

혈소판 감소증이 있는 신생아에서 혈소판 수혈 횟수와 예후

목포 가톨릭병원 소아과*, 전남대학교 의과대학 소아과학교실

임석환* · 국진화 · 조창이 · 최영륜 · 황태주

Frequency of Platelet Transfusions and Outcome in Neonates with Thrombocytopenia

Suk-Hwan Lim, M.D.*, Jin-Hwa Kook, M.D., Chang-Yee Cho, M.D.
Young-Youn Choi, M.D. and Tai-Ju Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Mokpo Catholic Hospital, Mokpo,
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

Purpose : We compared the underlying or associated diseases according to the frequency of platelet transfusions in neonates with thrombocytopenia to know the factors predicting which patients will require multiple platelet transfusions. We also compared mortality.

Methods : A retrospective study was performed in 72 neonates who received the platelet transfusions in neonatal intensive care unit(NICU) between August 1996 and July 2001. Group I received one platelet transfusion and group II received two or more. We compared the frequency of underlying or associated diseases such as sepsis/disseminated intravascular coagulopathy(DIC), respiratory distress syndrome(RDS), intraventricular hemorrhage(IVH), patent ductus arteriosus(PDA), necrotizing enterocolitis(NEC), liver or renal disease, and mortality between two groups.

Results : Of the 72 patients, 29(40.2%) received one and 43(59.7%) received two or more transfusions; 16(22.2%) received four or more. There were no statistically significant differences in gestational age, birth weight, sex, and maternal history between two groups. C-section rate was higher in group II(20.7% vs. 55.8%, $P<0.05$) and the incidence of PDA was higher in group I (55.2% vs. 30.2%, $P<0.05$). Otherwise, there were no statistically significant differences in the incidence of sepsis/DIC, RDS, IVH, RDS, CLD, NEC, liver or renal disease, pulmonary hemorrhage and hypoxic ischemic encephalopathy, and mortality between group I and group II.

Conclusion : There was no significant difference in clinical morbidity and mortality according to the frequency of platelet transfusion in neonates with thrombocytopenia. Further study is needed to know the predicting factor for multiple platelet transfusions in neonates with thrombocytopenia.

(*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:961-966)

Key Words : Neonate, Thrombocytopenia, Platelet transfusion, Clinical morbidity, Mortality

서 론

접수 : 2002년 4월 18일, 승인 : 2002년 6월 21일
책임저자 : 최영륜, 전남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 062)220-6642 Fax : 062)222-6103
E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

신생아 혈소판 감소증은 신생아 중환아실(neonatal intensive care unit, NICU)에 입원한 환자의 약 30%

에서 볼 수 있는데^{1,2)}, 이 중 75%는 특별한 치료를 하지 않아도 될 정도이며 25%는 혈소판 수혈을 필요로 한다³⁾. 신생아 혈소판 감소증 환자에서는 혈소판 생성 조절자인 thrombopoietin(TPO)의 부적절한 생성으로 혈액내 TPO 농도가 성인 혈소판 감소증 환자보다 낮기 때문에^{4,5)} 혈소판 수혈 대신 recombinant thrombopoietin(rTPO)이 혈소판 감소증 치료에 효과적으로 사용되며, 성인 혈소판 감소증 환자에서도 임상 시험 중이다. Murray 등⁴⁾은 혈소판 감소증 신생아의 혈액이나 골수로부터 얻어진 거핵구 전구세포(megakaryocyte progenitor)들이 in vitro 시험에서 rTPO에 매우 잘 반응한다고 보고했으나, 혈소판 수증가가 rTPO 치료시작 후 5일이 지나야 나타나기 때문에⁵⁻¹²⁾, 모든 혈소판 감소증 환아가 rTPO 치료 대상이 되지는 않는다. Del Vecchio 등¹³⁾은 신생아 중환아에서 혈소판 수혈 횟수와 질병의 심한 정도와의 관계를 본 결과, 혈소판 수혈 횟수가 많았던 환아에서 피사성 장염, 간 질환 및 신 기능부전 등이 더 많았으며 특히 4회 이상 수혈을 받았던 환아에서는 사망률도 의외로 높았다고 보고하였다.

저자들은 전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 혈소판 수혈 횟수에 따른 기저 또는 동반 질환 및 사망률의 차이를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 8월부터 2001년 7월까지 전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 환자 3,955명 중 혈소판 수혈을 받았던 72명(1.8%)을 대상으로 1회 수혈 받은 군(I군)과 2회 이상 수혈 받은 군(II군) 두 군으로 분류하였다. 양 군간 재태 주령, 체중, 성별, 산모 병력 및 분만 방식을 비교하였는데, 산모 병력으로는 고혈압, 조기 양막 파열, 용모양막염, 양수 과소증, 양수 과다증, 태반 조기박리 및 특발성 혈소판 감소증에 대해 조사하였고, 분만 방식은 자연 분만과 제왕 절개술 분만으로 구별하였다.

혈소판 수혈이 필요했던 혈소판 감소증 환자의 기저 또는 동반 질환으로 폐혈증/과중성 혈관내 응고병증, 호흡곤란 증후군, 뇌실내 출혈, 동맥관 개존, 만성 폐 질환, 피사성 장염, 간·신 질환, 폐출혈 및 저산소성 허혈성 뇌증 빈도를 양 군간 비교하였으며 사망률

도 양 군간 교차 분석으로 비교하였다.

신생아 호흡곤란 증후군은 I단계부터 IV단계 모두 포함시켰으며, 간 질환은 간 효소치가 상승되어 있는 경우, 간 농양, 급성 간 부전, 신생아 간염, 간에 전이된 신경모세포종 등이 포함되었고, 신 질환은 급성 신부전, 수신증 등이 포함되었다.

통계처리는 SPSS 프로그램을 사용하여 Pearson Chi-Square test로 하였으며, P<0.05인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1996년 8월부터 2001년 7월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 환자 3,955명 중 혈소판 수혈을 받은 환아는 72명(1.8%)이었다(Table 1). 혈소판 수혈을 1회 받았던 I군은 29명(40.2%), 2회 이상 받았던 II군은 43명(59.7%)이었으며 16명(22.2%)은 4회 이상 수혈 받았다(Table 2).

대상 환아의 평균 재태 주령은 I군 31.0주, II군 31.1주, 출생 체중은 I군 1,459.6 g, II군 1,496.0 g이었고, 성별은 I군에서 남아 21명(72.4%), 여아 8명(27.6%), II군에서 남아 26명(60.5%), 여아 17명(39.5%), 산모 병력 중 한가지라도 양성인 경우가 I군 23명(79.3%), II군 28명(65.1%)으로 두 군간에 차이는

Table 1. Number of Patients Who Received Platelet Transfusion

Year, Month	Admission No.	Platelet pransfusion No.(%)
1996, 8-12	270	6(2.2)
1997, 1-12	713	11(1.5)
1998, 1-12	715	14(1.9)
1999, 1-12	830	20(2.4)
2000, 1-12	835	15(1.8)
2001, 1-7	592	5(0.8)
Total	3,955	72(1.8)

Table 2. Frequency of Platelet Transfusion

Group	Frequency	Patients(No.)	%
I	1	29	40.2
II	2	16	22.2
	3	11	15.3
	≥4	16	22.2

Table 3. Subject Characteristics

	Group I (No.=29)	Group II (No.=43)
Gestational week	31.0±3.3	31.1±4.8
Birth weight(g)	1,459.6±558.0	1,496.0±698.3
Sex(male/female)	21/8	26/17
Maternal history [†] , N(%)	23(79.3%)	28(65.1%)
C-section, N(%)*	6(20.7%)	24(55.8%)

*P<0.05, [†]Maternal history includes hypertension, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, oligo- or polyhydroamnios, abruptio placenta and idiopathic thrombocytopenic purpura

없었고, 분만 방식은 제왕 절개술이 II군에서 24명(55.8%)으로 I군 6명(20.7%)에 비해 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 3).

혈소판 수혈을 받은 환자의 기저 질환을 보면, 총 72명 중 66명(91.7%)에서 폐혈증/과중성 혈관내 응고병증이 있었으며 호흡 곤란증 51명(70.8%), 뇌실내 출혈 30명(41.7%), 동맥관 개존 29명(40.3%), 만성 폐 질환 29명(40.3%), 괴사성 장염 20명(27.8%), 간과 신 질환이 각각 17명(23.6%), 폐출혈 16명(22.2%), 저산소성 허혈성 뇌증 5명(6.9%) 순이었다.

수혈 횟수에 따른 기저 질환이나 이환 질환의 차이를 보면, 폐혈증/과중성 혈관내 응고병증은 I군 25명(86.2%), II군 41명(95.3%), 호흡 곤란증은 I군 19명(65.5%), II군 32명(74.4%), 뇌실내 출혈은 I군 10명(34.5%), II군 20명(46.5%)으로 II군에서 빈도가 약간 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 동맥관 개존은 I군 16명(55.2%), II군 13명(30.2%)으로 I군에서 빈도가 높았고(P<0.05), 만성 폐 질환은 I군 12명(41.4%), II군 17명(39.5%), 괴사성 장염은 I군 8명(27.6%), II군 12명(27.9%), 간과 신 질환은 모두 I군 8명(27.6%), II군 9명(20.9%), 폐출혈은 I군 7명(24.1%), II군 9명(20.9%), 저산소성 허혈성 뇌증은 I군 2명(6.9%), II군 3명(7.0%)으로 두 군간 유의 있는 차이는 없었고, 사망률도 I군 10명(34.5%), II군 13명(30.2%)으로 차이가 없었다(Table 4).

또한 4회 이상 수혈을 받은 16명에서 호흡 곤란증, 괴사성 장염, 간 질환, 신 기능부전, 폐출혈 및 폐혈증 빈도(81.3, 31.3, 25.0, 24.1, 25.0, 87.5%)가 1회 수혈 받은 군(69.0, 24.1, 24.1, 37.5, 20.7, 96.6%)과 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 사망률은 1회 수혈군

Table 4. Underlying or Associated Diseases and Mortality in Patients with Neonatal Thrombocytopenia Who Received Platelet Transfusion

	Group I No.(%)	Group II No.(%)	Total No.(%)	P
Sepsis/DIC	25(86.0)	41(95.3)	66(91.6)	NS
RDS	19(65.5)	32(74.4)	51(70.8)	NS
IVH	10(34.5)	20(46.5)	40(55.6)	NS
PDA*	16(55.2)	13(30.2)	29(40.3)	<0.05
CLD	12(41.4)	17(39.5)	29(40.3)	NS
NEC	8(27.6)	12(27.9)	20(27.8)	NS
Liver disease	8(27.6)	9(20.9)	17(23.6)	NS
Renal disease	8(27.6)	9(20.9)	17(23.6)	NS
Pul. Hx	7(24.1)	9(20.9)	16(22.2)	NS
HIE	2(6.9)	3(7.0)	5(6.9)	NS
Death	10(34.5)	13(30.2)	23(31.9)	NS

*P<0.05,

Abbreviations : DIC, disseminated intravascular coagulopathy; RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intravascular coagulopathy; PDA, patent ductus arteriosus; CLD, chronic lung disease; NEC, necrotizing enterocolitis; Pul. Hx, pulmonary hemorrhage; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy

Table 5. Frequency of Platelet Transfusion and Mortality

Frequency	Patients(No.)	Death No.(%)
1	29	10(34.5%)
2	16	6(37.5%)
3	11	5(45.5%)
≥4	16	2(12.5%)

34.5%(10/29)에 비해 4회 이상 수혈군에서 오히려 12.5%(2/16)로 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 5).

고 찰

혈소판 감소증은 혈소판 감소증은 혈소판 수가 $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 이하를 가리키는데 원인 기전으로 선천성 또는 후천성 혈소판 생성의 감소, 비중대로 인한 혈소판 sequestration, 면역성 또는 비면역성 기전으로 인한 혈소판 파괴 증가 등을 들 수 있다¹⁴⁾. 신생아에서 혈소판 감소증의 발병 기전은 주로 혈소판의 파괴가 증가하거나 거핵구 전구 세포의 감소 및 상대적 으로 낮은 thrombopoietin 농도로 인한 혈소판 생성의 감소로, 조혈 기관의 이상에 의한 것보다는 대부분 전신 질환의 일부 증상이거나 모체로부터 받은 태아

혈소판에 대한 항체 때문이다¹⁵). 태아기나 신생아기에 발생한 여러 종류의 주산기 감염 시 혈소판 감소증이 보이는데, 원인 질환으로 풍진이나 거대 세포 바이러스 같은 바이러스 감염, 특소포자충증 같은 원충 감염, 매독, 세균, 특히 그람 음성균에 의한 감염 등이 있으며 피사성 장염에서도 흔히 본다.

신생아 중환자실에서 치료받는 환자의 약 25%에서 입원 기간 동안 혈소판 감소증을 보이며 이 중 약 30%에서 혈소판 수혈을 받는다고 한다¹⁶). 치료로는 신생아 혈소판 수가 $50,000/\mu\text{L}$ 이상이고 출혈이 없는 경우 정맥용 면역 글로불린(IV immunoglobulin, IVIG)을 투여하며, 혈소판 수혈은 4개월 미만 영아에서 혈소판 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만이면서 출혈이 보이는 경우, 혈소판 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만인데 침습적 처치를 해야 하는 경우, 임상적으로 안정된 상태에서는 혈소판 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만인 경우, 그리고 임상적으로 불안정한 상태에서는 혈소판 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만인 경우 출혈의 치료 및 예방 목적으로 투여한다¹⁴).

혈소판 수혈에는 감염과 비감염성 부작용 및 비용 등의 문제가 있는데¹⁴). 수혈로 인한 HIV 감염 위험은 1/800,000, C형 간염은 1/100,000 빈도로 추정되고 있으며, 영아에서 수혈과 관련된 비감염성 문제는 드물지만 수액의 과부하, 이식편대 숙주병, 전해질 및 산·염기 불균형, 산화제에 의한 손상 증가, 면역 억제 및 동종 면역 등이 있다¹⁵). 혈소판 수혈의 부작용 때문에 혈소판 수혈대신 혈소판 생성을 증가시켜 혈소판 감소증을 치료하려는 시도로 interleukin-11(IL-11)과 recombinant thrombopoietin(rTPO)이 임상 시험 중에 있다^{4, 17, 18}). IL-11은 1997년 11월 FDA 인정¹⁷)을 받아 골수 억제제로 함유 치료를 받고있는 환자에서 혈소판 감소증 예방제로 사용되고 있으며, rTPO에 대해 Murray 등⁴), Sola 등¹⁸)은 혈소판 감소증 신생아의 혈액이나 골수로부터 얻어진 거핵구 전구세포(megakaryocyte progenitor)들이 in vitro 시험에서 매우 잘 반응한다고 하였고, Sola 등⁴)은 newborn rhesus monkey가 adult monkey보다 rTPO에 대한 반응이 더 좋다고 하였다.

혈소판 감소증이 있는 신생아 중환자에 rTPO를 투여하려면 두 가지 사항을 고려해야 한다¹⁸). 첫째 신생아에서 혈소판 감소증을 일으킨 원인 질환의 병태생리 즉, 혈소판 생성 부족인지 파괴 증가인지를 알아야 하고, 둘째는 혈소판 감소증이 장기간 지속될 것인

지 아닌지를 예측할 수 있어야 한다. 임상 시험에 의하면 rTPO는 혈소판 생성이 부족하고 5일 이상 장기간 혈소판 수혈을 요하는 환자에 효과가 좋은 것으로 되어있으나, 신생아 특히 미숙아에서는 혈소판 파괴 속도에 맞춰 혈소판 생성을 증가시키는 데는 한계가 있다¹³).

혈소판 감소증 환자 중 어떤 환자가 5일 이상 오래 지속되고 혈소판 수혈을 요하는지 알기 어려워, Del Vecchio 등¹³)은 신생아 중환자실에서 인구 통계학적 요소로 혈소판 감소증의 심한 정도나 기간을 예측할 수는 없다고 하였다. 간 질환이나 신 질환에 의한 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 수혈을 더 많이 필요로 한다는 보고¹⁹⁻²³)가 있으나, 본 연구에서는 1회 수혈 받은 군과 4회 이상 수혈을 받은 군간에 간 질환과 신 질환 빈도에 있어 차이가 없었다(24.1% vs. 25.0%, 37.5% vs. 24.1%). 사망률에 있어서 2회 이상 혈소판 수혈을 받은 환자의 사망률이 1회 수혈을 받은 환자보다 더 높다는 보고가 있으나, 본 연구에서는 1회 수혈군 34.5%에 비해 4회 이상 수혈군이 통계학적 유의성은 없었지만 오히려 12.5%로 낮았는데 이는 본 연구에서 증례 수가 적었을 가능성도 배제할 수 없었다.

간 질환이나 신 질환이 있는 신생아에서 혈소판 감소증의 발생 기전은 확실치 않지만, 신생아나 성인에서 TPO를 생성하는 주 기관이 간과 신장이므로 TPO 생성의 감소 때문으로 보고 있다¹⁹⁻²¹). 간 경화나 간 장애가 있는 환자의 간 조직에서 TPO mRNA의 발현이 감소되어 있음은 이 결과를 뒷받침해주며²²), 성인 중환자실 환자의 혈소판 감소증 위험 요소에 관한 최근 연구에서도 간 기능 이상과 혈소판 감소증 사이에 유의한 상관 관계가 있음이 밝혀졌다²³).

혈소판 감소증이나 혈소판 수혈이 사망의 직접적인 원인이라고 할 수는 없으나 혈소판 감소증을 일으킨 기저 질환의 중증도와 진행 정도를 반영한다는 보고가 있다²³). 본 연구에서 혈소판 수혈 횟수에 따른 임상 양상의 차이를 보면, I군과 II군 사이에 패혈증/파종성 혈관내 응고병증, 호흡 곤란증 빈도에 차이는 없었다. 동맥관 개존은 I군에서 16명(55.2%)으로 II군 13명(30.2%)에 비해 유의하게 높았으나($P < 0.05$), 피사성 장염, 간 질환, 신 기능부전, 저산소성 허혈성 뇌증 빈도도 유사하고, 폐출혈, 두개내 출혈 및 만성 폐 질환 빈도도 차이가 없었다.

제왕 절개술이 II군에서 더 많았고 동맥관 개존이 I

군에서 더 많은 것 이외에 I군과 II군간에 기저 또는 동반 질환 및 사망률에 유의한 차이는 없어, 본 연구 결과로는 어떤 환아가 다량의 혈소판 수혈이 필요할 것인가를 알 수 없었으며 향후 더 많은 대상으로 연구되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 최근 신생아 중환자실 입원 환자 중 여러 차례 수혈을 받았던 환아에서 피사성 장염, 간질환, 신장기능 부전 등이 더 많았으며 특히 4회 이상 수혈을 받았던 환아에서는 사망률도 의미있게 높았다는 보고들이 있어, 본원 신생아 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 혈소판 수혈 횟수에 따른 기저 또는 동반 질환 및 사망률의 차이를 알아보고자 하였다.

방법 : 1996년 8월부터 2001년 7월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 환자 3,955명 중 혈소판 수혈을 받았던 환아 72명(1.8%)을 대상으로 하여 1회 수혈을 받은 군(I군)과 그 이상 수혈을 받은 군(II군)으로 분류하여 양 군간 신생아 폐혈증/파종성 혈관내 응고병증, 호흡 곤란증, 뇌실내 출혈, 동맥관 개존, 만성 폐 질환, 피사성 장염, 간·신 질환, 폐출혈, 저산소성 허혈성 뇌증 빈도 및 사망률을 비교하였다.

결과 : 1회 수혈을 받았던 I군은 29명(40.2%), 2회 이상 수혈을 받았던 II군은 43명(59.7%)이었으며 16명(22.2%)은 4회 이상 수혈을 받았다. I군과 II군 사이에 제태 주령, 출생 체중, 성별 및 산모 병력에 유의한 차이는 없었고 제왕 절개술 빈도만 II군에서 많았다. 혈소판 수혈을 필요로 했던 환아 72명 중 폐혈증이 66명(91.7%)으로 가장 많았다. 1회 수혈군과 2-3회 수혈군, 그리고 4회 이상 수혈군 사이에 기저 또는 동반 질환의 빈도는 서로 비슷하였고, 사망률은 오히려 II군에서 낮았으나 통계학적으로 의의는 없었다.

결론 : 신생아 폐혈증/파종성 혈관내 응고병증, 호흡 곤란증, 뇌실내 출혈, 동맥관 개존, 만성 폐 질환, 피사성 장염, 간·신 질환, 폐출혈 등이 있는 경우 혈소판 수혈이 필요하였지만 수혈 횟수와 기저 또는 동반 질환 빈도 및 사망률에는 차이가 없어, 본 연구 결과로는 다량의 혈소판 수혈이 필요할 환자를 예측할 수 없었으며 향후 더 많은 대상으로 연구되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Mehta P, Vasa R, Neuman L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr* 1980;97:791-4.
- 2) Andrew M, Castle V, Saigal S, Carter C, Kelton JG. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;110:457-64.
- 3) Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:49-55.
- 4) Murray NA, Watts TL, Roberts LA. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res* 1998;43:148-51.
- 5) Sola MC, Christensen RD, Hutson AD, Tarantal AF. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of administering pegylated recombinant megakaryocyte growth and development factor to newborn rhesus monkeys. *Pediatr Res* 2000;47:208-14.
- 6) Farese AM, Hunt P, Boone T, MacVittie TJ. Recombinant human megakaryocyte growth and development factor stimulates thrombocytopoiesis in normal nonhuman primates. *Blood* 1995;66:54-9.
- 7) Harker LA, Hunt P, Marzec UM, Kelly AB, Tomer A, Hanson SR, et al. Regulation of platelet production and function by megakaryocyte growth and development factor in nonhuman primates. *Blood* 1996;87:1833-44.
- 8) Harker LA, Marzec UM, Hunt P, Kelly AB, Tomer A, Cheung E, et al. Dose-response effects of pegylated human megakaryocyte growth and development factor on platelet production and function in nonhuman primates. *Blood* 1996;88:511-21.
- 9) Daw NC, Arnold JT, Abushullaih BA, Stenberg PE, White MM, Jayawardene D, et al. A single intravenous dose of murine megakaryocyte growth and development factor potently stimulates platelet production, challenging the necessity for daily administration. *Blood* 1998;91:466-74.
- 10) Bassar RL, Rasko JE, Clarke K, Cebon J, Green MD, Husseing S, et al. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor(PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 1996;348:1279-81.
- 11) Vadhan-Raj S, Murray LJ, Bueso-Ramos C, Pa-

- tel S, Reddy SP, Hoots WK, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126:673-8.
- 12) Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, Garst J, Figlin R, Sheridan W, et al. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 1997;336:404-9.
 - 13) Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001;41:803-8.
 - 14) Strauss RG. Platelet transfusions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1500-1.
 - 15) 홍창의. 신생아기 혈소판 감소증. 소아과학. 완전개정 7판. 서울: 대한교과서 주식회사 2001:832-3.
 - 16) Chabernaud JL, Lacaze T, Zupan V, Boithias C, Gross E, Dehan M. Platelet transfusions in neonatology. *Transfus Clin Biol* 1995;2:17-25.
 - 17) Webb IJ, Anderson KC. Risks, costs, and alternatives to platelet transfusions. *Leuk Lymphoma* 1999;34:71-84.
 - 18) Sola MC, Du Y, Hutson AD, Christensen RD. Dose-response relationship of megakaryocyte progenitors from the bone marrow of thrombocytopenic and non-thrombocytopenic neonates to recombinant thrombopoietin. *Br J Haematol* 2000; 110:449-53.
 - 19) Ishikawa T, Ichida T, Matsuda Y, Sugitani S, Sugiyama M, Kato T. Reduced expression of thrombopoietin is involved in thrombocytopenia in human and rat liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:907-8.
 - 20) Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:918-22.
 - 21) Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Wichlas M, Simps P, Meng YG, Panzer S. Thrombopoietic cytokines and reversal of thrombocytopenia after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:151-6.
 - 22) Wolber EM, Ganschow R, Burdelski M, Jelkka-mann W. Hepatic thrombopoietin mRNA levels in acute and chronic liver failure of childhood. *Hepatology* 1999;29:1789-42.
 - 23) Bonfiglio MF, Traeger SM, Kier KL, Martin BR, Hulisz DT, Verbeck SR. Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother* 1995;29:635-42.