인공경막을 이용한 두개골 성형술 직후 발생한 급성중증혈소판감소증 1례

정유남

제주대학교 의학전문대학원 신경외과학교실, 제주대학교병원 신경외과

A Case of Acute Severe Transient Thrombocytopenia Immediately after Cranioplasty using an Artificial Dura Mater

You-Nam Chung

Department of Neurosurgery, Jeju National University School of Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

A four year old boy was admitted to the hospital due to an open skull fracture and severe cerebral contusion with acute subdural hematoma caused by head trauma. The patient underwent emergency operation by craniectomy and duroplasty. Five weeks later, he received a second operation in which autologous cranioplasty and duroplasty was applied using artificial dura mater (Redura), but he experienced transient severe thrombocytopenia immediately after the second operation, necessitating that he receive three platelet transfusions. The patient fully recovered from thrombocytopenia six days after operation. Here, we report a case of abnormal response resulting in acute severe transient thrombocytopenia immediately after cranioplasty using artificial dura mater. The experience of this case suggests that close cooperation with the blood bank is required before a cranioplasty, since severe thrombocytopenia may occur during surgery when employing an absorbable artificial dura mater. (Korean J Blood Transfus 2016;27:296-303)

Key words: Thrombocytopenia, Transfusion, Duroplasty, Artificial dura mater, Polylactic acid

서 론

외과의들은 실혈로 인한 농축적혈구(packed red blood cells, PRBC), 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP), 농축혈소판(platelet concentrates, PC)

등의 수혈에 대한 가능성을 생각하고 수술에 임한다. 수혈의 필요성을 예측할 때 실혈 정도와 환자의 전신상태, 혈액검사 결과에 따라서 보충이 필요한 수혈을 준비하는데 수술 후 예상했던 것보다 악화된 총혈구계산, 혈액응고 검사 결과가

Received on October 22, 2016. Revised on November 17, 2016. Accepted on November 21, 2016

Correspondence to: You-Nam Chung

Department of Neurosurgery, Jeju National University School of Medicine, Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: 82-64-754-8145, Fax: 82-64-725-2593, E-mail: nsunam@jejunu.ac.kr

This work was supported by the research grant of Jeju National University in 2016

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2016 The Korean Society of Blood Transfusion

확인되면 수혈이 응급으로 필요할 수 있다. 그러나 농축혈소판, 성분채혈혈소판(apheresis platelet: AP)의 경우에는 응급으로 수혈이 어려우므로 미리 준비가 필요한 제제이다.

중증대뇌손상이나 대뇌 부종이 발생한 신경외과 환자는 치료방법으로 두개골 절제술과 경막성형술(duroplasty)을 시행하게 되며 수막중에서도 경막을 절제하고 대체 조직으로 골막(periostrum), 대퇴근막(fascia lata)을 쓰거나 인공경막(artificial dura mater)을 이용하여 봉합하는 수술을 시행한다.^{1,2)} 경막결손이 큰 경우에는 인공경막을 사용하는데 과거 인간의 사체에서 채취한 경막을 이용하여 수술을 시행하였으나 크로이츠펠트-야코프병이 발병되는 감염성 문제로 사용하지않고³⁾ 현재는 제품화된 인공경막을 이용하여 수술을 진행하고 있다.^{1,2,4-6)} 인공제품은 인체에 사용되는

경우 이물반응 인하여 다양한 형태의 혈액학적 변화 또는 면역학적인 변화가 환자에게 나타날 수 있다는 보고들이 있다.^{2,7-9)}

저자는 4세 남자 환자에서 인공경막을 이용한 두개골성형술을 시행한 직후 급성중증혈소판감소증이 발병하는 이상반응을 나타내는 경험을 하였다. 수술 후 1일부터 4일까지 혈소판성분수혈을 3차례 진행하면서 호전과 악화를 반복하다가 4일 이후는 다른 추가적인 치료를 시행하지 않았으나 6일 이후 혈소판수치가 정상으로 회복이 되었던 인공경막의 이물이상반응(foreign body reaction)에 의한 중증혈소판감소증을 의심 사례를 경험하였다. 이에 대한 치료 경험과 자세한 경과에 대하여 아직 까지 국내 및 국외에서 자세한 경과에 대한 보고 된 바가 없어서 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Fig. 1. Preoperative and intraoperative findings. (A) Three direction Computed tomography (3D CT) showed multiple compressed skull fracture on the right temporo-parieto-occipital lesion. (B, C) CT scan findings were a cerebral contusion with hemorrhage in the right temporoparietal lobe. (D) Intraoperative findings were cerebral swelling with duroplasty after use of artificial dura mater (bovine pericardium, arrow).

증 례

4세 남자로 응급실 내원 당일 저녁 9시경 자신의 집 3층 난간에서 낙상하여 발생한 중증두부외상으로 내원하였다. 검사 소견상 우측 귀에서 출혈이 지속적으로 대량 발생하고 있었으며 의식상태는 반혼수 상태이며 시행한 활력 증후는 혈압은 102/47 mmHg, 심박수는 분당 78회, 호흡수 분당 24회, 체온 35.5°C였으며 신장은 105 cm 체중은 17 kg이었다. 처음 혈액 검사 상 혈액형은 AB RhD 양성, 비예기항체 선별검사 음성으로 확인되었으며 수술전 일반혈액 검사 결과 혈색소(hemoglobin; Hb) 12.5 g/dL (참고범위 13~17 g/dL), 백혈구(white blood cell; WBC) 16,000/ μ L (4,000~10,000/ μ L), 혈소판(platelet; PLT) 324,000/ μ L (150,000~450,000/ μ L)으로 확인되었으며 혈액응고 검사 소견상 Prothrombin time (PT) 15.9초(9.9~13.5초), PT INR 1.37 (0.88~1.20), activated partial thromboplastin time (aPTT) 43초(20~36초)로 확인되었으며 D-dimer 221.76 μ g/mL ($\leq$ 0.5 μ g/mL), fibrin degradation products (FDP) 603.5 μ g/mL ($\leq$ 5 μ g/mL)를 보였다.

영상검사 결과 두개골골절 및 대뇌좌상, 외상성경막하혈종으로 확인 되었다(Fig. 1A~C). 과거력상 이물반응이나 알리지 반응 및 수술을 받은 병력은 없었고 수혈 병력도 없었다. 급성출혈로 인한 대량수혈이 예상 되는 경우로 혈소판제제를 제외한 PRBC와 FFP를 준비하고 응급 두개골 절제술 및 경막성형술을 시행하였다(Fig. 1D). 처음 수술 시 사용된 경막은 흡수되지 않는 소심낭막(bovine pericardium: Aesculap, Tuttlingen, Germany)을 사용하였다. 1차 수술에서 사용된 수혈은 PRBC 4단위, FFP 1단위, PC 3단위를 시행하였다.

수술 후 20일경 시행한 뇌전산화단층촬영 소견상 두개골 골절부위의 찢어진 경막손상으로 뇌척수액의 배액(leak)이 일어나고 있어서 2차 수술로 두개골성형술을 시행할 때 경막성형도 다시 시행하여야 하는 상태로 확인되었다(Fig. 2A). 환자의 의식상태 호전 및 안정이 되어 1차 수술 후 5주 경과하여 2차 수술로 두개골 성형술 및 경막성형술을 계획하고 수술을 진행하였다. 2차 수술 전 환자는 특별한 감염성 질환은 없었으며 간질을 예방하고자 항경련제로 Levetiracetam (LEV) (Kepra: UCB, Brussel, Belgium) 시럽을 사용하였

Fig. 2. (A) Postoperative 5 weeks. Preoperative (second operation) CT scan findings revealed the patient had a cerebrospinal fluid leak in the epidural space in the area of the skull defect (arrow). (B) Schematic image of second operation showing the dura area covered by Redura.

다. 수술 하루 전 진단혈액 검사 결과 Hb 13.3 g/dL, WBC 8,200/ μ L, PLT 314,000/ μ L, 혈액응고 검사 소견상 PT 10.7초, PT INR 0.95, aPTT 26초로 정상소견이었다. 수술은 냉동 보관되었던 자가골을 이용한 두개골 성형술을 시행하였다. 수술 중 확인된 이전 경막성형술 부위는 뇌척수액 배액이 멈춘 상태였으며 2차 수술 후 동반될 수 있는 추가적인 배액을 막고 경막을 보강 하고자 흡수성 인공경막인 리두라(Redura: Medprin Biotech GmbH, Frankfurt, Germany) 제품을 이용하여 이전 경막 성형술을 시행한 부위에 리두라를 덮어주고 수술을 마무리 하였다(Fig. 2B). 수술 중에는 PRBC 1단위, FFP 1단위의 수혈을 시행하였다. 수술 중 시야에서 지혈 작업을 시행하였을 때 지혈이 잘 되지 않는 소견이나 출혈이 많은 상태는 아니었으며 두피 봉합 시에도 절개부위의 출혈(oozing)이 심하지 않아 수술은 성공적으로 마무리하고 환자는 마취에서 완전히 회복되었다. 그러나 수술 후 1시

간 경과 뒤 시행한 진단혈액 검사 결과 Hb 9.8 g/dL, WBC 14,100/ μ L, PLT 4,000/ μ L로 급성중증 혈소판감소증이 나타났고, 말초혈액도말 소견에서도 현저한 혈소판감소증이 확인되었다. 일반적인 두개골 성형술을 시행한 환자들의 혈소판 수치 결과나 환자의 1차 응급수술 직 후의 혈소판 수치와 비교하여 지나치게 감소된 혈소판 수치로 인한 재출혈을 우려하여 응급으로 PC 수혈을 결정하였다. 혈액검사를 2시간뒤 다시 진행하였는데 PLT 3,000/ μ L로 확인되었다. 이후 PC 준비에 3시간이 소요 되었으며 준비된 PC 10 단위를 7 시간 동안 수혈을 시행하였으며 수혈 시작 후 3 시간째 시행한 진단혈액 검사 소견상 PLT 221,000/ μ L로 회복을 보였다. 그러나 20시간이 경과한 뒤인 수술 후 1일째 오후 검사 소견상 PLT 23,000/ μ L로 회복된 혈소판 수치가 유지 되지 않고 중증혈소판감소증이 지속되어 AP 1단위 수혈을 시행하였다. 수술 후 2일째 아침 검사 결

Table 1. Changes in laboratory findings of complete blood cell count, coagulation panels during and after second operation

	Hb (g/dL)	WBC (/ μ L)	PLT (/ μ L)	PT (s)	aPTT (s)	D-dimer (μ g/mL)	FDP (μ g/mL)
Preop	13.3	8,200	314,000	10.7	26		
Postop 1 hr (4 pm)	9.8	14,100	4,000	13.6	29		
Postop 3 hrs (6 pm)	10.2	16,200	3,000				
Postop 6 hrs (9 pm)*	8	8,900	221,000			2.24	9.6
POD 1 (4 pm)	12.3	10,800	23,000	13.6	28	1.28	8.2
POD 2 (8 am) [†]	11.4	7,000	206,000	13	24	0.63	6.6
POD 2 (4 pm)	11.6	11,100	46,000				
POD 3 (11 am)	12.6	15,600	13,000	12.2	27	0.48	6.4
POD 4 (1 pm) [†]	10.9	12,300	191,000				
POD 5 (11 am)	11.8	12,900	70,000				
POD 6 (11 am)	11.9	16,100	142,000	10.9		2.1	9.1
POD 8 (6 pm)	12.1	18,000	429,000	10.6		0.91	9.8
POD 12 (3 pm)	10.4	15,000	465,000	10.8	28	1.12	9.3

*During transfusion of platelet concentration 10 units; [†]After transfusion of apheresis platelet 1 unit.

Abbreviations: preop, preoperation; postop, immediately postoperation; hr, hour; POD, postoperative day; pm, after midday; am, before noon; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell; PLT, platelet.

과 PLT 206,000/ μ L로 추가 수혈을 시행하지 않았고 오후에 검사 결과 PLT 46,000/ μ L로 나왔다. 이는 수혈된 혈소판수치가 유지 되지 않고 또 감소될 수 있음을 의미하는 것으로 볼 수 있었으나 당일에는 추가 수혈을 시행하지 않았다. 수술 후 3일째 아침 검사 상 PLT 13,000/ μ L로 확인되어 AP 1단위를 한차례 더 수혈하였다. 수술 후 4일째 오전 검사 상 PLT 191,000/ μ L의 결과를 보였고 수술 후 8일째 검사 상 PLT 429,000/ μ L로 확인되어 혈소판감소증은 완전 회복한 것으로 판단하였다. 2차 수술 전 후의 자세한 혈액검사 수치와 혈소판 수혈 상황경과에 대해서 Table 1에 요약 언급하였다.

환자의 임상 경과 중 의식 상태 변화 등의 문제는 발생하지 않았으며 뇌전산화단층촬영검사 소견상에서도 출혈 증가는 나타나지 않았다. 중증의 혈소판감소가 일어나는 시기에는 약간 멍(bruise)과 점상출혈(petechia)이 피부에서 확인되었으나 회복시기 이후에는 특별한 신체이상 반응은 없었다. 입원 후 환자에게 수혈된 총 단위를 Table 2에 기술하였다. 현재 환자는 1차 수술 이후부터 사용하던 LEV는 경련예방을 위하여 현재도 지속 복용 중이며 혈액학적 소견상 안정화되었고 추가적인 혈소판이상 소견은 없으며 합병증 없이 외

상으로 인한 뇌손상으로 인한 좌측 반신마비 등으로 재활치료 중이다.

고 찰

본 증례는 소아 두부외상 수술 환자에서 예상치 못한 중증혈소판감소증이 발생하여 재출혈로 인한 문제 발생시 환자의 수술 결과가 좋지 않을 수 있었던 경우였으나 빠르게 시행한 세 차례의 혈소판수혈만으로 회복되어 중증혈소판감소증의 원인으로 흡수성 인공경막을 의심하여 문헌고찰을 시행하였다.

손상된 조직의 복구, 장기이식을 시행하는 경우 인체 조직의 대체 물질이나 타인의 장기를 사용하면 여러 이상반응으로 환자에게 영향을 줄 수 있다. 특히 경막성형술을 시행하게 되는 경우 사용되는 경막 대체 조직은 필요한 조직 크기가 작은 경우에는 환자의 조직을 이용하며 결손부위 크기가 넓은 경우에는 제품화된 인공경막을 사용하고 있다. 경막이식편의 종류에는 비흡수성 조직으로 소 심낭막으로 만들어진 제품을 대표적으로 사용하고 있으며 최근에는 흡수성 조직으로 만들어진 봉합을 하지 않아도 되는 제품(Redura, Lyoplant Onlay [Aesculap, Tuttlingen, Germany])을 사용하고 있다.^{1,2,4,6)} 저자는 흡수성 인공경막 제품 poly-L-lactic acid (PLLA)로 구성된 리듀라를 사용하였는데 PLLA는 의료용으로 사용되는 생분해성, 생체 적합성, 생물학적으로 불활성인 합성 중합체(synthetic polymer)로 열가소성 지방족 폴리 에스테르(thermoplastic aliphatic polyester)이다. PLLA의 사용범위를 다양화하여 흡수성 인공경막으로 제품화되어 사용되고 있으며 아직까지는 심각한 부작용 없이 비교적 안전하게 사용하고 있으며 특히 혈소판감소에 대한 내용은 아직까지 보고된 바가 없다.^{6,10)}

Table 2. Total transfusion amounts during and after operation

Total transfusion amount (units)		PRBC	FFP	PC	AP
First operation	During	3	1	0	0
	After	1	0	3	0
Second operation	During	2	1	0	0
	After	0	0	10	2

Abbreviations: PRBC, packed red blood cells; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrates; AP, apheresis platelet.

신체에 사용하는 인공조직은 안전도가 입증된 제품이 상업적으로 만들어져 공급되지만 제품화된 인공조직이라도 개인적인 면역반응, 조직반응 등의 다양한 이상반응이 나타날 수 있다.^{2,7)} 특히 혈소판 감소 등의 문제가 대동맥판막을 대체하는 수술을 하거나 간이식을 하는 경우와 같이 다양하게 보고되고 있다.^{8,9,11)} 혈소판은 림프구나 형질세포와 같이 면역 반응에 관여를 하지는 않지만 방어면역기능에 기여하고 있으며 혈소판의 비특정적인 면역반응으로 아나필락시스(anaphylaxis) 형태의 혈소판감소성자반증이 나타나거나 약물, 감염, 용혈성반응, 이식이나 수혈 이후 발생하는 급성혈소판감소증 등의 여러 가지 형태로 이상반응이 보고 되었다.^{7,12)}

리듀라의 주성분인 PLLA는 산(acid product) 성분의 작용으로 체내에서 강력한 염증성 반응을 유발하여 세포손상이나 사멸이 일어날 수 있어서 인체에 적용 시 2일이 경과하면서 괴사세포(necrotizing cell)가 유발되므로 사용시 주의가 필요하다.¹³⁾ Kravtsova²⁾의 실험연구 보고에서 토끼를 이용하여 인공경막의 종류에 따라서 혈액검사항 Hb, 적혈구, WBC, PLT 수의 변화가 있을 수 있다고 보고하였는데 자가 대퇴근막, 콜라겐, 키틴-키토산막(chitin-chitosan film)의 세 가지 종류를 이용하여 경막이식 후 시간 변화에 따라서 이식 직후, 2주 후, 2달 후, 6달 후로 구분하여 혈액검사결과 수치적 변화가 있을 수 있음을 보고하였으나 특별히 혈소판감소증은 통계적으로 의미있는 감소가 없었다.

본 증례는 흡수성 인공경막을 사용한 뒤 이상반응이 나타난 경우로 수술 직후 Hb, WBC, PT, aPTT의 심각한 수치적 감소는 발생하지 않고 PLT 4,000/ μ L 이하로 급성중증혈소판감소증이 발생하는 심각한 이상반응이 나타났다. 이에 대한 치료로 매일 혈소판수치를 확인하면서 적정량

의 PC와 AP 수혈을 시행하여 수술 후 6일에는 정상으로 호전되었다. 이에 저자는 흡수성 인공경막이 원인이 되었을 것으로 유추하였고 시간이 흐르면서 PLLA 성분이 흡수되어 혈소판과의 이물반응이 감소되어 회복한 것으로 판단하였다.

헤파린을 투여하는 투석 환자에서 아나필락시스와 면역반응으로 인한 혈전 발생으로 혈소판감소증이 있는 것으로 알려져 있으나 환자에서는 동맥혈압모니터를 위하여 극소량 헤파린이 1차, 2차 수술에서 사용 되었으나 혈전발생 등의 문제가 발생하지 않았으며 헤파린이 급성혈소판감소증의 원인은 아닌것으로 볼 수 있다.¹⁴⁾ 경련예방을 위하여 복용한 LEV의 약물 부작용으로 혈소판감소증을 보고하는 경우도 있으나 환자의 경우에는 1차 수술 이후 약 5주간 투약하면서 문제가 없었고 2차 수술 후에도 중지하지 않고 지속 복용하고 있어 LEV에 의한 혈소판감소증은 아니라고 할 수 있다.¹⁵⁾ 따라서 가장 의심되는 원인은 리듀라의 아나필락시스, 면역반응에 의한 것으로 생각할 수 있다.

비록 환자는 구토, 빈맥이나 저혈압 등의 알려진 반응은 없었으므로 전신적인 아나필락시스가 발생하지는 않았으나 특징적으로 중증혈소판감소가 나타났다. 면역반응에 의한 것으로 보기에 이식된 후 너무 단시간에 발행하여 단정하기 어려웠다. 이에 리듀라 PLLA 성분이 환자에게 특이반응으로 급속히 진행한 혈소판감소가 나타났을 가능성이 높다고 생각한다. 그 이유로는 PLLA의 산 성분이 이물반응으로 혈소판감소증이 유발되고 시간이 경과(5~6일)하면서 몸에 흡수되면서 리듀라를 제거 하지 않고도 회복되는 양상을 보였기 때문이다.¹³⁾ 리듀라를 사용한 논문을 확인하였으나 급성중증혈소판감소에 대한 보고는 아직 없었다.^{4,6)}

저자는 수술 준비 과정에서 성분 수혈의 적정

비율로 PRBC, FFP, PC의 출고 비율을 1:1:1로 가 급적 준비하고 있으나 출혈량이 많지 않을 것으로 예상되는 경우에는 미리 PC를 준비하지 못하여 임상적인 문제가 발생할 수 있다. 본 증례는 심각한 급성중증혈소판감소증이 예측 불가능한 상태에서 발생하여 사전 수혈 준비를 할 수 없었던 경우로 혈액 공급이 되지 않을 수 있었던 경우였다. 결론적으로, 확인된 바와 같이 인공물질을 삽입하는 수술에서 드물기는 하나 사전에 예측할 수 없는 이상반응으로 급성중증혈소판감소증이 발생할 수 있으므로 이에 대해서 경각심을 가지고 혈액준비에 차질이 없도록 혈액은행과 긴밀하게 협력하여야겠다. 본 증례는 리듀라가 혈소판 감소증을 유발할 수 있다는 확실한 과학적 근거를 파악하지 못한 한계점이 있다. 이에 저자는 이 경험을 바탕으로 Kravtsova²⁾의 실험연구 보고를 참고하여 리듀라와 같은 흡수성 인공경막 제품을 사용한 후 동반될 수 있는 혈액 수치 변화에 대한 적극적인 연구를 위하여 동물실험 연구를 계획하여 시행하고 추후 확인되는 결과를 보고할 계획이다.

요 약

4세 남아가 두부 외상이 발생하여 개방성 두개골 골절과 급성 경막하혈종을 동반한 중증대뇌부종으로 병원에 내원하여 응급수술로 두개골절제술 및 경막성형술을 시행하였다. 5주간의 치료 이후 2차 수술로 두개골 성형술 및 인공경막(Redura)을 이용하여 경막성형술을 시행하였으나 수술 직후 급성중증혈소판감소증이 일시적으로 발생하였다. 환자는 수술 시행 6일 이후 혈소판 감소증에서 완전히 회복하였다. 저자는 두개골 성형술 및 인공경막을 이용하여 경막성형술을 시행한 환자에서 이상반응으로 급성중증혈소판감

소증을 경험하였던 환자를 보고하는 바이다. 본 증례의 경험으로 흡수성 인공경막을 사용하는 수술에서 중증혈소판감소증이 발생할 수 있으므로 수술 전에 혈액은행과 긴밀한 협력이 필요할 것으로 여겨진다.

References

1. Parizek J, Měricka P, Husek Z, Suba P, Spacek J, Němecek S, et al. Detailed evaluation of 2959 allogeneic and xenogeneic dense connective tissue grafts (fascia lata, pericardium, and dura mater) used in the course of 20 years for duraplasty in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:827-38
2. Kravtsova AV. Effect of different materials used for duraplasty on changes of the peripheral blood values. *Ger Sci Her* 2016;4:62-6
3. Boutoleau C, Guillon B, Martinez F, Vercelletto M, Faure A, Fève JR. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease subsequent to dural graft: persisting risk after 1987. *Eur J Neurol* 2003;10:521-3
4. Neulen A, Gutenberg A, Takács I, Weber G, Wegmann J, Schulz-Schaeffer W, et al. Evaluation of efficacy and biocompatibility of a novel semisynthetic collagen matrix as a dural onlay graft in a large animal model. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:2241-50
5. Deng K, Ye X, Yang Y, Liu M, Ayyad A, Zhao Y, et al. Evaluation of efficacy and biocompatibility of a new absorbable synthetic substitute as a dural onlay graft in a large animal model. *Neurol Res* 2016;38:799-808
6. Zenga F, Tardivo V, Pacca P, Garzaro M, Garbossa D, Ducati A. Nanofibrous synthetic dural patch for skull base defects: preliminary experience for reconstruction after extended endonasal approaches. *J Neurol Surg Rep* 2016;77:e50-5

7. Mueller-Eckhardt C. Immune reactions of platelets and their clinical significance. *Klin Wochenschr* 1975;53:889-97
8. Stanger O, Grabherr M, Gahl B, Longnus S, Meinitzer A, Fiedler M, et al. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with stented, stentless and sutureless bioprostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016. doi: 10.1093/ejcts/ezw295 [In press]
9. Pozzoli A, De Maat GE, Hillege HL, Boogaard JJ, Natour E, Mariani MA. Severe thrombocytopenia and its clinical impact after implant of the stentless Freedom Solo bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1581-6
10. Simamora P, Chern W. Poly-L-lactic acid: an overview. *J Drugs Dermatol* 2006;5:436-40
11. McCaughan GW, Herkes R, Powers B, Rickard K, Gallagher ND, Thompson JF, et al. Thrombocytopenia post liver transplantation. Correlations with pre-operative platelet count, blood transfusion requirements, allograft function and outcome. *J Hepatol* 1992;16:16-22
12. Ko C, Kwon KC, Park JW, Koo SH, Shin SY. A case of rifampin induced hemolytic anemia combined with thrombocytopenia and acute renal failure. *Korean J Blood Transfus* 2007;18: 56-60
13. Wang X. Overview on biocompatibilities of implantable biomaterials. InTech open. <http://dx.doi.org/10.5772/53461> [Online] (last visited on 12 November 2016).
14. Singla A, Amini MR, Alpert MA, Gornik HL. Fatal anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Vasc Med* 2013;18:136-8
15. Tichy E, Lam S, Militano U, Bessmertny O. A case of severe thrombocytopenia and antiepileptic hypersensitivity syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2003;8:29-33