Optimal Hemoglobin Level in Preterm Infants

Sung Shin Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

ABSTRACT

Anemia is a common condition in preterm infants. Packed red blood cell (RBC) transfusion is used for the management of anemia; however, evidence on the benefits of this treatment is limited. RBC transfusion in preterm infants is associated with necrotizing enterocolitis, severe intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, transfer of infectious agents, and negative neurodevelopmental outcome. Whether the benefits outweigh the risks of RBC transfusion is controversial, and guidelines on transfusion that are based on expert opinions are unclear. Clinical signs such as apnea, tachycardia, frequent desaturation, poor weight gain, and increasing oxygen requirement and postnatal age are the factors included in the decision to perform RBC transfusion. To date, the optimal timing and threshold hemoglobin level for administering treatment have not been established. The purpose of this review is to summarize the current transfusion guidelines.

Key Words: Infant premature, Anemia, Erythrocyte transfusion, Hemoglobins

Received: 24 April 2014

Revised: 27 April 2014

Accepted: 28 April 2014

Correspondence to:

Sung Shin Kim, M.D., Ph.D

Department of Pediatrics,
Soonchunhyang University
Bucheon hospital, 170 Jomaru-ro,
Bucheon-si, Gyeonggi-do, 420-
767, Korea

Tel: +82-32-621-5388

Fax: +82-32-621-5018

E-mail: kimss@schmc.ac.kr

서론

신생아 중환자 관리의 다른 치료영역에서는 새 치료기법이 속속 도입됨에 따라 미숙아 치료의 새로운 세계가 열리고 있으나, 적혈구 수혈은 오래 전부터 사용된 치료방법임에도 불구하고 수혈의 이점과, 제한점, 수혈의 정확한 적응증은 잘 알려져 있지 않다. 미숙아를 치료하는 의료진들은 적혈구 수혈을 결정할 때 딜레마에 빠지게 된다. 수혈을 하거나 안 하거나 어느 쪽을 선택해도 바람직하지 못한 결과가 나올 수 있는 상황에 직면할 수 있다. 빈혈의 임상 증상이라고 여겨지는 빈맥, 창백, 무호흡, 산소 요구도의 증가 등은 패혈증, 위식도 역류, 괴사성 장염 등 미숙아에게 흔한 다른 질환에 의해서도 생길 수 있어 정확한 감별을 필요로 하며 적혈구 수혈 외에 감염에 대한 검사, 경험적 항생제 투여, 금식 등도 동시 시행하는 경우가 많아져서다. 현재 신생아 중환자실에서 사용하는 수혈의 지침은 전문가의 견해, 근거중심 의학에 기초한 문헌고찰에 기초를 두고 있다. 적절한 혈색소 농도는 말초 조직까지의 산소 운반을 최적으로 유지하는 것을 기준으로 하여, 일정 수치 이하로 농도가 감소하면 산소운반을 도와주기 위해 적혈구 수혈을 시행하도록 하는 이론적인 근거가 된다. 임상연구에서 수혈 연구의 일차 결과 변수로는 뇌의 허혈성 손상, 기관지폐 형성 이상, 미숙아 망막증, 사망 등 말단 장기 저산소증의 결과를 이용한다. 미숙아에게서 빈혈이 잘 오는 요인은 미성숙한 조혈기관, 잦

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

은 체혈, 영양 불량 등이다. 수혈을 통한 감염은 공여자 혈액에 대한 사전검사에 의해 많이 감소되었으나, 잠복기 감염이나 아직 검사에서 확인되지 않는 감염원에 대해서는 항상 감염의 위험이 존재한다. 거대세포 바이러스 감염은 수혈을 통해서 미숙아에게 감염되면 심각한 문제를 일으킬 수 있으며, 예방법으로 거대세포 바이러스 음성 공여자의 혈액을 수혈하는 것이 제일 좋은 방법이다. 그러나 우리나라 성인의 거대세포 바이러스 감염의 높은 유병율을 고려할 때 혈액 선택의 폭이 좁아진다. 거대세포 바이러스가 침투해 있는 백혈구가 미량이나 적혈구 수혈을 통해서 신생아에 들어갈 수 있기 때문에 백혈구 제거 적혈구나, 백혈구 제거 필터를 사용함으로써 위험을 많이 낮추었다. 면역력이 낮은 미숙아에게 수혈에 의한 이식편대 숙주반응(transfusion associated graft versus host disease)을 예방하기 위해 방사선 조사를 사용한다¹⁾. 수혈로 얻을 수 있는 이점과 수혈을 통한 여러 위험 등을 미숙아 각각의 수혈마다 고려해야 한다. 극소 미숙아에게 생후 첫 1주 안에 수혈 시(조기 수혈) 심한 뇌출혈(Grade 3 이상)이 증가하고²⁻⁴⁾, 후기 수혈 시 괴사성 장염이 증가한다는 보고들이 있다^{3,5-8)}. 또한 수혈이 미숙아 망막증의 위험인자라는 보고도 있다⁹⁾. 적절한 헤모글로빈 농도라는 것은 산소운반능력이 지장을 주지 않는 수혈 기준의 최소한의 혈액소 수치라고 할 수 있겠다¹⁰⁾. 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant, ELBW)는 출생 첫 2주안에 체혈로 인한 실혈로 50% 이상이 적혈구 수혈을 받으며¹¹⁾, 퇴원 시점까지 80% 이상에서 최소 1번 이상 수혈을 받는다¹²⁾. 최근 대부분의 NICU에서 초극소미숙아의 생존율이 증가함에 따라 적혈구 수혈의 빈도가 증가하고 있고, 적혈구 수혈이 미숙아에게 주는 위험을 최소화 하기 위해 적혈구 수혈을 줄이기 위해 제한적인(restrictive, low hemoglobin threshold for transfusion) 수혈지침을 도입하고 있다. 초극소 미숙아에게 수혈 전후 체중 증가, 심박수, 무호흡 감소에도 차이가 없는 것으로 보고¹³⁾한 것을 보면 수혈 후 효과로 기대할 수 있는 임상 증상 호전이 없기 때문에 수혈 결정에는 신중해야 한다. 이에 본 중설에서는 혈액소 수치가 기존의 기준(liberal)보다 더 감소했을 때 수혈을 하여 수혈의 횟수와 수혈량을 줄인 제한적인 수혈법(restrictive)이 수혈을 최소화 하면서도 미숙아의 사망률, 뇌의 허혈성 손상, 기관지 폐형성이상, 미숙아 망막증 주요 유병율에는 차이가 없을 수 있는지를 문헌고찰을 통해 살펴보고, 미숙아 빈혈의 관리에 대해 최근까지 발표된 여러 국제적인 지침을 비교하여 실질적인 신생아집중치료실(Neonatal intensive care unit, NICU) 지침이 될 기초를 마련하고자 한다.

산소 운반과 소비

혈색소(Hb)는 헴(heme)과 글로빈(globin)이라고 일컬어지는 단백질로 이뤄지며, 1개의 글로빈분자에 4개의 헴 분자가 붙어있다. 헴의 중심에는 1개의 철이 있으며, 여기에 1개의 O₂, CO₂, CN 등이 결합되어 있다. 적혈구에 함유되며 산소를 말초 조직으로 운반한다. 그러므로 적혈구 수혈의 일차적 목적은 조직에 즉시 산소를 공급하는 것이다. 산소 운반(oxygen delivery, DO₂)은 심박출량(cardiac output, CO)과 동맥혈 산소 함량(arterial oxygen content, CaO₂)의 곱으로 나타낼 수 있다.

$$DO_2 \text{ (mL/min)} = CO \text{ (dL/min)} \times CaO_2 \text{ (mL/dL)}$$

동맥혈 산소 함량(Arterial oxygen content, CaO₂)은 혈액소 농도, 동맥혈산소포화도(%), 혈액소 산소운반능(mL/g×g/dL Hgb)과 혈장의 산소 용해도로 나타낸다.

$$CaO_2 = (SaO_2 \times 1.34 \times Hgb) + (0.0031 \times PaO_2)$$

심박출량, 혈액소, 동맥혈 산소포화도의 증가는 조직으로 산소 공급을 증가시킨다. 만약 심박출량, 산소 포화도가 최대일 경우라면 더 많은 산소를 조직으로 공급해 주는 방법은 혈액소 농도를 증가시키는 것이다¹⁴⁾. 산소 운반(delivery) 대 산소 소비(consumption)의 비를 추출률(extraction ratio)이라고 하며 0.15-0.33 정도가 정상치이다. 공급된 산소의 15%에서 33%가 소비된다는 것인데 추출률이 0.4 이상이 되면, 장기와 조직의 기능이 악화되기 시작한다.

신생아는 태아혈색소(Hb F) 조성이 높고, 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) 농도가 감소되어 있어 혈액소의 조직 산소 전달에 지장을 주는 요인들을 가지고 있다.

Anderson과 Stark¹⁰⁾은 산소 전달의 생리에 기초한 위의 공식에서 산소 전달에 필요한 헤모글로빈 최저치를 수학적으로 계산해 내었다. 예로 만삭아와 조산아의 산소 소비량 4-6 mL/kg/min, 동맥혈 산소함량이 20%, 추출률 25%인 상태에서 심박출량을 측정하고 산소포화도 목표(oxygen saturation target)가 정해지게 되면 그에 따른 혈액소의 필요 농도를 계산해낼 수 있어 이론적으로 수혈의 최저 기준의 근거로 삼을 수 있게 된다.

생리적 빈혈-미숙아의 빈혈

모든 신생아는 출생 후 2-3개월 경에 혈액소가 감소하는 생리적 빈혈이 생긴다. 그 원인으로는 태아혈색소(fetal Hb)가 성인 혈액소(Hb A, Hb A2)로 바뀌며, 출생 후 높아진 산소 농도 때문에 적혈구형성인자(erythropoietin) 농도가 낮아지기 때문이다¹⁵⁾. 미숙아는 생리적 빈혈이 특히 심하게 오며, 출생 후 4-6주경에 초극소 저체중 출생아, 극소저체중 출생아는 적혈구용적률

(hematocrit)이 21-27%까지 감소한다. 재태주수 32주 미만의 미숙아에 흔하며, 빈혈의 정도에 비해 혈중 적혈구형성인자 농도가 낮고, 망상적혈구수가 낮은 것이 특징이다¹⁵⁾. 미숙아의 헤모글로빈 농도는 재태주수와 비례한다^{16,17)}. 임신 마지막 후반기에 모체로부터 태반을 통한 철분의 이동이 없이 태어난 탓에 철 저장량이 낮은 상태라는 사실과 출생 후의 잦은 혈액 검사로 인한 실혈도 이런 생리적 빈혈을 악화시키는 원인이 된다¹⁸⁾. 망상 적혈구수는 골수의 조혈 활동을 나타내는 지표로, 적혈구용적률이 낮을 경우 빈혈의 정도에 비해 정확한 망상적혈구수 반응을 보이지 않는다. 그러므로 적혈구용적률을 교정한 수정 망상적혈구수를 사용하는 것이 도움이 된다. 자라나고 있는 미숙아에게 실혈에 의한 혈액소실을 최소로 하고 안정적인 적혈구용적률을 유지하기 위해서는 교정 망상적혈구수가 3% 이상이 되어야 한다¹⁵⁾.

$$\text{Corrected reticulocyte count} = \frac{\text{Patient's reticulocyte (\%)} + \text{patient's Hct}}{\text{Normal Hct (45 is typically used)}}$$

자유로운 또는 제한적인 수혈 혈색소 기준 (Liberal or Restrictive Transfusion Hemoglobin Thresholds)

적혈구 수혈은 오랫동안 신생아 중환자 치료의 영역에서 중요하게 사용되었지만, 언제 시행해야 하는지, 어느 혈색소 농도 이하(threshold) 되면 시행해야 하는지, 빈혈의 임상증상이 수혈을 통해 호전 될 수 있는 것인지에 대한 뚜렷한 근거 문헌이 없었다. 적혈구 수혈에 대한 지침은 각 나라마다, 각 신생아 중환자실마다 다양하며 전문가의 의견에 따르는 경우가 많았으나 최근 임상연구에 근거한 근거 중심의 지침을 따르는 쪽으로 이동하고 있다. 수혈 시 고려하는 인자로는 혈색소 또는 적혈구 용적률, 출생 주수, 출생 후 나이, 호흡기보조여부, 빈혈의 임상증상이다. 급성 출혈성 쇼크에는 수혈이 반드시 필요하다는 것에는 이견이 없다. 그러나 급성 출혈성 쇼크 상태일 때 어느 정도로 수혈량을 적용해야 하는지에 대해서는 정확히 알려져 있지 않다. 이론적으로 출혈량만큼 수혈을 해주면 되나 실제 그 양을 측정하기는 쉽지 않다. 급성 출혈 후에 헤모글로빈이 감소되려면 수시간이 걸리기 때문에 헤모글로빈 수치만으로는 실혈의 정도를 즉각적으로 알기도 어렵다. 출혈성 쇼크로 초래된 저혈압은 혈액량의 30% 이상의 실혈이 올 때 나타나는 것으로 되어 있어 수혈량을 가늠하는데 도움이 될 수 있다¹⁹⁾. 미숙아에게는 심한 뇌출혈이나 폐출혈 등이 급성 출혈성 쇼크 후 적혈구 수혈의 적응증이 될 수 있다. 매우 중한 신생아에게는 적절한 산소 공급을 계속하기 위하여 미리 정해 둔 혈색소 수치 이상을 유지할 수 있을 만큼의 수혈을 하도록 하는 경우가 많으며, 호흡기 보조요법을 받지 않는 안정적인 미숙아에게

는 빈혈의 임상증상이 있을 때만 혈색소 수치만으로 적혈구 수혈을 결정하지 않고 여러 임상 증상을 고려 후에 수혈을 한다²⁰⁾. 또한 수혈에 따른 여러 위험을 감소시키기 위하여 많은 신생아 중환자실에서 고유의 수혈 지침을 도입하고 있고, 이런 수혈 지침을 도입 후 수혈의 빈도, 수혈량을 줄이게 되었다²¹⁾. Kirpalani 등²²⁾은 메타분석 등을 통하여 극소저체중 출생아에서 수혈의 지침으로 제한적(낮은) 헤모글로빈 농도와 자유적(높은) 헤모글로빈 농도를 사용한 무작위배정 연구 논문 결과를 정리하여 발표하였다²²⁻²⁷⁾(Table 1). 잘 디자인된 3개의 무작위 대조실험^{22,24,27)}으로, 적혈구형성인자를 사용하지 않았다. 연구는 수혈의 지침 기준으로 환자의 상태, 호흡기 보조 유무를 사용했고 PINT 연구²²⁾는 출생 후 나이도 참고하였다.

각 수혈 군 간에는 퇴원 시 사망률, 심한 신생아기 유병률(미숙아 망막증, 심한 뇌실내 출혈, 백질연화증, 수두증, 기관지폐이형성증), 신경발달의 차이가 없다고 하였다. 그러나 PINT²²⁾, Iowa²⁴⁾ 연구 군에서 후기 신경발달을 알기 위하여 생후 18-24 개월에 시행한 평가를 보면 제한적 수혈군, 자유적 수혈 군에서 서로 상반된 결과를 연구마다 보여 향후 대규모 무작위 배정 연구가 필요할 것으로 생각된다^{25,26,28)}. 본 중설에서는 제한적 수혈 지침과(Table 2) 대한 신생아 학회의 신생아 집중치료의 수혈 지침을 정리해 보았다(Table 3). 제한적 수혈이 수혈의 횟수도 감소시키고 사망률, 심한 신생아기 유병률, 후기 신경발달의 차이가 없다고 한다면 기존의 자유로운(높은) 혈색소 농도에서 수혈을 하는 것보다 제한적 수혈 지침을 도입하는 것이 향후 더 낮은 혈색소 농도의 수혈 지침 연구 결과가 나올 때 까지는 의미가 있다고 할 수 있겠다.

극소 저출생 체중아의 적혈구 수혈을 줄이기 위한 지침

초극소 미숙아에 대하여 출생 전부터 수혈을 줄이기 위한 전략을 수립한다. 분만 예정 시 산과 의료진과 제대 결찰을 지연하는 것에 대해 사전에 의논하고 산모의 차트에도 이런 계획을 기록한다. 출생 시 제대 결찰 전 30초에서 45초 동안 태반의 아래쪽으로 신생아를 위치한다. 실혈량을 최소화시키기 위해서 소아전용 용기나 소량의 혈액으로 검사할 수 있는 기계 등을 사용한다(예: I-Stat; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). 획일적인 검사, 예를 들면 1주일마다 한번씩, 일반혈액검사(CBC), 전해질, 간기능(liver panel), 또는 매일 혈액 가스검사, 혈당 측정 등의 처방을 지양한다. 비침습적 방법으로 환아를 관찰하고 평가할 수 있도록 노력한다. 누적 채혈량을 차트에 기록한다. 수혈을 할 경우에는 각 NICU 마다 사전에 정해진 지침에 따라 의료진이 의논하여 결정한다. 적절한 철분 균형을 유지한다. 철분 상태를 알기 위하여

Table 1. A Summary of the Red Cell Transfusion Threshold Trials in Neonates. From Ibrahim M et al. J Paediatr Child Health 2014;50:122-30 [30]

Study	Participants	Details of red cell transfusion intervention	Main trial conclusion	Setting
Kirpalani et al. (2006) ²²⁾ Pint (the pre-mature infants in need of transfusion study)	451 Extremely low birth weight (<1,000 g) infants, Gestational Age <31 weeks randomized up to 48 h of age	RBC transfusions by Hb levels depending on postnatal age and respiratory support showing restrictive versus liberal thresholds (note: capillary Hb thresholds shown here; study used thresholds 10% lower when central blood was sampled) For infants receiving respiratory support (assisted ventilation, continuous positive airway pressure or supplemental oxygen) Postnatal week 1: 115 g/L vs. 135 g/L; week 2: 100 g/L vs. 120 g/L; week 3 until discharge: 85 g/L vs. 100 g/L For infants not requiring respiratory support the triggers were – Postnatal week 1: 100 g/L vs. 120 g/L; week 2: 85 g/L vs. 100 g/L; week 3: 75 g/L vs. 85 g/L	No significant difference in death, chronic lung disease, ROP, or brain injury or adverse neurodevelopmental outcome or a range of clinical and laboratory outcomes. Post hoc analysis favoured the liberal threshold arm for differences in cognitive function ³⁰⁾	10 NICU in Canada, USA and Australia
Bell et al. (2005) ²⁴⁾ Iowa study	103 Infants of 500-1,300 g	RBC transfusions by threshold blood Hb levels (90% capillary) and respiratory status Intubated: 113 g/L vs. 153 g/L Oxygen or continuous distending pressure: 93 g/L vs. 127 g/L No respiratory support: 73 g/L vs. 67 g/L	No significant difference in mortality, days of ventilation, days in oxygen or a range of clinical and laboratory outcomes. Significant differences in Hb at 6 weeks of age. Post hoc analysis for IVH and PVL favoured the liberal group. Changes in brain volume may favour the restrictive arm ²⁶⁾ .	University Of Iowa, USA
Chen et al. (2009) ²⁷⁾	36 Infants of <1,500 g	RBC transfusions by threshold capillary blood Hct levels and respiratory status Intubated: 116 g/L vs. 150 g/L Continuous positive airway pressure: 100 g/L vs. 133 g/L No respiratory support: 73 g/L vs. 100 g/L	No significant difference in days of ventilation or a range of clinical (IVH, ROP) and laboratory outcomes	Kaohsiung Medical University Hospital, Taiwan

매 2-4주마다 혈청 페리틴(ferritin) 등을 측정하는 것도 도움이 될 수 있다(Table 4). 균형 잡힌 영양 상태가 되도록 한다(예: 엽산, B12, Vitamin E). 제한적 수혈 지침을 사용하는 경우 수혈 빈도가 줄며 수혈로서 공급 받는 철 공급이 안될 수 있어 철분 균형에 주의를 기울여야 한다²⁹⁾.

결론

미숙아에서 적절한 혈색소 수치란 적혈구 수혈 없이 산소 전달은 적절하게 유지하며 신경학적 발달에 나쁜 영향을 주지 않는 것으로 수혈의 지침이 되는 수치이다. 극소 저체중 출생아는 입원기간 중 1회 이상의 적혈구 수혈의 빈도가 높다. 수혈을 통해 적혈구의 조직으로 가는 산소 운반량을 높여주는 효과가 있지만, 타인의

혈액인 생물학적 제제로 인한 감염 위험, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 뇌실내 출혈의 위험도를 증가시킬 수 있다. 수혈의 기준이 되는 혈색소 수치를 기존의 혈색소보다 낮은 시점에서 수혈을 한 군과 기존대로 사용한 군에서 사망, 신생아 시기의 주요 유병율, 신경 발달에 차이가 없었다는 보고를 토대로 실제 임상에서도 수혈기준을 제한하여 수혈의 횟수, 양, 공여자 노출을 줄이고 수혈의 이상 반응을 피하는 것이 적절하다. 또한 제한적 수혈 지침을 적용하는 경우에도 혈색소 수치에만 의존하는 것이 아니라 출생 나이, 임상 증상, 혈액학적 안정, 호흡기계 보조 유무 등을 고려한다.

ACKNOWLEDGEMENT

Table 2. Approximate Lower Limits for Capillary Hemoglobin and Hematocrit Thresholds by Restrictive Policy. From Kirpalani et al. *J Pediatr* 2006;149:301-7 [22].

Postnatal age	Respiratory support	No Respiratory support
	Hemoglobin g/dL (Hematocrit %)	
Week 1	11.5 (35%)	10.0 (30%)
Week 2	10.0 (30%)	8.5 (25%)
Week 3	8.5 (25%)	7.5 (23%)

Table 3. Indications of Transfusion. From The Korean Society of Neonatology. Indications of transfusion in manual of neonatal care. 2nd ed. Seoul: The Korean Society of Neonatology, 2008 [31].

Hematocrit	Indications
<21% (Hemoglobin <7 g/dL)	Reticulocyte count < 100,000/ μ L (2%)
<31%	FiO ₂ < 36% by hood MAP <6 cmH ₂ O by ncap or mechanical ventilation HR >180/min, or RR >80/min: > 24hr Weight gain 10 g/day for consecutive 4 days by calorie supply 100 kcal/kg Surgery
< 36%	FiO ₂ >36% MAP >6-8 cmH ₂ O by ncap or mechanical ventilation

Table 4. Guidelines to Reduce Transfusions in Preterm Infants Strategies to Decrease Transfusion

1. Consider delayed cord clamping or umbilical cord milking method.
2. Monitor phlebotomy losses daily
3. Use micro sampling devices to decrease the volume need for each laboratory test
4. Order laboratory tests judiciously (avoid ordering tests every "x" hours) and reconsider the need for "standard" or "routine" tests, such as weekly complete blood counts, daily blood gas measurements, or daily chemistry panels
5. Determine transfusion guidelines by identifying the lowest hemoglobin or hematocrit value that will be tolerated for clinical scenarios and days of age

This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

REFERENCES

- 1) Fanaro S. Blood transfusion in infants: techniques and adverse events. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:47-9.
- 2) Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion* 2014;54:104-8.
- 3) Christensen RD. Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2012;36:283-9.
- 4) Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 2011;51:1170-8.
- 5) Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26 Suppl 2:60-3.
- 6) Amin SC, Remon JJ, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:85-9.
- 7) Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31:176-82.
- 8) Singh R, Shah BL, Frantz ID, 3rd. Necrotizing enterocolitis and the role of anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2012;36:277-82.
- 9) Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997;156:465-70.
- 10) Andersen CC, Stark MJ. Haemoglobin transfusion threshold in very preterm newborns: a theoretical framework derived from prevailing oxygen physiology. *Med Hypotheses* 2012;78:71-4.
- 11) Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995;22:657-69.
- 12) Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yolton K, Romano E, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics* 2004;114:1287-91.
- 13) Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retro-

- spective study. *J Pediatr* 2009;155:331-37.e1.
- 14) Ohls R, Maheshwari A. Hematology, immunology, and infectious disease : neonatology questions and controversies. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2012.
- 15) Juul S. Erythropoiesis and the approach to anemia in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:97-9.
- 16) Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics* 2009;123:e333-7.
- 17) Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol* 2009;33:3-11.
- 18) Hume H. Red blood cell transfusions for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *Semin Perinatol* 1997;21:8-19.
- 19) Lacroix J, Demaret P, Tucci M. Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Semin Perinatol* 2012;36:225-31.
- 20) Levy GJ, Strauss RG, Hume H, Schloz L, Albanese MA, Blazina J, et al. National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy. *Pediatrics* 1993;91:523-9.
- 21) Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH. Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions. *J Perinatol* 1998;18:92-7.
- 22) Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-7.
- 23) Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD000512. doi:10.1002/14651858.CD000512.pub2.
- 24) Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-91.
- 25) McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol* 2011;17:347-67.
- 26) Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:443-50.
- 27) Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol* 2009;50:110-6.
- 28) Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123:207-13.
- 29) Juul S. Erythropoietin in anemia of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:80-4.
- 30) Ibrahim M, Ho SK, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2014;50:122-30.
- 31) The Korean Society of Neonatology. Indications of transfusion in manual of neonatal care. 2nd ed. Seoul: The Korean Society of Neonatology, 2008.

미숙아에서 최적의 혈색소

순천향대학교 부천병원 소아청소년과
김성신

미숙아에게서 빈혈은 매우 흔한 문제이다. 빈혈의 치료는 농축 적혈구 수혈이 기본적으로 쓰인다. 그러나 적혈구 수혈의 장점은 제한적이며, 수혈로 관련된 괴사성 장염, 심한 뇌실내 출혈, 미숙아 망막증, 감염 위험, 신경학적 발달 장애 등이 보고되고 있다. 수혈의 이득 위험보다 많을지는 아직도 논란 중이며 수혈 지침도 전문가의 견해에 의존 하는 등 확실한 근거가 없다. 수혈을 고려하게 되는 임상증상으로 무호흡, 빈맥, 불량한 체중증가, 산소 의존도의 증가가 있으며 환자의 출생 후 나이도 고려한다. 현재까지 수혈의 적절한 시기와 혈색소 지침이 알려져 있지 않다. 본 종설의 목적은 최근 수혈 지침을 문헌 고찰을 통하여 정리하고자 한다.