

Yenidoğanda Erken ve Geç Trombositopeni Nedenlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Causes of Early and Late Thrombocytopenia in the Newborn

-  Kamuran KARAMAN,^a
 Nihat DEMİR,^b
 Mecnun ÇETİN,^c
 Hadi GEYLAN,^a
 İbrahim DEĞER,^b
 Murat BAŞARANOĞLU,^b
 Oktay ASLAN,^d
 Oğuz TUNCER,^b
 Ahmet Faik ÖNER^a

^aÇocuk Hematoloji BD,
^bYenidoğan BD,
^cÇocuk Kardiyoloji AD,
^dÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 Van

Received: 12.02.2018
 Received in revised form: 27.05.2018
 Accepted: 08.06.2018
 Available online: 14.08.2018

Correspondence:
 Kamuran KARAMAN
 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 Çocuk Hematoloji BD, Van,
 TÜRKİYE/TURKEY
 kamuran_karaman@hotmail.com

ÖZET Amaç: Trombositopeni, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülen en yaygın hematolojik anormalliklerden biridir. Yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı, ünitelerin yatırdığı hasta popülasyonuna göre büyük farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan hastalarda erken ve geç trombositopeni nedenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Mayıs 2012-Mart 2015 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve trombositopeni geliştiren yenidoğanların alınması planlandı. Bu yenidoğanların laboratuvar sonuçları retrospektif olarak bilgisayar programından ve dosyalarından tarandı, trombositopeni değeri 150.000/μL altında saptananlar çalışmaya dâhil edildi. **Bulgular:** Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 2.780 yenidoğan yatırılmıştır. Bu hastaların 117 (%4,2)'sinde trombositopeni saptandı (%60,7'si erken başlangıçlı ve %39,3'ü geç başlangıçlı). Bunların 72 (%61,5)'si prematüre idi. İntrauterin büyüme geriliği, maternal hipertansiyon, respiratuar distres sendromu ve sepsis en yaygın trombositopeni nedenleri idi. Ağır trombositopeni (<50.000/μL) oranı %27 bulundu. Trombositopeni ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ayrıca literatürde asfiksiye bağlı trombositopeni oranı %12-14 oranında bildirilmesine rağmen, hastamızda bu oran %6,8 olarak bulundu. **Sonuç:** Bu çalışma, yenidoğanda trombositopeni nedenlerinin çok çeşitli olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda yenidoğan trombositopenisine yol açabilecek nedenler içerisinde intrauterin büyüme geriliği, maternal hipertansiyon, respiratuar distres sendromu ve sepsis en önemli risk faktörleri olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trombositopeni; sepsis; yenidoğan

ABSTRACT Objective: Thrombocytopenia is the most common hematological disorder that is encountered in the neonatal intensive care unit (NICU). The incidence of thrombocytopenia in neonates may varies greatly depending upon admitted patients population of unit. This study was performed on neonates admitted to Yuzuncu Yil University of Dursun Odabaş Medical Center of NICU, the incidence and causes of thrombocytopenia. **Material and Methods:** This retrospective study was conducted on the medical records of all neonates hospitalized at our hospital between May 2012 and March 2015 and those with thrombocytopenia were included in the study. The laboratory results of these newborns were retrospectively screened from the computer program and files, and included in the study were those with a thrombocytopenia level of less than 150.000/μL. **Results:** About 2780 patients were admitted to our neonatal intensive care unit during the study period. Of the 2780 neonates, 117 (4.2%) had thrombocytopenia (60.7% early onset and 39.3% late onset). Seventy-two of them (61.5%) were preterm. Intrauterine growth restriction, maternal hypertension, respiratory distress syndrome and sepsis were more common causes. Severe thrombocytopenia (<50.000/μL rate was found in 27% of neonates. In addition, although the rate of thrombocytopenia in asfiksia was reported in the literature as 12-14%, this rate was 6.8% in our cases. There was no relation between occurrence of thrombocytopenia and gender. **Conclusion:** This study reveals that the causes of neonatal thrombocytopenia may show variations. In our study, intrauterine growth restriction, maternal hypertension, respiratory distress syndrome, and sepsis seem to be important risk factors for thrombocytopenia in neonates.

Keywords: Thrombocytopenia; sepsis; newborn

Trombosit sayısının 150.000/ μ L altında olduğu durum olarak tanımlanan trombositopeni, yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik sorunlardan biridir. Trombositopeni sıklığı prematüre veya hasta yenidoğanlarda %18-35 olmasına rağmen, term yenidoğanlarda da %1-5 oranında görülebilmektedir.¹⁻³ Trombositopeni; yenidoğanların çoğunda hafif semptomlarla kendini gösteren, genellikle tedavi gerektirmeyen hafif veya orta derecededir. Fakat daha nadir gözlenen ağır trombositopeni hastalarında hayatı tehdit eden ağır klinik tablolar gelişebilmektedir.^{1,4} Trombositopeninin nedenleri altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmekle birlikte; trombosit aşırı tüketimi, yetersiz üretim ya da ikisinin birlikte olduğu durumlarda görülmektedir.⁵⁻⁷ Yenidoğan trombositopenisi, trombositopeninin görülme zamanına göre iki ana gruba ayrılabilir. Erken neonatal trombositopeni (ENT) doğumdan sonra ilk 72 saat içinde görülmekte, genellikle intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzimi ve düşük trombosit sayısı), annenin diabetes mellitusu ve ilaç bağımlısı olması gibi gebelik kaynaklı nedenlere bağlı gelişmektedir. ENT çoğunlukla hafif trombositopeni şeklinde ortaya çıkmakta ve genellikle 7-10 gün içinde kendiliğinden iyileşmektedir.^{4,7,8} Geç neonatal trombositopeni ise ilk 72 saatten sonra ortaya çıkmakta, çoğunlukla neonatal sepsis ve nekrotizan enterokolite bağlı gelişmekte, düzelmesi ise birkaç haftayı alabilmektedir. Geç neonatal trombositopeni, ENT'den daha şiddetli klinik tabloya sebep olmaktadır, ayrıca kanama ihtimali de daha yüksektir.^{4,9-11}

Bu çalışmada; ünitemize yatırılan yenidoğanlarda, gözlenen trombositopeninin nedenleri, sıklığı ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Mayıs 2012-Mart 2015 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve trombositopeni geliştiren yenidoğanların laboratuvar sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Neonatal trombositopeni tanısıyla kliniğimize yatırılan ya da klinikte izlem sırasında trombositopeni gelişen, gebelik haftası 25-42 hafta arasında

olan 117 yenidoğan saptanıp çalışmaya dâhil edilmiştir. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 05 Mayıs 2015 tarihinde 2015/11 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların trombositopeni gelişme zamanı, doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyetleri, maternal ve aile öyküleri, prenatal-natal öyküleri, izlem sırasındaki muayene bulgularının detayları ve konulan tanılar hastaların dosyalarından edinilmiştir. Etilendiamin tetraasetik asitli tüplere umbilikal ven kateterinden veya periferik venlerden alınan kan örneklerinde tam kan sayımı sonuçları dosya kayıtlarından alınmıştır. Bu testle trombositopeni saptanan hastalara periferik yayma yapılarak sonuçlar teyit edilmiştir. Tam kan sayımı ve periferik yayma sonuçlarına göre trombosit sayısı 100.000-150.000/ μ L arası hafif, 50.000-100.000/ μ L arası orta ve 50.000/ μ L altındaki değerler ağır trombositopeni olarak değerlendirilmiştir. Doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde gözlenen trombositopeni ENT, doğumu izleyen ilk 72 saatten sonraki dönemde gözlenen trombositopeni ise geç neonatal trombositopeni olarak tanımlanmıştır. Tam kan sayımında trombosit sayısı düşük olmasına rağmen, klinik ve öykü olarak kanama bulgusu olmayan ve etilendiamin tetraasetik asit veya sitratlı kandan yapılan kan yaymasında trombositlerin saptanmadığı, ancak doğrudan periferik kandan yapılan yaymada trombositlerin görüldüğü durum yalancı trombositopeni olarak tanımlanmıştır. Kanama riskinin fazla olduğu yaşamın ilk haftasında trombosit sayısı <50.000/ mm^3 ise kanama olmasa da profilaktik olarak transfüzyon uygulanmıştır. Sonraki haftalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için trombosit sayısı <30.000/ mm^3 bulunduğunda transfüzyon uygulanmasının yeterli ve güvenilir olduğu kabul edilmiştir.¹² Trombosit transfüzyonu, Roberts ve ark.nın belirttiği kriterlere göre, her seferinde 10 mL/kg olacak şekilde yapılmıştır.¹²

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 16 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafik-

leri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler için ortalama±SD değeri kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples testi, normal dağılım göstermediği belirlenen değerler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. p 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, kliniğimizde izlem altında olan toplam 2.780 yenidoğan incelendi. Bunlardan 72'si prematüre, 45'i term olmak üzere toplam 117'sinde olguda trombositopeni saptandı. Trombositopeni saptanan hastaların 59'u kız, 58'i erkek cinsiyete sahip idi. Erkeklerle kızlar arasında trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Çalışmaya alınan hastaların 71 (%60,7)'inde ENT, 46 (%39,3)'sında geç neonatal trombositopeni saptandı. Erken ve geç neonatal trombositopeni saptanan hastaların antropometrik ve klinik sonuçlarını karşılaştıran bulgular Tablo 1'de görülmektedir. ENT saptananlar ile geç neonatal trombositopeni saptananların gebelik haftası, doğum ağırlıkları ve trombositopeninin düzelme zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaz iken (p>0,05), trombosit sayısı geç neonatal trombositopenide istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,05) (Tablo 1).

Gebelik haftası ile trombositopeni görülme sıklığı ve trombositopeni derecesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (r= 0,006, p= 0,95; r= -0,027, p= 0,77, sırasıyla). Hastalarda; %37 hafif, %36 orta ve %27 ağır trombositopeni saptandı. Trombositopenin derecesi ile mortalite arasında korelasyon saptanmadı (r= -0,104, p= 0,26). Hastaların 43 (%36,8)'ünün izlem sırasında eksitus olduğu saptandı. Trombositopeninin ortalama görülme yaşı erken hastalarda 1,4±0,7, geç hastalarda 13±9,3 gün olarak gözlemlendi. Hayatta kalan hastalar dikkate alındığında, trombositopeninin ortalama düzelme zamanı erken trombositopeni saptananlarda 5,86±3,7 gün, geç trombositopeni saptanan hastalarda 5,88±2,2 gün olarak bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,86). Erken trombositopeni saptanan hastaların 21 (%29,5)'inde, geç trombositopenili hastaların 15 (%32,7)'inde trombosit süspansiyonu verilmişti (Tablo 1). Dört hastada yalancı trombositopeni düşünüldü.

Erken ve geç neonatal trombositopeninin gelişimine yol açan nedenler Tablo 2'de görülmektedir. ENT'de trombositopeninin en sık risk faktörleri respiratuar distres sendromu (RDS) ve maternal hipertansiyon iken, geç neonatal trombositopenide en sık gözlenen risk faktörü neonatal sepsis idi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, kliniğimizde yaklaşık 3 yıllık süre içinde yatırılarak tedavi edilen 2.780 yenidoğanın geriye dönük olarak değerlendirilmesinde

TABLO 1: Klinik, antropometrik özellikler ve trombositopeninin sonuçları.

	Erken neonatal trombositopeni n=71	Geç neonatal trombositopeni n=46
Gebelik haftası, hafta	33,1±5,1	33,2±5,9
Ağırlık, g	1884±925	1920±998
Cinsiyet, kız (%)	33 (46,5)	26 (56,5)
Doğum şekli, sezaryen, n (%)	49 (69)	18 (39)
Trombosit sayısı, 103/µL	86,4±35	66,6±61*
Ağır trombositopeni, n (%)	14 (19,7)	18 (39,1)
Tx (trombosit süspansiyonu), n (%)	21 (29,5)	15 (32,7)
Eksitus, n (%)	24 (33,8)	19 (41,3)
Düzelme zamanı, gün	5,86±3,7	5,88±2,2

Tx, transfüzyon; *p< 0,05.

117'sinde trombositopeni saptandı. Bu oran kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen tüm hastaların %4,2'sini oluşturmaktadır. Bu sonuçlar literatürde bildirilen bazı çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, literatürde bildirilen %18-35 oranından oldukça düşüktür.^{1-3,7,13,14} Bu kayda değer derecedeki düşüklük son 20 yıldaki yenidoğan yoğun bakım şartlarındaki iyileşmelere bağlanabilmektedir.

Yıllara göre yenidoğanlarda gözlenen trombositopeni sıklığında ve olası nedenlerinde değişiklikler gözlenebilmektedir. Özellikle yenidoğan bebeklerin izleminde noninvaziv yöntemlerin gelişmesi, destek tedavilerindeki ilerlemeler ve yenidoğan yoğun bakımların modernize edilmesiyle septisemi sıklığında önemli derecede azalma gözlenmektedir.⁷ Çalışmamızda, geç neonatal trombositopeni hastalarındaki sepsis oranının belirgin yüksekliğinin nedeni, Van ilinde meydana gelen depremden sonraki olumsuz koşullara bağlanmıştır. Her ne kadar erkek cinsiyette kızlara göre trombositopeni daha sık görülse de çalışmamızda, literatürdeki bazı çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^{7,15-17}

Yenidoğan trombositopenisi genellikle hafif veya orta derecededir. Farklı çalışmalarda ağır trombositopeni oranı %2,5-26 olarak bildirilmiştir.^{7,18,19} Çalışmamızda %37 hafif, %36 orta ve %27

ağır trombositopeni saptanmıştır. Çalışmamızda ağır trombositopeni oranının literatürdeki oranlardan yüksek olması; bölgenin tek üçüncü basamak yenidoğan merkezi olmamız nedeni ile tüm ağır hastaların merkezimize gönderilmesinin yanı sıra sepsis nedeni trombositopeni saptanan hastalarımızın neredeyse tamamının (22 hasta) trombosit sayılarının ağır trombositopeni aralığında olmasına ve hastaların çoğunun prenatal izlemleri yapılmamış sosyokültürel düzeyi düşük anne bebekleri olmasına bağlanmıştır. Trombositopeninin derecesi ile mortalite arasında korelasyon saptanmamıştır.

Yenidoğan trombositopenisinin %1,5-5'inin nedeni alloimmün trombositopenidir. Bunların çoğunluğu ENT nedenidir. Çalışmamızda da ENT'li hastaların %2,6'sında alloimmün neden saptanması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.^{7,20} Yapılan bazı çalışmalarda, RDS'nin trombositopeninin gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^{21,22} Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, solunum yetmezliğine neden olan RDS trombositopeni hastalarının %14,5'i ile ikinci en sık trombositopeni nedeni olarak dikkat çekmektedir.

Prematüre bebeklerde özellikle IUBK'nin trombositopeni için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.^{23,24} Hastalarımızın %9,4'ünde IUBK saptanmıştır. Trombositopeni için diğer sık nedenlerden biri maternal hipertansiyonun olmasıdır.^{22,25} Yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak %10 oranında bildirilmektedir. Çalışmamızda %8,6 oranıyla literatürle uyumlu bulunmuştur. Doğumsal asfiksi yenidoğan trombositopenisinin önemli bir nedenidir.²⁵ Asfiksi hem trombosit yıkımını artırarak hem de yapımını baskılayarak trombositopeniye neden olabilmektedir.²⁶ Literatürde, asfiksiye bağlı trombositopeni %12-14 oranında bildirilmesine rağmen, hastalarımızda bu oran %6,8 olarak saptanmıştır.^{22,27} Hastalarımızdaki düşük oranlar son dönemlerde yenidoğan ünitelerindeki bakım iyileşmesine ve prenatal anne izlemine verilen öneme bağlanmıştır.

Yenidoğan trombositopenisinde, özellikle geç neonatal trombositopenide en sık risk faktörü sepsistir. Sepsisin bu olaya nasıl yol açtığı tam bilinmemekle beraber, genelde tüketim koagülopatisi sonucu trombositopeni geliştiği düşünülmektedir.²⁸ Özellikle preterm yenidoğanlarda sepsis tablosuna

TABLO 2: Yenidoğan trombositopenisinin risk faktörleri.

	ENT (n=71)	GNT (n=46)	Total (%)
Sepsis	5	22	23
RDS	14	3	14,5
Maternal hipertansiyon	9	1	8,6
IUBK	9	2	9,4
Down sendromu	3	1	3,4
Rh ve ABO uyumsuzluğu	6	1	6
Koryoamniyonitli anne	4	5	7,7
Alloimmün	3	0	2,6
Metabolik hastalık	4	1	4,3
Nekrotizan enterokolit	0	3	2,6
Asfiksi	7	1	6,8
Sigara annede?	3	1	3,4
Nonimmün hidrops	3	1	3,4
Konjenital kalp defektleri	1	4	4,3

ENT: Erken neonatal trombositopeni; GNT: Geç neonatal trombositopeni; IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı; RDS: Respiratuar distres sendromu.

trombositopeninin %40-50 oranında eşlik ettiği rapor edilmiştir.^{24,29} Hastalarımızın %23'ünde sepsis kaynaklı trombositopeni saptanmıştır. Metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi, propiyonik asidemi gibi metabolik hastalıklarda da yenidoğanlarda trombositopeni gözlenebilmektedir.⁹ Çalışmamızda, ENT saptanan dört hastanın üçünde propiyonik asidemi, birinde metilmalonik asidemi, geç neonatal trombositopeni saptanan bir hastada da metilmalonik asidemi mevcuttu.

SONUÇ

Yenidoğan trombositopenisi, yenidoğan ünitelelerinde özellikle de prematürelde yaygın bir klinik sorundur. ENT daha çok maternal kaynaklı risk faktörlerine bağlı gelişirken, geç neonatal trombositopeni çoğunlukla ünitelere bağlı olarak gelişmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kamuran Karaman, Nihat Demir, Oğuz Tuncer; **Tasarım:** Ahmet Faik Öner, Hadi Geylan, Murat Başaranoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Mecnun Çetin, İbrahim Değer, Oğuz Tuncer; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kamuran Karaman, Nihat Demir, Oktay Arslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Ahmet Faik Öner, Hadi Geylan, Murat Başaranoğlu; **Kaynak Taraması:** Mecnun Çetin, İbrahim Değer, Oktay Arslan; **Makalenin Yazımı:** Kamuran Karaman, Nihat Demir, Mecnun Çetin; **Eleştirel İnceleme:** Ahmet Faik Öner, Oğuz Tuncer, Oktay Arslan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** İbrahim Değer, Murat Başaranoğlu, Hadi Geylan; **Malzemeler:** Kamuran Karaman, Nihat Demir.

KAYNAKLAR

- Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol* 2014;7(3):387-95.
- Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2006;5(1):55-63.
- Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol* 2010;47(3):281-8.
- Holzhauser S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(6):305-10.
- Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012(1):512-6.
- Bolat F, Kılıç SÇ, Oflaz MB, Gülhan E, Kaya A, Güven AS, et al. The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(8):710-20.
- Ulusoy E, Tüfekçi O, Duman N, Kumral A, Irken G, Oren H. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol* 2013;92(7):961-7.
- Christensen RD, Henry E, Del Vecchio A. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 4:15-7.
- Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008;84(8):499-506.
- Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;156(2):155-62.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;124(6):e1095-100.
- Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008; 22(4):173-86.
- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. *Immune Thrombocytopenia Working Group. Blood* 1997;89(12):4402-6.
- Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009; 124(5):e826-34.
- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, and Drugs*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.724.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;124(6):e1095-100.
- Robert I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F359-64.
- Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. *Neonatology* 2011;100(3):311-8.
- Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol* 2009;33(1):43-51.
- Beachy J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case study. *Neonatal Netw* 2011;30(6):402-7.
- Aronis S, Platakouki H, Photopoulos S, Adamtziki E, Xanthou M. Indications of coagulation and/or fibrinolytic system activation in healthy and sick very-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate* 1998;74(5):337-44.
- Şenel S, Zenciroğlu A, Karacan C, Demirel N, Yöney A. [Thrombocytopenia in preterm newborns]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2003;12(4): 230-7.
- Blanchette VS, Rand ML. Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1997;21(1):53-62.
- Roberts IA, Murray NA. Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol* 1999;105(4):864-70.
- Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):749-55.
- Murray NA, Watts TL, Roberts IA. Thrombopoietin in the fetus and neonate. *Early Hum Dev* 2000;59(1):1-12.
- Eslami Z, Lookzadeh MH, Noorishadkam M, Hashemi A, Ghilani R, Pirdehghan A. Thrombocytopenia and associated factors in neonates admitted to NICU during years 2010-2011. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013;3(1):205-15.
- Arif SH, Ahmad I, Ali SM, Khan HM. Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28(3):147-51.
- Şenel S, Zenciroğlu A. [Thrombocytopenia in newborns]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004; 13(3):193-201.