

신생아 신정맥 혈전증 2례

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선과학교실*

임 중섭 · 백 경훈 · 한 효정 · 이 준호 · 정 해일 · 최 용 · 고 광욱 · 김 인원*

서 론

신생아 신정맥 혈전증(renal venous thrombosis, 이하 RVT)은 신장내 작은 정맥들로부터 주 신정맥으로 진행되는 응고과정으로 원인은 정확히 알려지지 않았으나 주로 설사 등 고삼투 상태를 유발하는 질환, 급성 실패, 패혈증, 속, 신생아 가사, 신생아 cytomegalovirus 감염 등의 심각한 합병증으로 병발한다. RVT의 전반적인 빈도는 사후 부검상 1.9% 정도로 생각되는 드문 질환이지만 우리나라에서는 1978년 부검 1례¹⁾와 1981년 생존 1례²⁾가 보고되어 있을 뿐이다. 따라서 병약해 보이는 신생아 및 영아의 급성 신부전의 감별진단에는 RVT를 포함시켜야 하며 특히 탈수나 감염을 동반하면서 이학적 검사상 신장 비대와, 혈액학적 검사상 혈소판 감소증, 적혈구 분절 및 혈관내 응고 등의 소견이 동반될 때는 신초음파 검사 등으로 반드시 확인해 보아야 한다.

저자들은 최근 전형적인 신생아 RVT 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

환 아 : 천 ○ ○, 26일, 남아.

주 소 : 다초점성 간대발작성 경련.

과거력 및 가족력 : 3.84kg으로 정상 만삭 질식 분만으로 태어난 환아는 평소 40-100cc씩 하루 5-8회 수유받았으며 건강하였고 가족력상 특이 사항은 없었다.

현병력 : 내원 3일전 부터 황달이 진행되었고, 이틀 동안 수유량 줄고 수유시 심한 발한을 보였으며 내원 직전 열을 동반하지 않는 경련을 보였다. 경련은 약 30분간 지속되었고 안구가 오른쪽으로 돌아가고 입을 실룩이며 오른쪽 다리를 갑작스럽게 굴곡, 신전하는 다초점성 간대발작(multifocal clonic seizure)이었다.

진찰 소견 : 내원시 체중 3.8kg (3-10percentile),

신장 53.5cm (10-25percentile), 두위 37cm (25percentile)의 발육상태를 보였다. 혈압은 75/50mmHg, 맥박 160회/분, 호흡수 40회/분, 체온은 38.9°C이었다. 전신에서 황달이 관찰되었으며 의식은 혼미하였다. 두경부에서 천문의 긴장도는 정상이었고, 탈수 소견은 보이지 않았다. 흉부 소견은 정상이었으며 복부는 부드러웠으나 간이 3횡지, 비장이 1횡지 만져졌고 양측 신장이 각각 4횡지씩 단단하게 촉지되었으나 압통은 없었다. 사지에 청색증, 곤봉지, 함요부종의 소견은 보이지 않았고 모세혈관 재충시간(capillary refill time)도 정상이었다. 신경학적 검사상 대광반사는 정상이었으며 두경부 경직소견은 없었고 족간대반사가 좌측에서만 있었고 다른 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액검사상 혈색소치 10.0g/dl, 백혈구수 13,600/mm³, 혈소판수 63,000/mm³이었다. 정맥혈 가스분석 결과 pH 7.14, pCO₂ 26mmHg, pCO₂ 26mmHg, 중탄산염 8mmol/L이었다. 혈청 전해질은 Na⁺ 124mEq/L, K⁺ 3.9mEq/L, Cl⁻ 97mEq/L이었고, BUN 및 혈청 creatinine은 각각 104mg/dl 및 2.5mg/dl이었으며 creatinine 청소율은 7.8ml/min/M², fractional excretion of Na⁺은 11%이었다. 총빌리루빈은 5.3mg/dl, CRP는 22.7mg/dl이었다. 요검사상 비중 1.015, pH 6.0, albumin 3+, blood 3+, RBC/WBC가 각각 20-30/HPF이었다. 혈액 응고검사서서 prothrombin time 70%, activated partial thromboplastin time 31초이었으며, FDP는 1:20(+), fibrinogen은 290mg/dl이었다. 뇌척수액 검사상 뇌척수압은 26cmH₂O였고, RBC나 WBC 등의 세포는 없었고, Latex검사는 음성이었다. 신초음파 검사상 양측 신정맥 내부에 혈전이 있었고 우신의 크기는 70.7mm, 좌신의 크기는 76.2mm로 커져 있었으나, 주동맥과 주정맥의 혈류는 유지되고 있었다. (Fig. 1a)

치료 및 경과 : 제1병일부터 패혈증 및 RVT의 진단하에 정주 항생제 투여를 시작하였고 대사성 산증을 교정하기 위하여 sodium bicarbonate를 투입하였다. 급성 신부전의 소견을 보였으나 요량은 1.2cc/kg/시간으로 유지되었다. 혈소판 감소증이 있어 heparin은 사용하지

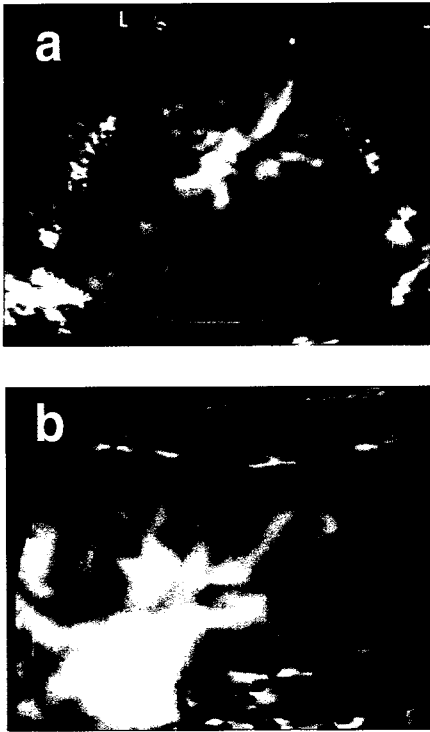


Fig. 1. Power Doppler ultrasound studies of the left kidney of case 1. (a) Wide subcortical area of perfusion defect in the peripheral portion of the renal parenchyma, presumed to be due to intrarenal venous thrombosis. (b) The peripheral perfusion recovered on follow-up examination.

않았으며, 제3병일째 부터 지속적인 혈관내 응고의 소견과 혈소판 감소증의 악화로 gabaxate mesilate(FOY)와 혈소판 농축액을 정주하였다. 제5병일째 혈액에서 *E. coli*가 동정되었다. 제11병일째 혈청 creatinine이 1.0mg/dl로 감소하고 혈소판 감소증도 호전되어 FOY를 끊었다. 제16병일째 신초음파 검사상 신장의 크기가 줄고 혈류도 호전되어, 제19병일째 양호한 전신상태로 퇴원하였다. 퇴원 7개월후 추적검사상 BUN은 16mg/dl, 혈청 creatinine은 0.4mg/dl로 정상화되었으며, 신초음파 소견상 혈전은 관찰되지 않았고 우신은 58.6mm, 좌신은 60.1mm의 정상 크기로 신내부 에코가 약간 증가되어 있었지만 관류는 정상이었다. (Fig. 1b) 14개월후 추적검사한 초음파 소견상 양측 신장은 완전히 정상이었다.

증례 2.

환 아 : 노 ○ ○, 33일, 남아.

주소 : 신부전.

과거력 및 가족력 : 환아는 재태 기간 40²주에 정상

만삭 분만으로 개인 산부인과 의원에서 태어났으며 가족력상 특이 소견은 없었다. 환아는 생후 5시간째 울지않고 호흡곤란이 심하여 인근 대학병원 신생아 중환자실에 입원하여 기관삽관후 인공호흡기 치료를 받았다. 당시 이학적 검사상 심잡음이 들려 심에코도를 시행하였고 폐동맥 고혈압, grade 2의 승모판 폐쇄부전 및 grade 4의 삼첨판 역류로 진단되었다. 생후 9일째 인공호흡기를 제거하였고 추적한 심에코도상 폐동맥 고혈압은 호전되었고 승모판 폐쇄부전, 삼첨판 역류는 없었다.

현병력 : 생후 19일째 요량 감소, 고혈압 (130/80mmHg), 고질소 혈증(BUN/혈청 creatinine 120/4.6mg/이)이 발견되어 시행한 신초음파 검사상 양측 신장이 비정상적 에코를 보이면서 커지고 신장 DTPA scan상 양측 신장의 방사선 섭취가 없어 본원으로 전원 되었다.

진찰 소견 : 내원 당시 체중 3.4kg (3percentile 이하), 신장 54cm (25percentile), 혈압 100/62mmHg, 심박수 120회/분, 호흡수 33회/분, 체온 36.9°C였다. 환아는 만성적으로 아파보였고, 두경부에서 천문의 긴장도는 정상이었으며, 탈수 소견은 없었다. 흉부에서 호흡시 늑골 하 함몰이 관찰되었고 천명음을 동반한 호흡음은 거칠었지만 폐수포음은 들리지 않았다. 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 평평했고 부드럽 으며 간이 3횡지 만져졌고 양측 신장이 만져졌다. 사지에 청색증이나 함모 부종, 곤봉지 등은 보이지 않았다. 신경학적 검사에서 의식은 또렷했고 대광반사는 정상이었으며 다른 이상 소견은 없었다.

검사소견 : 내원당시 실시한 말초 혈액검사상 혈액 소 7.2g/dl, 백혈구수 12,200/mm³, 혈소판수 25,000/mm³ 이었고, 동맥혈 가스 분석 결과 pH 7.21, pCO₂ 25mmHg, pO₂ 80mmHg, 중탄산염 10mM/L이었고, 혈청 전해질은 Na⁺ 132mEq/L, K⁺ 4.8mEq/L, Cl⁻ 106mEq/L이었고, BUN은 117mg/dl, 혈청 creatinine은 4.7mg/dl였다. 혈액응고 검사상 prothrombin time은 83%, activated partial thromboplastin time은 29초였다. 혈청학적 검사상 cytomegalovirus IgM 항체가 양성 이었고 rubella IgM 항체와 EB virus VCA IgM 항체는 음성이었다. 요검사상 비중 1.015, pH 6.0, albumin 3+, blood 3+, RBC 10-29개/HPF, WBC 5-9개/HPF였다. 혈청 생화학적 검사에서 calcium 4.6mg/dl, phosphorus 16.1mg/dl, 총단백 6.0g/dl, albumin 3.7g/dl, SGOT/SGPT는 126/110IU/L였다. 말초혈액 도말검사상 이형 적혈구와 변형 적혈구의 증가가 있었으며 혈소판수는 감소되어

있었고 백혈구수는 약간 증가되어 있었다. 흉부 X선 소견상 우측 폐하엽은 허탈(collapse)되어 있었고 좌측폐상엽은 폐기종의 소견을 보였다. 신초음파 검사상 양측 신장이 비대되어 있었고, 양측 신정맥에 혈전이 관찰되었으며 좌측 신정맥의 혈전은 대정맥으로 뻗어 있었다.(Fig. 2a) 우신장의 관류(perfusion)는 어느 정도 유지되고 있으나, 좌신장의 혈류는 매우 감소되어 있었다.

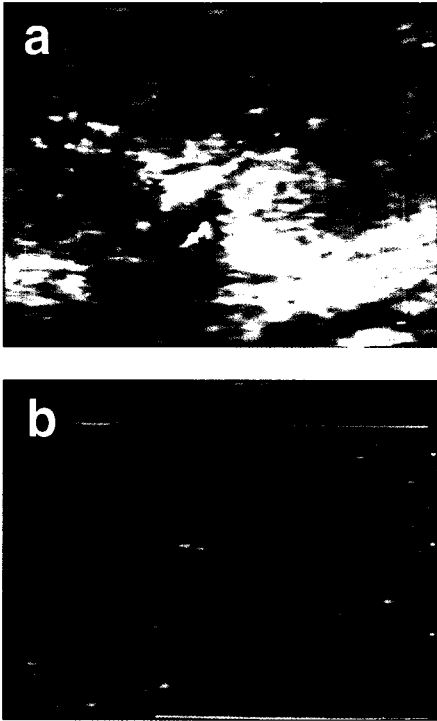


Fig. 2. The initial power doppler ultrasound study was (a) and follow-up power doppler studies (b) of the left kidney of case 2. (a) The kidney has a elongated echogenic thrombosis within the left renal vein extending to the inferior vena cava. Marked decreased perfusion of the renal parenchyma showing pruned tree appearance without peripheral perfusion blush. (b) The kidney shrank further (2.8 x 1.4cm in size) and there was almost no perfusion.

치료 및 경과 : 제1병일 대사성 산증의 교정을 위한 sodium bicarbonate 투여를 포함한 신부전의 고식적 치료를 시작하였다. 제3병일 항응고 요법으로 heparin 정주를 시작하였고 이후 coumadin으로 서서히 교체 하였다. 치료 도중 저칼슘혈증에 의한 경련(tetany)이 있어 calcium을 정주하고 식이를 저인분유로 대체하였다. 제7병일에 추적 시행한 신초음파 검사상 신정맥 혈전은 우측 부신정맥까지 진행하여 wafarin sodium의 효과가 없다고 판정하고 제9병일

째 coumadin 투여를 중지하였으며, 제13병일째 dipyridamole과 acetylsalicylic acid를 경구 투여하기 시작하였다. 제30병일째 시행한 신초음파 검사상 양측 신정맥의 혈전과 간의 미상엽(caudate lobe)을 배액(drain)하는 정맥내의 혈전의 크기는 변화가 없었으며, 우신은 9.5cm으로 비대해졌으나 Doppler 검사상 관류는 이전보다 개선되었고 좌신은 2.8cm으로 작아졌으며 관류도 계속 감소되어 있었다. (Fig. 2b). BUN은 25mg/dl, 혈청 creatinine은 2.3mg/dl이었다. 환아는 퇴원후 dipyridamole과 acetylsalicylic acid으로 계속 치료중이며 5개월째 시행한 신초음파 검사상 좌신은 더욱 위축되었고 우신의 혈류도 이전보다 감소하였으며 BUN은 27mg/dl, 혈청 creatinine은 1.7mg/dl이었다.

고 찰

신생아 및 영아에서 RVT의 정확한 발생빈도나 유병률은 알려져있지 않지만 소아 사망률의 0.4-0.9%, 특히 신생아 부검률의 1.9-2.7%에서 발견된다는 보고들이 있다³⁾. 소아연령에서의 RVT는 74%가 생후 1개월 이내에 발생하며 31%는 첫주에 발생한다⁴⁾. 신생아에서 혈전증이 호발하는 이유는 체내의 수분평형이 불안정하여 탈수에 빠지기 쉽고 결국 혈액 농축이 쉽게 일어나고, 해부학적으로 신혈관의 순환이 이중 모세혈관망으로 되어 있어 혈류가 자연적으로 느리며 동맥, 모세혈관, 정맥 등의 혈압이 낮기 때문이다⁵⁾. RVT의 남남간의 발생비는 생후 1개월내 발생률에서는 1.9:1.0으로 남아에 호발하지만 이후에는 1.1:1.0으로 큰 차이를 보이지 않는데, 신생아에서 남남간의 차이는 RVT가 병발할 수 있는 원인 질환들에 대해 남아가 여아에 비해 취약하기 때문으로 보인다.

RVT의 원인은 정확히 모른다. 그러나 반수 이상의 환아에서 설사의 과거력이 있어 고삼투상태가 관련이 있을 것으로 사료되며 또한 응고이상과도 강한 상관관계를 보인다. 그 밖에 급성실혈, 겸상 적혈구 혈증, 속, 신생아 가사, 산모의 당뇨와 관련된 보고도 많고⁶⁾, 신생아 cytomegalovirus 감염과 관련된 예도 보고 되어 있다⁷⁾. 본 논문의 두 증례와 1978년 본원 소아과에서 경험한 1례¹⁾, 1982년 손 등²⁾이 보고한 1례를 종합적으로 고찰해 볼 때 그중 2례에서는 *E. coli* 패혈증이 확인되었고, 1례는 신생아 가사와 연관이 있었으며 후에 선천성 cytomegalovirus 감염으로 확인되었고, 나머지 한례에서는 원인을 찾을 수 없었다. 또한 1978년 본원에서 경험한 증례에서는 설사가 동반되었다. RVT는 주

로 작은 신정맥인 궁상정맥(arcuate vein) 또는 엽간소정맥(interlobular vein)에서 시작하며 엽간정맥(interlobar vein)을 경유하여 주신정맥, 대정맥으로 진행하거나 거꾸로 stellate vein을 통하여 신피질로 진행하고 신수질의 상행성 직행정맥(ascending vasa recta)으로 진행할 수도 있다⁹⁾. 만약 대정맥까지 침범되면 하지가 붓고, 청색증을 보이며 차가와지며 더 진행하여 부신정맥에 침범시 갑작스런 속이 울 수도 있다. 즉 신생아나 영아에서는 병인기전상 주로 작은 신정맥에서 주신정맥이나 대정맥으로 혈전이 진행하고, 그 역은 매우 드물기 때문에 'renal vein thrombosis'라는 용어는 오해를 야기할 수 있는 잘못된 것이며, 'renal venous thrombosis'가 옳은 용어라 할 수 있다. 전형적인 신생아 RVT는 신행하는 설사나 구토 등의 증세 후에 갑작스럽게 보채며 먹지 못하고 열이나 청색증을 동반하는 임상양상을 보인다. 모친의 당뇨병력이나 신생아 가사의 병력, 청색증을 동반한 심기형의 빈도가 상대적으로 높다. 임상 증상의 빈도는 설사, 구토, 혈뇨, 펄뇨 등의 소견이 흔하고, 진찰 소견중에서는 창백함과 청색증, 신장비대 등이 관찰된다. 검사 소견으로는 고나트륨 혈증, 저나트륨 혈증, 고칼륨혈증, 고질소혈증 및 대사성 산증이 주로 동반된다. 혈액학적 소견으로는 빈혈과 함께 특징적으로 진행성 혈소판 감소증이 환자의 90%에서 발견된다. 이는 대부분 미세 혈관병성 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 관련이 있다. 또한 혈중 섬유소원 분해산물(FDP)이 증가하고 혈중 섬유소원의 농도가 감소하며, 인자 V는 감소한다⁸⁾. 이러한 결과는 혈소판과 혈액응고 인자들이 신정맥계 안에서 소모되는 범발성 혈관내 응고의 소견이지만 패혈증 자체에 의해서도 나올 수 있다.

1973년 Arneil⁹⁾ 등의 보고에 의하면 신생아 RVT 환아중 62%만이 생전에 진단되며 나머지는 사망후 부검에서 진단된다고 하였지만, 1980년 Rosenberg 등⁹⁾이 초음파로 RVT를 진단한 이후 이제는 복부 초음파를 이용하면 비교적 용이하게 진단할 수 있다. 초음파 검사상 RVT의 진단적 소견은 "perivascular streaks"이며, 이는 출혈과 부종을 동반하는 정맥내 혈전 때문으로 생각되고 임상적 중증도와 관계없이 초기 3-4일 이내에 관찰 가능하다¹⁰⁾. 또한 신장의 비대와 에코의 증가, 수질-피질 경계가 모호해 짐, Doppler 검사상 정맥의 박동이 보이지 않음 등이 중요한 소견이다¹⁰⁾ 한편 "perivascular streaks"는 수일 후에 사라진다¹¹⁾. 따라서 RVT가 의심되면 초기에 초음파로 확인하는 것이 중요하다. RVT가 발생하고 2주가 지나면 신장 크기의 감소가 현

저하며 신수질의 에코의 증가도 현저해지는데 이는 신 조직의 액화 때문이다. 신 방사선동위원소주사는 신기능의 정도를 판단하는 데 유용한 검사이며 color Doppler 초음파는 신정맥의 박동이 없어짐을 확인할 수 있고 또한 혈류와 손상된 신장의 재생 가능성을 평가할 수 있는 유용한 검사이다¹²⁾.

RVT의 치료에는 혈전증의 진행을 방지하고 이차적 고혈압의 발생을 줄이기 위한 항응고 요법과 체액과 전해질의 항상성 유지와 요독증, 고질소혈증, 대사성 산증 등을 조절하는 고식적 치료가 필요하다⁵⁾. 1972년 Bernie 등¹³⁾이 성인에서 좌신의 신혈관 혈전증을 coumadin을 사용하여 치료한 증례를 처음 보고한 이래 urokinase나 streptokinase를 사용하여 치료에 성공한 여러 예들이 보고되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 그러나 이러한 증례들은 주로 성인이며 최연소로 6세 환아가 한명 있을 뿐이다. 현재 신생아 RVT에 대한 치료 방침은 정해져 있지 않은데 이는 각각의 치료 방법의 효능이 정립되어 있지 않고, 혈전용해제의 전신적 투여시 심한 출혈성 경향 등의 부작용이 있으며¹⁴⁾, 아직 대조군 연구 결과나 장기추적 결과가 없기 때문이다. FOY는 응고와 섬유소 용해의 과정 중 serine protease의 억제제로 작용하여 혈소판으로 부터 thromboxan A2의 생성과 중성구로부터 superoxide의 생성을 억제하고 백혈구의 혈관내벽 부착을 막아 범발성 혈관내 응고 등의 치료에 효과가 있다고 알려져 있다¹⁷⁾.

신생아 RVT의 장기 사망률은 약 13-30%이며¹⁸⁻²⁰⁾ 합병증으로서 신위축, 신피질의 반흔, 단백뇨, 혈뇨, 신기능 저하 등이 생존례의 약 80%에서 보고되고 있고, 신혈관성 고혈압도 20%에서 관찰된다. 신장의 예후는 신정맥의 침범정도나 혈전증의 기간과 상관관계가 있다.

참고 문헌

1. 고광욱, 지제근 : Pediatric problem case conference (신생아의 신정맥혈전증). 소아과 21:63-65, 1978
2. 손영모, 김나애, 박상학, 이기영, 김병길: 복막투석후 회복된 신생아 양측성 신정맥혈전증 1예. 소아과 24:64-68, 1981
3. Cruickshanks JN: Causes of 800 neonatal deaths. Special report series Medical Research Council No 145, 1930. In Edelman CM Jr. Pediatric Kidney disease, 2nd ed, Boston, Little Brown and Company, 1992, p1909-1914
4. Arneil GC, McDonald AM, Murphy AV, Swelt EM: Renal venous thrombosis. Clin Nephrol 1:119-

- 131, 1973
5. Lever, RS, Stewart, CM, Riddell, HI: renal vein thrombosis: review of clinical syndrome and case report. *J Urol* 89:311-315, 1963
 6. Keating MA, Althausen AF: The clinical spectrum of renal vein thrombosis. *J Urol* 133: 938-945, 1985
 7. Patel RB, Connors JJ: In utero sonographic findings in fetal renal vein thrombosis with calcification. *J Ultrasound Med* 7:349-351, 1988
 8. Arneil GC, Bentlie TJ: Renal venous obstruction. In Edelman CM Jr. *Pediatric Kidney disease*, 2nd ed, Boston, Little Brown and Co, 1992, p1909-1914
 9. Rosenberg ER, Trought WS, Kirks DR, Sumner TE, Grossman H: Ultrasonic diagnosis of renal vein thrombosis in neonates. *Am J Radiol* 134:35-38, 1980
 10. Metreweli C, Pearson R: Echographic diagnosis of neonatal renal venous thrombosis. *Pediatr Radiol* 14: 105-108, 1984
 11. Cremin BJ, Davey H, Oleszczuk-Raszke K: Neonatal renal venous thrombosis: sequential ultrasonic appearances. *Clin Radiol* 44:52-55, 1991
 12. Lin GJ, Yang PH, Wang ML: Neonatal renal venous thrombosis - a case report describing serial sonographic changes. *Pediatr Nephrol* 8:589-591, 1994
 13. Bernie JE, Friedel WE, Fernandez R, Schutte H: Left renal vein thrombosis treated conservatively. *J Urol* 107: 517-520, 1972
 14. Laville M, Aguilera D, Maillet PJ, Labeeuw M, Madonna O, Zech P: The prognosis of renal venous thrombosis. A re-evaluation of 27 Cases. *Nephrol Dial Transplant* 3:247-256, 1988
 15. Bromberg WD, Firlit CF: Fibrinolytic therapy for renal venous thrombosis in the child. *J Urol* 143:86-88, 1990
 16. Segasothy M, Parameswaran V: Thrombolytic therapy in a patient with chronic renal vein thrombosis. *Nephron* 59: 168-169, 1991
 17. Okamura T, Niho Y, Itoga T, Chiba S, Miyake M, Kotsuru M, Saito H, Ichimaru M, Hara K, Takatsuki K, Tsuda K, Igata A, Tanaka K: Treatment of disseminated intravascular coagulation and its prodromal stage with gabaxate mesilate (FOY): a multi-center trial. *Acta Haematol* 90: 120-124, 1993
 18. Mocan H, Beattie TJ, Murphy AV: Renal venous thrombosis in infancy: long term follow-up. *Pediatr Nephrol* 5:45-49, 1991
 19. Brun P, Beaufile F, Pillion G, Schlegel N, Loirat C: Thrombosis of the renal veins in the newborn; treatment and long term prognosis. *Ann Pediatr* 40:75-80, 1993
 20. Nowak-Gottl U, Schwabe D, Schneider W, Schlosser R, Kreuz W: Thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in renal venous thrombosis in infancy. *Lancet* 340:1105, 1992

=Abstract=

Two cases of Neonatal Renal Venous Thrombosis

Jung Sub Lim, Kyong Hoon Paek, Jun Ho Lee, Hae Il Cheong, Yong Choi,
Kwang Wook Ko and In One Kim*

Department of Pediatrics and Pediatric Radiology,
Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Renal venous thrombosis (RVT) in neonatal period is a rare disease and usually complicated to clinical situations with reduced renal blood flow and hypercoagulability ; like acute blood loss, sepsis, shock, and birth asphyxia. RVT should be suspected in sick babies with hematuria, anemia, thrombocytopenia, enlarged kidney and acute renal failure. And the diagnosis can be confirmed by renal ultrasonography. We report two cases of neonatal renal venous thrombosis with review of literatures. One case, associated with E. coli sepsis, recovered completely, and the other, followed respiratory distress in the neonate, revealed permanent renal functional impairment.

Key words : Renal venous thrombosis, Neonates