

Perinatal Risk Factors of Thrombocytopenia among Newborns Admitted to Neonatal Care Unit

Dr. Oday Jouni*

(Received 10 / 9 / 2020. Accepted 28 / 10 / 2020)

□ ABSTRACT □

Thrombocytopenia (platelet count $<150,000 \text{ mm}^3$) is one of the most common blood disorders in neonatal period. Sepsis, perinatal hypoxia, respiratory disorders, various congenital malformations, and intrauterine growth retardation are important risk factors for incidence of neonatal thrombocytopenia. Determining the risk factors responsible for thrombocytopenia is important to avoid complications that may be life-threatening. This study aimed to shed light on the neonatal risk factors responsible for neonatal thrombocytopenia, and to study the severity of thrombocytopenia according to the risk factor. A prospective observational study, conducted during the period from March 2018 until September 2019. All neonates who were subjected to intensive care or standard care units in the Neonatal Care Unit at Tishreen University Hospital were studied and scored a blood platelet count less than $150,000 / \text{mm}^3$ at least once.

Perinatal risk factors were reported associated with all cases of thrombocytopenia. The study sample was divided into three groups, according to the severity of the thrombocytopenia. The number of admissions into the neonatal care unit during the study period was 781 newborns, (643 full-term, 138 preterm infants). Thrombocytopenia was recorded in 104 neonates (13.31%). 38.46% of it was severe. Sepsis was the most important risk factor (62.5%), as it was associated with severe thrombocytopenia, followed by perinatal asphyxia and congenital anomalies (14.42% and 15.38%, respectively), with moderate severity of thrombocytopenia. From the above, we concluded that thrombocytopenia may be considered as a diagnostic indicator in sick newborns, especially in sepsis.

Keywords: Thrombocytopenia, Newborn infant.

* Associate Professor - Pediatrics Department - Faculty of Medicine – Tishreen University, Lattakia, Syria.

عوامل الخطورة حول الولادية لنقص الصفائح الدموية عند حديثي الولادة المقبولين في وحدة العناية الوليدية

د. عدي جوني*

(تاريخ الإيداع 10 / 9 / 2020. قُبِلَ للنشر في 28 / 10 / 2020)

□ ملخص □

يعتبر نقص الصفائح الدموية (تعداد الصفائح >150,000/ملم³) من أكثر الاضطرابات الدموية حدوثًا عند حديثي الولادة. يعد الانتان ونقص الأكسجة حول الولادة والاضطرابات التنفسية والعديد من التشوهات الخلقية وفشل النمو داخل الرحم عوامل خطورة مهمة لحدوث نقص الصفائح الدموية في مرحلة الوليد. تحديد عوامل الخطورة المسؤولة عن نقص الصفائح الدموية مهم لتجنب حدوث الاختلاطات التي قد تكون مهددة للحياة. هدفت هذه الدراسة إلى إلقاء الضوء على عوامل الخطورة حول الولادية المسؤولة عن نقص الصفائح الدموية عند حديثي الولادة وإلى دراسة شدة النقص تبعًا لعامل الخطورة. الدراسة مستقبلية رصدية، خلال الفترة من آذار 2018 حتى أيلول 2019. تمت دراسة جميع الولدان الذين خضعوا لظروف العناية المشددة أو العناية العادية في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي وسجلوا تعداد صفائح دموية أقل من 150,000/ملم³ لمرة واحدة على الأقل. سجلت عوامل الخطورة حول الولادية المرافقة لجميع حالات نقص الصفائح الدموية. قسم ولدان عينة الدراسة إلى ثلاث مجموعات وذلك حسب شدة نقص الصفائح. بلغ عدد القبولات في وحدة العناية الوليدية خلال فترة الدراسة 781 وليدًا، منهم 643 من تمام الحمل و138 خديجا. سجل نقص الصفائح الدموية عند 104 ولدان (13,31%). 38,46% منها كان نقصا شديدا. كان انتان الدم هو عامل الخطورة الأهم (62,5%)، حيث ترافق مع نقص شديد في تعداد الصفائح الدموية، تلاه كل من نقص الأكسجة حول الولادة والتشوهات الخلقية (14,42% و 15,38% على التوالي) مع نقص متوسط الشدة في تعداد الصفائح. مما سبق نستنتج ان نقص الصفائح الدموية يمكن ان يعتبر مشعرا تشخيصيا هاما عند حديثي الولادة المرضى وفي حالة انتان الدم بشكل خاص.

كلمات مفتاحية: نقص الصفائح الدموية، حديث الولادة.

* أستاذ مساعد - قسم الأطفال - كلية الطب - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

يعتبر نقص الصفيحات الدموية (تعداد الصفيحات $>150,000/3$ ملم) الاضطراب الدموي الأكثر شيوعاً عند حديثي الولادة المرضى. الانتشار الكلي لنقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة يتراوح من 1-5%، وهو أكثر حدوثاً عند الولدان الخاضعين لظروف العناية المشددة (22-35%) (1)، إذ أنه أكثر ما يصادف عند فائقي نقص وزن الولادة والخدج المرضى، في المقابل 2% فقط من الولدان الطبيعيين يسجلون نقص صفيحات عند الولادة و 0,3% منهم يسجلون نقص صفيحات شديد (تعداد الصفيحات $>50000/3$ ملم) (2).

العديد من الحالات المرضية يمكن ان تسبب نقص صفيحات دموية في مرحلة الوليد منها انتان الدم، نقص الأوكسجة حول الولادة، الخداجة، فشل النمو داخل الرحم، تناذر الشدة التنفسية، تناذر استنشاق العقي، نقص وزن الولادة (3) التخثر المنتشر داخل الاوعية الدموية (DIC). تختلف الآلية المرضية لنقص الصفيحات الدموية تبعاً للمرض الأساسي فيما اذا كانت زيادة استهلاك او نقص في الإنتاج أو كليهما معاً، في العديد من الحالات تكون الآلية متواسطة بالمناعة (4).

نظراً لكثرة الحالات المسجلة من نقص الصفيحات الدموية في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي قررنا العمل على تحديد عوامل الخطورة حول الولادية المسببة لحدوثها وتحديد شدة نقص الصفيحات تبعاً لعوامل الخطورة المسببة.

أهمية البحث وأهدافه:

- 1-دراسة عوامل الخطورة حول الولادية لحدوث نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة.
- 2-دراسة شدة نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة تبعاً لعامل الخطورة المسبب.

طرائق البحث ومواده:

دراسة مستقبلية-رصدية على 104 حديثي ولادة بحالة نقص صفيحات دموية، كانوا قد خضعوا لظروف العناية المشددة والعناية العادية في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي، خلال الفترة من آذار 2018-حتى أيلول 2019. تم ادخال جميع الولدان ذوي تعداد الصفيحات الدموية أقل من $150,000/3$ ملم لمرة واحدة على الأقل. سجلنا المعلومات التالية في الاستمارة الخاصة بكل من حديثي الولادة المسجل لديهم حالة نقص صفيحات دموية: عمر الحمل، جنس المولود، وزن الولادة، العمر عند القبول، سبب نقص الصفيحات (التشخيص). جميع ولدان عينة الدراسة خضعوا للاستقصاءات التالية: تعداد الدم الكامل، تعداد الصفيحات الدموية، CRP، زرع دم عند توفر المعطيات السريرية والمخبرية لإنتان الدم. PT, PTT عند الشك بتطور التخثر المنتشر داخل الاوعية الدموية. قسمنا ولدان عينة الدراسة حسب تعداد الصفيحات الدموية إلى ثلاث مجموعات:

- مجموعة نقص صفيحات معتدل ($100000 > 149000/3$ ملم)
- مجموعة نقص صفيحات متوسط ($50000 > 99000/3$ ملم)
- مجموعة نقص صفيحات شديد ($>50000/3$ ملم)

الدراسة الإحصائية:

تم إنجاز التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج IBM SPSS statistics (version 20). تضمن الإحصاء الوصفي متوسطات وانحرافات معيارية للمتغيرات الكمية وتكرارات ونسب مئوية للمتغيرات الكيفية. تم استخدام الاختبارات التالية: اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين. اختبار One Way Anova لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين. اعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

النتائج والمناقشة:**1- معدل الحدوث:**

بلغ عدد القبولات في وحدة العناية الوليدية خلال فترة الدراسة 781 وليداً، منهم 643 من تمام الحمل و138 خديجا. تم تسجيل 104 حالات نقص صفيحات دموية (13,31%) (جدول 1). مع أرجحية الذكور 70 (67,3%) على الإناث 44 (32,69%) [1:1,6].

جدول (1): عدد القبولات في وحدة العناية الوليدية خلال فترة الدراسة وعدد ونسبة حالات نقص الصفيحات الدموية ضمنها

عدد حالات نقص الصفيحات الدموية (%)	عدد القبولات	
44 (6,84%)	643	الولدان من تمام الحمل
60 (43,47%)	138	الخديج

يوضح الجدول (1) النسبة المرتفعة لنقص تعداد الصفيحات الدموية عند الخديج بالمقارنة مع نسبة الحدوث عند الولدان من تمام الحمل، حيث سجلت عند 43,47% من الخديج المقبولين خلال فترة الدراسة وعند 6,84% من الولدان المقبولين من تمام الحمل.

2- علاقة متوسط نقص تعداد الصفيحات الدموية المسجلة مع كل من وزن الولادة وعمر الحمل (جدول 2، 3)

جدول (2) علاقة متوسط نقص تعداد الصفيحات الدموية المسجلة حسب وزن الولادة

p-value	Mean ± SD	وزن الولادة (عدد الحالات)
0,4	36,100±65,400	> 2500 غ (53)
	40,900±70,200	< 2500 غ (51)

يوضح الجدول (2) أن متوسط تعداد الصفيحات الدموية كان أقل في مجموعة الولدان بوزن > 2500 غ ولكن لم يكن لهذا الفرق دلالة إحصائية هامة ($P=0,4$).

علاقة متوسط نقص تعداد الصفيحات الدموية حسب عمر الحمل (جدول 3)

جدول (3) علاقة متوسط نقص تعداد الصفيحات الدموية حسب عمر الحمل

p-value	Mean ± SD	العمر الحولي
0.8	70.2500±37.900	تمام الحمل
	72.1200±43.100	خداجة

يوضح الجدول رقم (3) عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة لمتوسط نقص تعداد الصفائح الدموية فيما يتعلق بالعمر الحملي (p=0,8).

3- تصنيف درجة نقص الصفائح الدموية ومعدل الحدوث الخاص بكل منها:

تم تصنيف شدة نقص الصفائح الدموية إلى ثلاث درجات. (جدول 4)

جدول (4): تصنيف درجة نقص الصفائح الدموية ونسبة الحدوث الخاصة بكل منها

متوسط تعداد الصفائح الدموية/ ملم ³	عدد الولدان (%)	درجة نقص الصفائح الدموية
125000	29 (27,88%)	نقص معتدل
78000	35 (33,65%)	نقص متوسط
27000	40 (38,46%)	نقص شديد

يتضح من الجدول (4) أن نقص تعداد الصفائح الدموية الشديد احتل المرتبة الأولى (38,46%)، تلاه النقص متوسط الشدة (33,65%) ومن ثم النقص المعتدل (27,88%).

4- عوامل الخطورة حول الولادية لنقص الصفائح الدموية ومتواسطات تعداد الصفائح تبعا لكل عامل خطورة (جدول 5,6):

جدول (5): عوامل الخطورة الوليدية لنقص الصفائح الدموية

العدد (%)	الإمراضية
65 (62,5)	انتان الدم
16 (15,38)	تشوهات خلقية
15 (14,42)	نقص أكسجة حول الولادة
12 (11,53)	فشل نمو داخل الرحم
11 (10,57)	تخثر منتشر داخل الاوعية
4 (3,84)	نقص صفائح مناعي
5 (4,8)	غير محدد

يتضح من الجدول (5) ان انتان الدم كان عامل الخطورة الأكثر شيوعا في حدوث نقص الصفائح الدموية عند مرضى عينة الدراسة، حيث شكل نسبة 62,5% من الأسباب، تلاه كل من نقص الأكسجة حول الولادة والتشوهات الخلقية (14,42%، 15,38% على التوالي).

جدول (6): علاقة عوامل الخطورة مع متوسطات تعدادات الصفيحات الدموية

عامل الخطورة	عدد حالات نقص الصفيحات	Mean \pm SD	p-value
انتان	65	41,300 \pm 65,600	0,04
تشوهات خلقية	16	41,300 \pm 80,600	0,4
نقص أكسجة حول الولادة	15	26,800 \pm 78,400	0,5
تخثر منتشر داخل الاوعية	11	20,900 \pm 5400	0,03
فشل نمو داخل الرحم	12	35,200 \pm 70,100	0,9
نقص صفيحات مناعي	4	6,300 \pm 11,500	0,003

نلاحظ من خلال الجدول (6) وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة ($p\text{-value}=0.04$) لمتوسط نقص تعداد الصفيحات الدموية فيما يتعلق بوجود انتان دم، حيث أن نقص تعداد الصفيحات كان أشد عند ولدان مجموعة انتان الدم، وفي كل من حالتي نقص تعداد الصفيحات المناعي والتخثر المنتشر داخل الاوعية ($p=0.03$, $p=0.003$) على التوالي) حيث أن متوسط نقص تعداد الصفيحات كان منخفضاً بشكل ملحوظ في كلتا الحالتين. توزع درجات نقص الصفيحات الدموية حسب عامل الخطورة:

جدول (7): توزع درجات نقص الصفيحات الدموية حسب عامل الخطورة

عامل الخطورة	العدد (%)	العدد (%)	العدد (%)
انتان الدم	30 (46,15)	23 (35,38)	12 (18,46)
نقص أكسجة حول الولادة	3 (20)	9 (60)	3 (20)
تشوهات خلقية	4 (25)	7 (43,75)	5 (31,25)
فشل نمو داخل الرحم	4 (33,33)	5 (41,66)	3 (25,00)
تخثر منتشر داخل الاوعية	6 (54,54)	5 (45,45)	-
نقص صفيحات مناعي	4 (100)	-	-

نلاحظ من الجدول (7) ان انتان الدم والتخثر المنتشر داخل الاوعية كانا من اكثر أسباب النقص الشديد للصفيحات الدموية عند ولدان عينة الدراسة، بينما كانت التشوهات الخلقية ونقص الأكسجة حول الولادة وفشل النمو داخل الرحم عوامل خطورة لنقص الصفيحات متوسط الشدة.

المناقشة:

يعتبر نقص الصفيحات احد اشيع الاضطرابات الدموية عند حديثي الولادة الخاضعين لظروف العناية المشددة. إن لم تحدد وتشخص فإنها قد تؤدي إلى اختلاطات مهددة للحياة. أجرينا دراسة مستقبلية رصدية على 104 حديثي ولادة بنقص صفيحات دموية كانوا قيد الاستشفاء في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي. سلطت هذه الدراسة

الضوء على عوامل الخطورة حول الولادية المتهمة بحدوث نقص الصفائح الدموية وكذلك على درجات نقص الصفائح حسب عامل الخطورة المسبب.

بلغ عدد القبولات في وحدة العناية الوليدية خلال فترة الدراسة 781 وليداً، تم تسجيل 104 حالات نقص صفائح دموية (13,31%) من مجمل القبولات خلال الفترة المذكورة، قسمنا أطفال عينة الدراسة إلى ثلاث مجموعات وذلك حسب تعداد الصفائح. وجدنا ان نقص الصفائح الشديد والمتوسط شكلاً 72,11% من مجمل حالات نقص الصفائح، هذه النسبة قريبة من نتيجة دراسة Tirupathi K et al (5)، حيث شكل نقص الصفائح الشديد والمتوسط نسبة 81% من مجمل عينة الدراسة. في دراستنا شكل نقص الصفائح الشديد النسبة الأكبر (38,65%) من حالات نقص الصفائح، وهذا يتوافق مع دراسة Banifacio et al (6) التي سجلت حالات نقص الصفائح الشديد عند معظم عينة الدراسة. بينما في دراسات Kalalessi et al و Gamdi et al (8,7) كانت الدرجة المتوسطة لنقص الصفائح هي الأشيع. النسبة العالية من نقص الصفائح الشديد في دراستنا كانت بسبب زيادة معدل قبول حالات الانتان في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي.

في دراستنا شكل الذكور بالمقارنة مع الإناث الجزء الأكبر من عينة الدراسة (ذكور:إناث معدل 1:1,6)، وكذلك فقد شكل الذكور في كل من دراسة Tirupathi K et al ودراسة Basil et al أرجحية على الإناث (1:1,37، 1:1,27) على التوالي (9,5). أرجحية الذكور على الإناث في حديثة نقص الصفائح الدموية في مرحلة الوليد قد تكون بسبب زيادة تواتر حدوث انتان الدم بين الولدان الذكور، هذا قد يكون ناجماً عن العامل المنظم لتصنيع غاماغلوبولين الذي يتوضع على الصبغي الجنسي X (12)، وهذا ما أكدته أيضاً دراسة Chandra et al (10)

في دراستنا، من ال 104 ولدان بحديثة نقص الصفائح الدموية كان هناك 53 وليداً (50,96%) بوزن ولادة أقل من 2500 غ و 51 وليداً (49,03%) بوزن ولادة أعلى من 2500 غ. الولدان ذوو الوزن المنخفض سجلوا قيم صفائح دموية أدنى من الولدان بوزن ولادة أعلى من 2500 غ. نتائج دراستنا تتقارب مع نتائج دراسة Khalessi et al (7) التي بينت أن 59,1% من حالات نقص الصفائح الدموية كانت قد سجلت عند ناقصي وزن الولادة. أرجحية نقص الصفائح الدموية عند ناقصي وزن الولادة قد تكون ناجمة عن عدم كفاية قدرتهم على الحد من استهلاك الصفائح (11). كما ان عبور IgG الوالدي عبر المشيمة باتجاه الدوران الجنيني يحسن النضج، ولكن هذا العبور لا يتم بالشكل الأمثل عند ناقصي وزن الولادة وبالتالي زيادة الاستعداد لحدوث الانتان (12).

في هذه الدراسة، سجلت حديثة نقص الصفائح عند 60 خديجا (43,47%) مع متوسط تعداد صفائح (43,1± 72,12)، وعند 44 وليداً من تمام الحمل (6,84%) مع متوسط تعداد صفائح (37,9±70,25). لم تكن الفروق بين تعداد الصفائح بين الخدج والولدان من تمام الحمل ذات دلالة إحصائية، قد يكون السبب هو عدم تجانس عينة الدراسة من ناحية زيادة أعداد المقبولين من الولدان من تمام الحمل في فترة الدراسة بالمقارنة مع قبولات الخدج. بينما بينت دراسة Tirupathi K et al (5) أن نقص الصفائح الشديد كان قد سجل بشكل خاص عند الخدج بالمقارنة مع الولدان من تمام الحمل مع فارق ذي دلالة إحصائية هامة.

كان انتان الدم السبب الأشيع من بين عوامل الخطورة المتعددة لنقص الصفائح الدموية عند مرضى دراستنا، حيث سجل عند 65 حديث ولادة (62,5%)، وترافق مع نقص صفائح شديد، بينما سجلت حالات انتان الدم عند 48,5% من مجمل حالات نقص الصفائح في دراسة Tirupathi K et al وعند 22,2% في دراسة Nandyal e al وعند

42% في دراسة Gupta et al (13). انتان الدم يسبب نقص صفيحات بسبب تثبيط الإنتاج النقوي وزيادة الاستهلاك وبالتالي حدوث النقص الشديد.

سجلت حالات نقص الأكسجة حول الولادة عند 15 حديث ولادة (14,42%)، حيث أدت إلى نقص صفيحات دموية متوسط الشدة (26,800±78,400)، وهي قريبة من نتائج Tirupathi K et al حيث سجلت حالات نقص الأكسجة عند 20% من عينة دراسته (5). بينما بينت دراسة Nandyal et al ان نقص الأكسجة حول الولادة ترافق مع نقص صفيحات دموية شديد (3). يفسر نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة بنقص الأكسجة حول الولادة بخلل إنتاج طليعة الصفيحات على مستوى نقي العظم في سياق الآلية المرضية لحدوث نقص الأكسجة.

أما عوامل الخطورة الأخرى لنقص الصفيحات الدموية فقد شملت التشوهات الخلقية وفشل النمو داخل الرحم، ماميز هذه المجموعة هو نقص الصفيحات متوسط الشدة (41,300±80,600) للتشوهات الخلقية، 35,200±70,100 لفشل النمو داخل الرحم)، لا يفسر نقص الصفيحات في كل من هاتين الحالتين بآلية مرضية محددة، خاصة وان التشوهات الخلقية كانت في جزء منها تناذرات صبغية وفي الجزء الآخر تشوهات خلقية عديدة، وكذلك هو الحال بالنسبة لنقص الصفيحات في حالات فشل النمو داخل الرحم، حيث ان الأسباب كثيرة وكل سبب قد يكون عامل خطورة لنقص الصفيحات الدموية.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- كان انتان الدم هو عامل الخطورة الأساسي والاشيع لحدوث نقص الصفيحات الدموية الشديد عند ولدان عينة الدراسة.
- كان كل من نقص الأكسجة حول الولادة وفشل النمو داخل الرحم والتشوهات الخلقية عوامل خطورة لحدوث نقص صفيحات متوسط الشدة عند ولدان عينة الدراسة.
- كان نقص الصفيحات المناعي سببا لنقص الصفيحات الشديد عند ولدان عينة الدراسة

التوصيات:

نوصي بإجراء دراسة أشمل وخلال فترة زمنية أطول تبحث بشكل أكثر تفصيلا امراضيات نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة، أخذة بعين الاعتبار نتائج هذه الدراسة التي تعتبر من أولى الابحاث العلمية التي درست هذه المشكلة في مشفى تشرين الجامعي.

References:

- 1- Roberts I. Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2003; 88(5):F359-64.
- 2- Roberts I. Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. Curr Opin Pediatr 2001; 13(1):16-21.
- 3- Nandyal SS, Shashikala P. Sahgal V. Study of thrombocytopenia in neonatal intensive care unit. Indian J Pathol Oncol. 2016; 3(1):55-9.
- 4- Gunnink, S.F., et al., Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. Expert Rev. Hematol, 2014; 7(3): p.387-95.
- 5- Keerthi Tirupathi, Keerti Swarnkar, Jayant Vagha Study of risk factors of thrombocytopenia. Int. J of Contemp Pediatr. 2017; Jan:4(1):191-196.

- 6- Petrova A, Bonifacio L, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(3):269-74.
- 7- Khalessi N, Khosravi N, Sanni S. The prevalence and risk factors of neonatal thrombocytopenia among newborns admitted to intensive care unit of Aliasghar children's hospital. *Iranian J Blood Caner.* 2013; 5(2):41-5.
- 8- Ghamdi AM, Umran KA, Buali WA. A practical approach to assessment of neonatal thrombocytopenia in NICU. *J Neonatal Med.* 2008; 1(3):175-80.
- 9- Hanoudi BM. Study of risk factors of neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *Mustansiriya Med J.* 2015; 14(1):64-9.
- 10- Chandra A, Rao MN, Srinivas M, Shyamala S. Rapid diagnostic test in neonatal septicemia. *Indian J Pediatr.* 1988; 55(6):947-53.
- 11- Anil KG, Kumeri S, Singhal A. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion science. *Asian J Transfusion Sci.* 2012; 6(2):41-2.
- 12- Bhakoo ON, Singh M. Perinatal risk factors in neonatal bacterial sepsis. *Indian J Pediatr.* 1988; 55(6) 941-6.
- 13- Gupta A, Mathai SS, Kanitkar M. Incidence of thrombocytopenia in neonatal intensive care unit. *Med J Armed Forces India.* 2011; 67(3):234-6.