較

| | 黴菌 | 革蘭氏陰性菌 | 革蘭氏陽性菌 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|
| 個案數 | 31 | 41 | 44 |
| 出生週數(平均數±標準差) | 31.2 ± 4.7 | 29.8 ± 3.4 | 31.1 ± 4.2 |
| 出生體重(公克,平均數±標準差) | 1684.8 ± 921.1 | 1400.0 ± 685.5 | 1684.7 ± 814.6 |
| 發生時間(天,平均數±標準差) | 27.1 ± 16.5 | 33.3 ± 27.7 | 29.4 ± 26.8 |
| 臨床症狀 | | | |
| 呼吸暫停,心跳減緩,發紺 | 53.8% | 64.3% | 66.7% |
| 活力不佳 | 56.4% | 66.7% | 53.3% |
| 體溫不穩 | 66.7% | 57.1% | 60.0% |
| 消化不良 | 23.1% | 28.6% | 33.3% |
| 呼吸急促 | 15.4% | 4.8% | 16.7% |
| 皮膚出疹 | 10.3% | 11.9% | 10.0% |
| 躁動不安 | 7.7% | 9.5% | 0% |
| 嘔吐及腹瀉 | 2.6% | 7.1% | 0% |
| 黃疸 | 2.6% | 7.1% | 0% |
| 心跳快速 | 5.2% | 9.5% | 13.3% |
| 抽筋 | 2.6% | 2.4% | 0% |
| 前囟門膨出 | 2.6% | 0% | 0% |
| 全靜脈營養 | 96.3% | 100% | 89.2% |
| 動脈導管 | 92.6% | 91.2% | 94.6% |
| 氣管插管 | 87.1% | 79.4% | 81.1% |
| 之前使用過抗生素的數目 | 4.6 ± 1.7 | 4.4 ± 2.3 | 3.8 ± 2.4* |
| 從開始治療到症狀明顯改善的時間 | 7.1 ± 3.5 | 4.41 ± 2.1 | 3.8 ± 2.4* |
| 直接因為院內感染死亡人數 | 1 | 7 | 4 |

* 發生黴菌院內感染的病人,從開始治療到症狀明顯改善的時間明顯比革蘭氏陽性菌以及革蘭氏陰性菌院內感染的時間為長 ($p < 0.05$)。

篇研究結果中我們發現極低出生體重的早產兒的院內感染率高達 33.6%。本院新生兒加護病房極低出生體重早產兒的比例從 1993 年的 20.1% 上升至 1994 年的 28.6% (圖二),之後都維持 25% 以上。而我們可以從 (圖一) 發現也使得年平均院內感染率在 1994 年起有明顯增加而得到證明。造成此種現象原因是醫療的

進步及國內全民健保制度的實施,使得更多更小的早產兒能接受妥善的加護病房的照顧。

國外報告有關新生兒加護病房的院內感染,其常見的病原菌及發生部位由金黃色葡萄球菌的表皮性感染逐漸轉變成凝固酵素陰性的葡萄球菌的血流感染 [2-6]。而且各加護病房間的報導也有差異。這都

告訴我們持續的進行新生兒加護病房院內感染的調查分析，對於院內感染的控制和病人的治療是非常重要的。

造成本院新生兒加護病房的血流院內感染最主要的病原菌為 CNS 以及黴菌。最近在美國 [4,6]，澳洲 [14] 及日本 [15] 的文獻報告也有相同現象。這些文獻也指出，由於抗生素使用習慣的改變，大量使用侵襲性治療，全靜脈營養，以及長期的住院，才會使得這種表皮細菌容易變成病原菌。尤其是極低體重早產兒其免疫功能尚未成熟，表皮防禦組織脆弱，更容易感染這些潛在的病原菌。在本院新生兒加護病房中，我們持續強調加強洗手，適當的使用抗生素，以及提供足夠空間和人員。然而仍然有很高的院內感染率告訴我們必須進一步的分析及控制本院新生兒加護病房的院內感染率。

從院內感染發生的累積圖（圖三），可以發現當病人住院時間超過一星期以上，發生院內感染的機會就顯著上升。最常發生院內感染的時間是在住院第二週到第六週期間。一方面告訴我們當病人住院時間超過一星期時就必須注意是否有任何危險因素造成院內感染；是否有任何臨床症狀是院內感染的表徵。另一方面必須注意當病人住院時間愈久，發生院內感染的機會就愈高。

在 1998 年至 1990 年間，平均只有 25% 的 CNS 對 oxacillin 有敏感性，而且對 oxacillin 的敏感性仍逐漸下降。另外對 cefazolin 以及 ampicillin/sulbactam 的敏感有更為顯著的降低。事實上其他細菌對抗生素的敏感性也有減少

的情形。根據 Hammerschlag 等 [16] 研究指出，過度使用抗生素是造成新生兒加護病房中抗藥性菌種增加的原因。而且也有學者 [17,18] 指出，要減少此一迫切的問題需要有良好的院內感染控制系統，使用抗生素之前先做二套血液培養以正確診斷，限制使用廣效性抗生素的種類和時間，避免使用預防性抗生素，定期追蹤偵測細菌的抗藥性，及減少不必要的過長住院。

從表三的結果可以發現較低出生體重的病人有較長的住院時間以及較高的院內感染率。這結論和文獻報告 [2] 相吻合，然而有發生過院內感染的病人似乎其存活率較高。特別是出生體重小於 1,000 公克的病人，其差別更為明顯。有很多的因素會影響存活率。在這裡可能是由於院內感染的部位較輕微，院內感染的病原菌毒性較弱，更積極的照顧重症新生兒且技術更進步。我們必須進一步分析研究才能找到真正的原因。然而我們可以肯定的是若能減少院內感染的發生，即可減少病人的住院天數，並降低醫療資源的浪費。

在黴菌，革蘭氏陽性菌以及革蘭氏陰性菌三種血流院內感染的比較上，發現三者病人的平均出生週數，平均出生體重，及發生時間上並無統計上的差別。最常表現的臨床症狀為活力不佳，體溫不穩以及呼吸暫停，和文獻報告相仿 [9,10]

。在危險因素的比較三者也無差別。然而明顯的發現黴菌感染的病人，從開始治療到症狀明顯改善的時間比其他兩組長 ($p < 0.05$)。而革蘭氏陽性菌以及革蘭氏陰性菌二種血流院內感染，開始治療到症狀

明顯改善的平均時間約為三天。也就是說當病人長期接受全靜脈營養治療，有使用過廣效性抗生素，而使用一般性抗生素治療院內感染超過三天沒有改善臨床症狀時，我們就必須考慮黴菌感染的可能。如果我們早期發現院內感染而給予適當的治療，大多數病人都可以改善。然而革蘭氏陰性菌的血流院內感染，發病快速，容易有休克症狀導致多重器官衰竭，因此有較高的死亡率。

院內感染仍是造成新生兒加護病房的病人產生死亡及併發症的最主要原因之一。持續偵測並分析新生兒加護病房的院內感染率、感染菌種、抗藥性，是預防及控制新生兒加護病房內院內感染的最重要步驟，而且可以提供我們很多資訊。例如當病人發生症狀，而懷疑發生院內感染時，可以讓我們在還沒有抗生素敏感性試驗結果之前，選擇適當的抗生素。因為極低體重早產兒的院內感染率仍很高，因此目前最迫切的是進一步探討極低體重早產兒院內感染的預防和控制。

誌 謝

感謝本院院內感控小組提供資料並協助完成此報告。

參考文獻

1. A Hospital Infection Program, Centers for Disease Control: Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:609-21.
2. Hemming VG, Overall JC, Britt MR: Nosocomial infections in a newborn intensive care unit. *N Engl J Med* 1976;294:1310-6.
3. Goldmann DA, Duebin WA, Freeman J: Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981;144:449-59.
4. Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:344-51.
5. Hoogkamp-Korstanje JA, Cats B, Senders RC, et al: Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1982;3:275-84.
6. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, et al: Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996;98:357-61.
7. Lin YF, Lin CH, Lin YJ, et al: Outcome and cost of intensive care for very low birth weight infants. *Acta Paed Sin* 1995;36:266-70.
8. Liu CC, Hor LI, Wu YH, et al: Investigation and elimination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Acta Paed Sin* 1993;34:285-93.
9. Shian WJ, Chi CS, Wang TM, et al: Candidemia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paed Sin* 1993;34:349-55.
10. Wang LW, Lin CH, Liu CC, et al: Systemic fungal infection in very low birth weight infants. *Acta Paed Sin* 1996;37:272-7.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions of nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
12. Teng RJ, Tsou Yau KI, Lu CP, et al: The neonatal morbidity and mortality of low birth weight neonates. *Acta Paed Sin* 1992;33:167-75.
13. Kotloff KL, Blackmon LR, Tenny JH, et al: Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Southern Med J* 1989;82:699-704.
14. Sanghvi KP, Tudehope DI: Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996;32:333-8.
15. Akihiko E, Ken M, Ryouzuke M, et al: Bacterial changes in neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Japonica* 1996;38:12-6.
16. Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M: Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *N Engl J Med* 1977;296:1268-9.
17. Anagnostakis D, Kamba A, Petrochilou V, et al: Risk of infection associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 75 newborn infants. *J Pediatr* 1975;86:759-65.
18. Balagtas RC, Bel CE, Edwards LD: Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 86 newborn patients. *Pediatrics* 1971;48:359-67.

Nosocomial Infection in a Neonatal Intensive Care Unit: A Ten-Year Analysis in a Medical Center

*Ing-Jing Lin, Po-Yen Chen, Chao-Huei Chen,
Teh-Ming Wang, Ching-Shiang Chi, Yeu-Jun Lau**

Department of Pediatrics, and *Internal Medicine, Section of Infectious Diseases, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, R.O.C.

To investigate the epidemiology of nosocomial infection in our neonatal intensive care unit (NICU) and the influence of nosocomial infection in different birth weight patients, we retrospectively reviewed the patients admitted to our NICU from Jan. 1988 to Dec. 1997. Newborn infants aged younger than one month and admitted to our NICU longer than 48 hours were included. The charts of patients with nosocomial infection were reviewed in detail. The nosocomial infection rate increased from 2.1% in 1988 to 18.5% in 1997. The most common type of nosocomial infection is blood stream infection (59.9%). Coagulase-negative staphylococci (28.4%) and fungi (26.7%) are the first two most common pathogens of nosocomial blood stream infection. The nosocomial infection rate was 33.6% for infants of birth weight less than 1,500 g and was 4.7% for those more than 1,500g. The total hospitalization days for patients with nosocomial infection all were longer than those without nosocomial infection ($p < 0.05$). We conclude that the nosocomial infection rate has significantly increased in recent years, the patients with lower birth weight had the higher nosocomial infection rate and the nosocomial infection would prolong the hospitalization days. Further investigations to develop the strategy for preventing nosocomial infection in our NICU, especially in very low birth weight babies, are warranted. (Nosocom Infect Control J 1999;9:65-74)

Key Words: neonates, nosocomial infection, neonatal intensive care unit