The Mean Platelet Volume (MPV) as a predictor marker In Neonatal Sepsis

Dr. Adnan Dayoub*
Dr.Abdulmunim Ghanem**
Ruba Al-junde***

(Received 9 / 4 / 2022. Accepted 29 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Neonatal sepsis is a common disease and its prevalence varies among different countries, but it remains the principal cause of mortality and morbidity in NICU.

Objectives: this study aims to determine the sensitivity and specificity of increase mean platelet volume in the early detection of neonatal sepsis.

Methods: this study was done on 73 septic neonates. After the application of inclusion and exclusion criteria, the patients were randomly allocated to two groups: the first group (proven sepsis) the second group (probable sepsis), All patients in the study were subjected to adequate assessment of history, full clinical examination, complete blood count including MPV, C‑reactive protein, blood culture.

Results: MPV didn't show significant statistical difference between the study groups at a cut of value of 9.5 fl, but it showed a sensitivity of 87.87%, specificity of 52.5% with a positive predictive value of 60.41% and negative predictive value of 84%.

Conclusion: MPV can be used as an adjuvant marker in the early detection of neonatal sepsis.

Keywords: Sepsis, Neonate, MPV, Predictor, Marker.

*Professor-Pediatrics Department-Faculty of Medicine -Tishreen University-Lattakia-Syria.
** Doctor-Pediatrics Department-Faculty of Medicine -Tishreen University- Lattakia -Syria.
***Postgraduate Student-Pediatrics Department-Faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia-Syria

حجم الصفيحات الوسطي (MPV) كعامل تنبؤي في إنتان الوليد

د. عدنان ديوب*
د. عبدالمنعم غانم**
ربا الجندي***

(تاريخ الإيداع 9 / 4 / 2022. قُبِل للنشر في 29 / 5 / 2022)

□ ملخّص □

مُقَدِّمة: إن إنتان الوليد اضطراب مرضي شائع تتفاوت نسب انتشاره بين مختلف الدول لكنه يبقى السبب الأساسي للمراضة والوفيات في وحدات العناية المشددة الوليدية .

الهدف: تهدف الدّراسة الحاليّة لتحديد حساسية ونوعية حجم الصفيحات الوسطي في الكشف الباكر لإنتان الوليد.

الطّرائق: أُجريت الدراسة على 73 وليد ممن لديهم إنتان وذلك بعد تطبيق معايير الاستبعاد، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: المجموعةالأولى (الإنتان المثبت بالزرع) المجموعة الثانية (الإنتان غير المثبت بالزرع)، تم أخذ قصة سريرية مفصلة لظروف الحمل والولادة، فحص سريري شامل، تقييم مخبري (تعداد عام وصيغة متضمناً حجم الصفيحات الوسطي–البروتين الإرتكاسي C –زرع دم) .

النّتائج: لم تظهر الدّراسة فرق هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لحجم الصفيحات الوسطي عند قيمة 9.5 فيمتوليتر، لكن تبين وجود حساسية بنسبة 87.87% ونوعية 52.5% مع قيمة تنبؤية إيجابية 60.41% و قيمة تنبؤية سلبية 84% .

الخُلاصة: يمكن استخدام حجم الصفيحات الوسطي كعامل مساعد في الكشف الباكر لإنتان الوليد .

الكلمات المفتاحيّة: إنتان، وليد، حجم الصفيحات الوسطي، تنبؤي، عامل .

* أستاذ– قسم الأطفال– كليّة الطّب البشري– جامعة تشرين– اللاذقيّة– سورية AdnanDayoub@gmail.com
**مدرّس– قسم الأطفال– كليّة الطّب البشري– جامعة تشرين– اللاذقيّة – سورية Abd@gmail.com
***طالبة دراسات عليا– قسم الأطفال– كليّة الطّب البشري– جامعة تشرين– اللاذقيّة– سورية

مقدّمة

إنتان الوليد هو متلازمة سريرية مخبرية ناتجة عن عدوى مثبتة أو غير مثبتة بوجود تجرثم دم بالإضافة للعلامات السريرية والمخبرية للخمج خلال أول شهر بعد الولادة .[2]

إن معدل حدوث الإنتان الأولي وفقاً لبيانات (NICHD–NRN) يصل إلى 1–5/1000 من الولادات الحية ، لكنه يبقى السبب الأساسي للمراضة والوفيات في وحدات العناية المشددة الوليدية، فضلاً عن ترافقه مع عقابيل على المدى البعيد.[2]

يصنف إنتان الوليد بحسب العمر إلى مجموعتين هما:[2]

إنتان الوليد الباكر : يمثل إنتان الوليد خلال 5 أيام الأولى بعد الولادة .

إنتان الوليد المتأخر : يمثل إنتان الوليد بعمر أكبر من 5 أيام .

كما يصنف حسب الأعراض السريرية والمخبرية إلى :[4]

الإنتان المحتمل : ويشمل الولدان الذين لديهم تظاهرات سريرية للإنتان أو تعداد دم كلي غير طبيعي أو كلاهما مع زروعات سلبية.

الإنتان المثبت : يشمل الولدان الذين لديهم زروعات إيجابية في الدم أو البول أو السائل الدماغي الشوكي أو مفرزات الرغامى مع الأعراض والعلامات السريرية للإنتان.

تتميز الأعراض والعلامات السريرية الناتجة عن إنتان الوليد بكونها غير نوعية في معظمها والمتبقي منها نوعي يرتبط بالتوضع الجهازي ، قد تظهر بشكل واضح سريرياً أو قد تكون خفية ومن ثم تترقى بشكل سريع ليؤدي إلى الوفاة خلال 24 ساعة في حال لم يتم التشخيص الباكر والبدء بالعلاج الفعال مباشرةً .[9,10]

العوامل المؤهبة للإنتان عند الوليد :[6]

الإنتان الباكر: عوامل والدية : الإنتانات البولية والتناسلية، انبثاق الأغشية الباكر، الإجراءات الراضة والمداخلات الغازية خلال الحمل والولادة، أمراض جهازية متقدمة لدى الأم .

عوامل وليدية : الخداجة، نقص وزن الولادة، تعقي السائل الأمنيوسي، التشوهات الكبرى، تألم الجنين، انخفاض مشعر أبغار عند الولادة ، التداخلات الراضة .

الإنتان المتأخر : التداخلات الغازية، التغذية الوريدية، نقص وزن الولادة، التهوية الآلية .

العوامل الممرضة :[6,7]

إن تقسيم إنتان الوليد إلى إنتان باكر ومتأخر له أهمية كبيرة في اختيار الصادات المناسبة إذ أن العوامل الممرضة تختلف بين نوعي الإنتان .

أهم العوامل الممرضة في إنتان الوليد الباكر هي : المكورات العقدية الحالة للدم B ، سلبيات الغرام واهمها الـ E.coli ومن ثم الجراثيم الأخرى من لستيريا وعنقوديات وفطور .

أما في إنتان الوليد المتأخر هي : سلبيات الغرام و العنقوديات بالإضافة للمجموعات الجرثومية السابقة.

التشخيص :[3,14]

حتى الآن لاتوجد وسيلة تشخيصية مخبرية وحيدة لكشف إنتان الوليد تتمتع بحساسية ونوعية 100% لذلك تتم المشاركة بين عدة وسائل تشخيصية ومخبرية، لذلك عند الشك بالإنتان يجب البدء بالعلاج بالصادات الحيوية والذي عادة مايكون تخبرياً لعدم القدرة على تحديد العوامل الممرضة وحساسيتها للصادات بشكل باكر.[3]

زرع الدم هو المعيار الذهبي في تشخيص إنتان الوليد ويمكن من خلاله اختيار الصادات الحيوية الأمثل وتحديد مدة المعالجة بها بحسب نتائج الزرع والتحسس ، لكن زرع الدم يحتاج عادة حتى48 ساعة للحصول على النتائج .

من أهم المعايير المخبرية الأخرى المطبقة عملياً والموجهة للإنتان :

التعداد العام للكريات البيض WBC والصيغة : انخفاض أو ارتفاع الكريات البيض بحسب العمر.

العدد المطلق للعدلات ونسبة العدلات الفتية /الناضجة : أدق من الاختبار السابق في تشخيص الإنتان .

تعداد الصفيحات الدموية : انخفاض تعداد الصفيحات يعد مؤشراً للإنتان .

البروتين الإرتكاسيC (CRP) : من بروتينات الطور الحاد وترتفع قيمته خلال4-6 ساعات من بدء الإنتان وهو أدق من المشعرات السابقة في تشخيص الإنتان .

حجم الصفيحات الوسطي MPV : يمثل الحجم الوسطي للصفيحات الدموية الجائلة في الدوران وله دور هام وحيوي في دراسة حركية الصفيحات حيث ترتفع قيمته عند تخرب الصفيحات وعند حدوث الإنتان إذ يتم تحريض البطانة الوعائية من خلال الذيفان الداخلي وإطلاق مجموعة من الوسائط الإلتهابية وتفعيل عوامل التخثر مما يعزز زيادة استهلاك الصفيحات،ويعتبر اختبار سهل يمكن حسابه على الأجهزة الآلية لتحليل الدم بدون أي جهد أو تكلفة إضافية.[13,17]

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

- شيوع الإنتان بمرحلة الوليد وارتفاع معدل المراضة والوفيات و العقابيل الناتجة عنه عند التأخر في وضع التشخيص و العلاج .
- الوسائل التشخيصية المخبرية المتاحة لا تتمتع بالحساسية والنوعية الكافية كما أنها تحتاج وقت طويل نسبياً حتى تتحول الى إيجابية .
- ضرورة توافر عدد أكبر من العوامل المخبرية المساعدة في التوجه للإنتان.

هدف البحث:

دراسة كل من حساسية و نوعية زيادة حجم الصفيحات الوسطي MPV في الكشف الباكر لإنتان الوليد.

طرائق البحث ومواده:

شملت الدراسة 73 وليد ممن تم استشفاؤهم بقصة إنتان دم (مثبت بالزرع – غير مثبت بالزرع) في شعبة الخديج والوليد التابعة لمستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة بين شباط2020- شباط 2021 .

تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى : تشمل الولدان ممن لديهم إنتان مثبت بالزرع .

المجموعة الثانية :تشمل الولدان ممن لديهم إنتان غير مثبت بالزرع .

وطبقت معايير الاشتمال والاستبعاد على المجموعتين

معايير الاشتمال :الولدان بعمر أكبر تماماً من 34 أسبوع حملي .

معايير الإستبعاد : تلقي صادات حيوية مسبقاً ، متلازمة العسرة التنفسية الحادة ، النزف ضمن البطينات الدماغية ، عسر التصنع القصبي الرئوي ، التشوهات الولادية الكبرى ، نقص الصفيحات المناعي الذاتي، الإضطرابات التخثرية عند الأم ، فقر الدم .

تم أخذ قصة مرضية مفصلة لظروف الحمل و الولادة مع إجراء تقييم مخبري متضمناً تعداد الدم الكامل CBC والبروتين الارتكاسي C CRP لكل الولدان المشمولين بالدراسة في كلا المجموعتين عند الولادة وبعمر 12 ساعة وبعمر 24 ساعة مع إجراء زرع دم عند وجود معايير مخبرية موجهة للإنتان.

الدّراسة الإحصائيّة Statistical Study

نوع الدراسة: Cross sectional Study

1- إحصاء وصفي Description Statistical:

- مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية .
- التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية .

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

- اختبار Independent T student لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين .
- اختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .
- الحساسية Sensitivity والنوعية Specificity والقيمة التنبؤية الايجابية PPV والقيمة التنبؤية السلبية NPV.
- تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5% .

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(Version20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج .

النّتائج:

شملت عينة البحث 73 وليداً قُسمت عينة البحث إلى الإنتان المثبت بالزرع بنسبة 45.2% مقابل نسبة الإنتان غير المثبت بالزرع التي بلغت 54.8% تراوحت الأعمار الحملية بين34.3 إلى 39.5 أسبوع حملي وبلغ متوسط العمر الحملي 1.3±37.06 أسبوع حملي كما تراوحت أوزان الولدان بين 2150 إلى 3450غ وبلغ متوسط الأوزان 319.9 ±2887.5 غ، أما فيما يتعلق بطريقة الولادة كانت نسبة الولادات القيصرية 71.2% مقابل الولادات الطبيعية ولم يلاحظ أي فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث، كما لوحظ أن 60.3% من عينة البحث المدروسة كانت من الذكور مع Sex Ratio(M:F)=1.5:1

ولوحظ أن أكثر الأعراض والعلامات السريرية تكرارا كانت الشدة التنفسية بنسبة 60.3% تلاها نقص المقويات بنسبة 53.3% وثم ضعف الرضاعة بنسبة 52.3% أما فيما يتعلق ب توزع عوامل الخطورة في عينة البحث لوحظ أن أكثرها تكراراً كان انبثاق الأغشية الباكر بنسبة 53.7% ثم الإنتانات البولية والتناسلية عند الأم بنسبة 44.2%

وبالنسبة للعوامل الممرضة المعزولة كانت عبارة عن E.coli بنسبة9.6% تلاها عقديات بيتا 8.2% والعنقوديات المذهبة 6.8% .

جدول (1) مقارنة القيم المتوسطة لـMPV في عينة البحث بحسب حدوث الإنتان لدى الولدان المقبولين في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال فترة البحث.

الزمن	MPV في عينة البحث		P-value
	إنتان مثبت بالزرع	إنتان غير مثبت بالزرع	
عند الولادة	9.85±0.9	9.77±1.3	0.3
بعد 12 ساعة	10.21±0.8	9.91±1.2	0.9
بعد 24 ساعة	10.44±0.3	10.28±1.1	0.9
P-value	0.4	0.8	

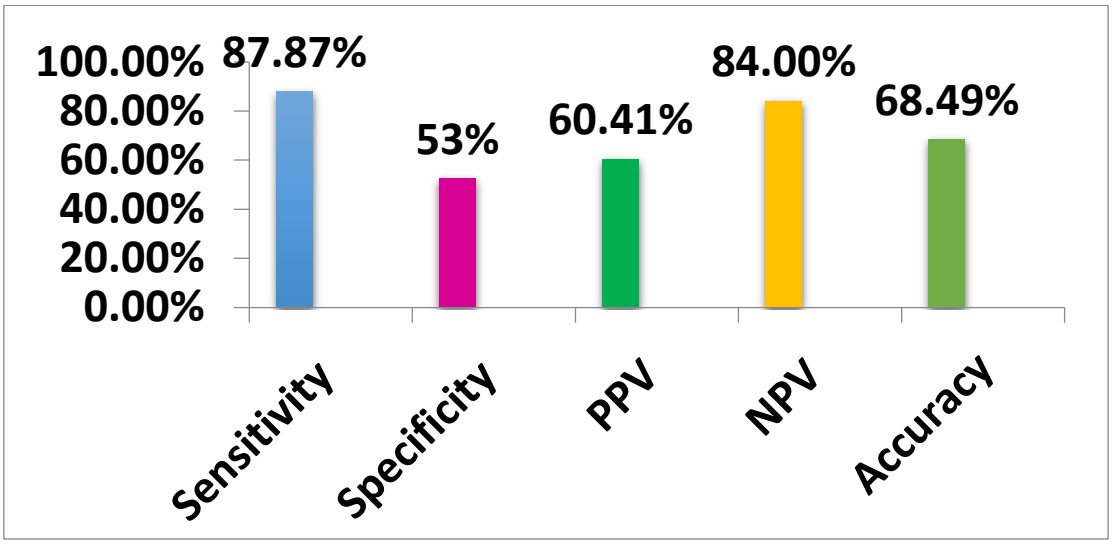
نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للMPV عند كل نقطة زمن بين مجموعتي البحث وكذلك ضمن المجموعة الواحدة لم نلاحظ وجود أية فروقات هامة إحصائيا إلا أنه مع مرور الوقت نلاحظ ارتفاع لقيم الMPV في كلا المجموعتين .

الشكل (1) القيم المتوسطة لـMPV في عينة البحث بحسب حدوث الانتان لدى الولدان المقبولين في وحدة العناية الوليدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال فترة البحث.

جدول(2) حساسية و نوعية زيادة حجم الصفيحات الوسطي MPV في الكشف الباكر عن إنتان الوليد .

MPV	مجموعة البحث		المجموع
	إنتان مثبت	إنتان غير مثبت بالزرع	
>9.5	29	19	48
<9.5	4	21	25
المجموع	33	40	73
Sensitivity		87.87%[69-92]	
Specificity		52.5%[49-70]	
PPV		60.41%[52-72]	
NPV		84%[71-94]	
Accuracy		68.49%[62-87]	

بلغت حساسية ال MPV في الكشف الباكر لإنتان الوليد % 87.87 مع قيمة تنبؤية إيجابية 60.41% بينما بلغت النوعية 52.5% والقيمة التنبؤية السلبية 84%.



الشكل (2) حساسية و نوعية زيادة حجم الصفيحات الوسطي MPV في الكشف الباكر عن إنتان الوليد

جدول(3) توزع عينة البحث تبعاً لقيم MPV وCRP عند الولادة وبعد 24 ساعة

MPV	CRP عند الولادة		CRP بعد 24 ساعة	
	ايجابي	سلبي	ايجابي	سلبي
>9.5	10 (13.7%)	38 (52%)	14(19.2%)	24 (32.9%)
<9.5	3 (4%)	22 (30.1%)	7 (9.6%)	18 (24.6%)
P-value	0.4		0.3	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود علاقة هامة احصائياً ما بين قيم الـ CRP وارتفاع قيم الـMPV عند الولادة وكذلك بعد 24 ساعة حيث لوحظ ارتفاع قيم الـ MPV بشكل أبكر من ارتفاع قيم الCRP .

جدول(4) توزع عينة الدراسة تبعاً لقيم MPV وWBCعند الولادة وبعد 24 ساعة

MPV	WBC عند الولادة		WBC بعد 24 ساعة	
	طبيعي	مرضي	طبيعي	مرضي
>9.5	16 (21.9%)	32 (43.8%)	20 (27.4%)	28 (38.3%)
<9.5	2 (2.7%)	23 (31.5%)	4 (5.5%)	21 (28.7%)
P-value	0.01		0.02	

نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة إحصائية هامة بين قيم الـ WBC وارتفاع قيم الـMPV في عينة البحث عند الولادة وكذلك بعد 24 ساعة .

جدول(5) توزع عينة الدراسة تبعاً لقيم MPV وتعداد العدلات المطلق عند الولادة وبعد 24 ساعة

MPV	تعداد العدلات المطلق عند الولادة		تعداد العدلات المطلق بعد 24 ساعة	
	مرضي	طبيعي	مرضي	طبيعي
>9.5	28 (38.3%)	20 (27.4%)	36 (49.3%)	12 (16.4%)
<9.5	22 (30.1%)	3 (4.1%)	24 (32.9%)	1 (1.3%)
P-value	0.01		0.02	

نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة هامة إحصائيا بين تعداد العدلات المطلق وارتفاع قيم ال MPV في عينة البحث عند الولادة وبعد 24 ساعة .

بالمقارنة بين الجداول السابقة نلاحظ أنه يمكن اعتماد ارتفاع قيم ال MPV كعامل تنبؤي مساعد بالمشاركة مع أحد المشعرات الانتانية (تعداد الكريات البيض أو تعداد العدلات المطلق) كما لوحظ ان هذا الارتفاع جاء بشكل أبكر من ارتفاع الCRP.

المناقشة:

تمت دراسة توزع الأعراض والعلامات السريرية في عينة البحث ولوحظ أن أكثر الأعراض والعلامات السريرية تكرارا كانت الشدة التنفسية بنسبة 60.3% تلاها نقص المقويات بنسبة 53.3% وثم ضعف الرضاعة بنسبة 52.3%.

كما تمت دراسة توزع عوامل الخطورة في عينة البحث ولوحظ أن أكثر عوامل الخطورة تكراراً في عينة البحث انبثاق الأغشية الباكر بنسبة 53.7% ثم الانتانات البولية والتناسلية عند الأم بنسبة 44.2%

أكثر العوامل الممرضة المعزولة من عينات البحث كانت ال E.coli ثم العقديات B ثم العنقوديات المذهبة.

بالنسبة للقيم المتوسطة للMPV لم تلاحظ أي فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث عند نقط الزمن إلا أنه مع مرور الوقت تبين ارتفاع حجم ال MPV في كلا مجموعتي البحث .

تمت دراسة العلاقة بين قيم ال MPV و كل من المشعرات الإنتانية (CRP– تعداد الكريات البيض–تعداد العدلات المطلق) عند الولادة وفي عمر ال 24 حيث لوحظ علاقة هامة إحصائيا مع تعداد الكريات البيض وتعداد العدلات المطلق عند نقطتي الزمن ومنه نستنتج أنه يمكن استخدام الMPV كعامل مساعد للتنبؤ بإنتان الوليد مع تعداد الكريات البيض وتعداد العدلات المطلق، بينما لم يلاحظ علاقة هامة مع الCRP إذ جاء ارتفاع ال MPV بشكل أبكر من ارتفاع الCRP .

بلغت حساسية ال MPV في الكشف الباكر لإنتان الوليد % 87.87 مع قيمة تنبؤية إيجابية 60.41% بينما بلغت النوعية 52.5% والقيمة التنبؤية السلبية 84%.

في دراسة Hanaganahalli وزملائها المجراة في مانيبال – الهند عام 2017 على 210 من الولدان بلغت الحساسية والنوعية لارتفاع قيم ال MPV في الكشف الباكر عن إنتان الوليد 56%,85% على التوالي وهذا يتوافق مع دراستنا الحالية .

كما أظهرت دراسة Tiwari وزملائه المجراة في الهند في عام 2017 على 109 من الولدان ارتفاع في قيم ال MPV في اليوم الأول والثالث من الحياة عند مجموعة الإنتان مقارنة بمجموعة الشاهد بفارق هام إحصائياً (P–value<0.001) وهذا أيضا يتوافق مع دراستنا الحالية.

وفي دراسة ال Mashad وزملائها المجراة في جامعة المنوفية – مصر المجراة في عام 2019 على 80 وليد لتحري دور الMPV في الكشف الباكر عن إنتان الوليد لوحظت فروق هامة إحصائياً (P–value<0.001) لصالح مجموعة الإنتان مقابل الشاهد وبلغت الحساسية 85% وهذا يتوافق مع دراستنا الحالية بينما بلغت النوعية 43% وتم تفسير هذا الانخفاض بصغر حجم عينة الإنتان في الدراسة.

بينما لم تظهر دراسة Aksoya وزملائه المجراة في أنقرة – تركيا في عام 2013 على مجموعة من الولدان أي فروق هامة إحصائيا بين مجموعة الإنتان والشاهد فيما يخص ارتفاع قيم الMPV ودوره في الكشف الباكر للإنتان إذ بلغت

ال (P−value=0.63) وهذا لا يتوافق مع دراستنا الحالية وفُسر ذلك باختلاف البيانات الديموغرافية بين الدراستين إذ شملت الولدان منخفضي وزن الولادة بينما لم تشملهم دراستنا الحالية.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات وجدت الدراسة الحالية أن:

- لزيادة حجم الصفيحات الوسطي دور هام في التنبؤ بحدوث إنتان الوليد الباكر .
- يمكن اتخاذ ارتفاع حجم الصفيحات الوسطي ك عامل مساعد في التنبؤ بإنتان الوليد.
- لا دور واضح له في التنبؤ بشدة الإنتان أو نوعه.

التوصيات نقترح اعتماد الارتفاع المتدرج للMPV كعامل تنبؤي في الكشف الباكر عن إنتان الوليد بالمشاركة مع العوامل الأخرى.

Reference

1) Prathyusha, S. G., Bhat, S., & Sahana, P. (2019). Mean platelet volume (MPV) as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Int J Contemp Pediatric*, *6*(3), 1036-40.

2) Gomella, T. L., Cunningham, M. D., Eyal, F. G., & Tuttle, D. J. (Eds.). (2013). *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs* (pp. 565-570). New York: McGraw-Hill Education Medical.

3) Kaplan, C. H., J. D. Cherry, G. J. Harrison, S. L. Kaplan, W. J. Steinbach, and P. J. Hotez (2018):. "Textbook of pediatric infectious diseases." 1729-1744.

4) Haque, K. N. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Critical care medicine*, *6*(3), S45-S49.

5) Abed, M. I., & Hashim, N. K. (2021). Neonatal Sepsis: Evaluation the Risk Factors, Pathogenic Agents and Outcome. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 1-6.

6) Simonsen, Kari A., et al. (2014). "Early-onset neonatal sepsis." *Clinical microbiology reviews 27.1* 21-47.

7) Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *100*(3), F257-F263.

8) Kliegman, S. (2015). Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. *Medicine*.

9) Oncel, M. Y., Ozdemir, R., Yurttutan, S., Canpolat, F. E., Erdeve, O., Oguz, S. S., & Dilmen, U. (2012). Mean platelet volume in neonatal sepsis. *Journal of clinical laboratory analysis*, *26*(6), 493-496.

10) Russell, A. R. B. (2011). Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child health*, *21*(6), 265-269.

11) Resch, B., Hofer, N., & Müller, W. (2012). Challenges in the diagnosis of sepsis of the neonate. *Research for neonatal infectious diseases and epidemiology*, *2012*, 233-245.

12) Thaker, S., Makwana, C., Chokshi, T. S., & Agnihotri, A. S. (2017). Role of Complete Blood Count and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers in Sepsis In Neonatal Intensive Care Unit Patients. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, *8*(2).

13) Pigozzi, L., Aron, J. P., Ball, J., & Cecconi, M. (2016). Understanding platelet dysfunction in sepsis. *Intensive care medicine*, *42*(4), 583-586.

14) Ng, P. C. (2004). Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *89*(3), F229-F235.

15) Remington, J. S., Wilson, C. B., Nizet, V., Klein, J. O., & Maldonado, Y. (2010). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn E-Book*. Elsevier Health Sciences.

16) Speth, C., Löffler, J., Krappmann, S., Lass-Flörl, C., & Rambach, G. (2013). Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future microbiology*, *8*(11), 1431-1451.
17) Christensen, R. D., Henry, E., Jopling, J., & Wiedmeier, S. E. (2009, February). The CBC: reference ranges for neonates. In *Seminars in perinatology* (Vol. 33, No. 1, pp. 3-11). WB Saunders.
18) Tiwari, R., Mahtabuddin, A. Q., & Sharma, R. C. (2017). Study of mean platelet volume as predictive index of neonatal sepsis. *Int J Biomed Res*, *8*(04), 220-3.
19) Kotwal, J. (2011). Approach to neonatal thrombocytopenia: immature platelet fraction has a major role. *Medical Journal, Armed Forces India*, *67*(3), 212.
20) Majumdar A, Biswas S, Jana A. (2021) Platelet indices as an earlier and economical marker of neonatal sepsis. Iraqi J Hematol; 10:108-11.
21) Muller-Pebody, B., Johnson, A. P., Heath, P. T., Gilbert, R. E., Henderson, K. L., Sharland, M., & iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care. (2011). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *96*(1), F4-F8.
22) Hanaganahalli, S. B., Sreeram, S., Bompada, M., Kuppannagari, S. K., Suresh, P. K., & Philipose, C. S. (2018). Is MPV a predictive marker for neonatal sepsis? A pilot study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *40*(7), 548-552.
23) Shalaby, M. M., Sobeih, A. A., Abdulghany, W. E., Behiry, E. G., Ismail, Y. M., & Abd-El-Aziz, M. A. (2017). Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Annals of medicine and surgery*, *20*, 97-102.
24) Canpolat, F. E., Yurdakök, M., Armangil, D., & Yiğit, Ş. (2009). Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International*, *51*(2), 314-316.
25) Moghaddam, K. B., Zarkesh, M., Kamali, A., Dalili, S., Heidarzadeh, A., & Rad, A. H. (2015). The association of mean platelet volume with intra ventricular hemorrhage and Broncho pulmonary dysplasia in preterm infants. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, *5*(4), 227.
26) Omran, A., Ali, M., Mohammad, M. H., & Zekry, O. (2018). Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *The Clinical Respiratory Journal*, *12*(4), 1644-1650.
27) Aksoya, H. T., Eras, Z., Guzoglu, N., Canpolat, F. E., & Dilmen, U. (2013). Mean platelet volume is not associated with bacterial sepsis in newborns. *International Journal of Infectious*.