

الخثار المنتشر داخل الأوعية عند الوليد

الدكتور مطيع زكي الكرم*

الملخص

- تمت الدراسة في شعبة الخديج والوليد - مشفى الأطفال - جامعة دمشق في الفترة الواقعة بين ١٩٩٩/١/١ - ١٩٩٩/١٢/٣١.
- تمت دراسة ١١٩ حالة لحديث ولادة مصاب بال DIC وكانت أغلب الحالات خدجاً [٥٤,٦١] من الحالات.
- يمثل الخمج الآلية الإمرضية الأكثر شيوعاً (٧٦,٤٧%) وخصوصاً الخمج داخل المشفى (٦٢,٦٣%).
- كانت الشكوى السريرية الأكثر شيوعاً ضعف الرضاعة والنزف في مكان وخز الإبر العلامة السريرية الأهم (٨٦,٥%) تلاها الفرغيات والكدمات.
- تمثلت العلامات المخبرية المشخصة بنقص الصفائح وتطول ال PT وال PTT ولطاحة دموية محيطية شاذة.
- كانت المعالجة السببية الحجر الأساس في المعالجة (١٠٠%)، تلاها علاج الاضطرابات الدموية بنقل الدم الكامل الطازج (٦٣,٥٢%)، ونقل البلازما الطازجة المجمدة (٥٥,٤٦%)، ونقل الصفائح (٦٢,١٨%).
لم يضاف تبديل الدم أي فائدة إلى المحاولات العلاجية السابقة.

Dissmenated Intravascular coagulopathy of the newborn

Muti Zaki AL karam*

* قسم الأطفال _ كلية الطب البشري _ جامعة دمشق.

Abstract

-The study was performed in Children Hospital of Damascus at the newborn Department.

-We studied the case of ١١٩ newborns having DIC in the period between ١/١/١٩٩٩ and ٣١/١٢/١٩٩٩.

- Most cases occurred in permatures (٥٤,٦%).

-The commonest etiology in the neonatal period is infections (٧٦,٤٧%), especially nosocomial infections (٦٢,٦٣%).

-The most common complain is poor feeding and the most important sign is oozing from veni puncture (٨٦,٥٥%) and purpura and ecchymosis.

-The laboratory diagnosis is characterized by prolonged PT and PTT, thromboaytopenia (١٠٠%) and abnormal peripheral blood smear.

-The corner stone of management of DIC was the treatment of underlying problems (١٠٠%), and we treated the homeostatic disorder by fresh whole blood transfusion (٦٣,٥٢%) and FFP (٥٥,٤٦%) and platelet transfusion (٦٢,١٨%).

Blood exchange transfusion added no benefit to the therapeutic trials.

ووزن الولادة والجنس والأسباب
المحرضة.

٢- دراسة الأعراض والموجودات
السريرية.

٣- دراسة الوسائل التشخيصية المساعدة.

٤- دراسة أساليب العلاج المتوافرة لدينا
ومدى نجاعتها في العلاج.

٥- دراسة الوفيات الناجمة عنها.

٦- الخروج بنتائج وتوصيات للوقاية من
حدوثها وكشفها المبكر وتحسين أسلوب
التدبير.

عينة الدراسة ومدتها ومكانها

الحالات التي شخص لها DIC للخدج
وتامى الحمل المقبولين في شعبة الخدج
والوليد، والتي شخص لها بدئياً أو بشكل
تال للقبول DIC في الفترة الواقعة بين
١/١/١٩٩٩ و ٣١/١٢/١٩٩٩ فـ
مستشفى الأطفال جامعة دمشق، وبلغ عدد
العينة ١١٩ حالة من أصل ١٩٣٦ قبولاً
أي ما نسبته ٦,١٤% من مجموع
القبولات الإجمالية.

الطرق والوسائل المتبعة في الدراسة

أولاً: معايير تشخيص الخثار المنتشر داخل الأوعية عند الوليد

- الأعراض السريرية وموجودات الفحص
الحكمي الدالة على إصابة مرضية نزفية.

- تعدد الصفيحات والذي عدّ ناقصاً متى
كان دون ١٥٠ ألف/ملم^٣.

إن مصطلح الـ DIC يشير تاريخياً إلى
توضع منتشر للفيبرين ضمن الأوعية
الدموية الصغيرة (Balakishnan et al
١٩٩١) وبشكل تال كشفت العلاقة بين
ترسبات الفيبرين والمظاهر النزفية
والتراكيز المنخفضة لبعض عوامل التخثر
وبشكل حديث يتضمن تعبير الـ DIC تفعيل
نظام التخثر وحلّ الفيبرين، كما كشفت
بالمعايرة الدقيقة لتوليد الترومبين
والبلاسمين.

تعدّ متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية
حدثية ليست بدئية وإنما ناجمة عن العديد
من الأسباب المحرضة التي تحرض شلال
التخثر وما ينجم عنها من ترسبات
للفيبرين ضمن الأوعية الأمر الذي يؤدي
إلى النخر النسيجي وحالة نزفية معممة
وفقر دم انحلاسي. وتشكل الـ DIC
مضاعفة شديدة الخطورة للعديد من
الحالات المرضية والتي تؤدي إلى عقابيل
تؤدي إلى الوفاة في نسبة كبيرة من
الحالات رغم كل وسائل التدبير المتاحة.
وسنقوم بدراسة كل حالات الـ DIC التي
دخلت مستشفى الأطفال الجامعي خلال
عام ١٩٩٩ كاملاً وعددها ١١٩ حالة في
شعبة الخديج والوليد، فيما بلغ عدد
القبولات الإجمالي ١٩٣٦ للشعبة نفسها
أي نسبة الحدوث شكلت ٦,١٤% من
نسبة القبولات للشعبة نفسها.

الدراسة العملية

أهداف البحث

١- دراسة حالات الـ DIC عند حديثي
الولادة لدينا وعلاقتها مع العمر الحولي

للذكور بنسبة (٢/٣) تقريباً، وهي أمر متفق أن الذكورة عامل خطورة عند المولودين الجدد ولأسباب غير مفسرة بوضوح.

توزيع الحالات حسب العمر الحولي

بلغ عدد الخدج (> ٣٧ أسبوعاً حليماً) ٦٥ حالة أي ما نسبته ٤,٦٢% من الحالات، وقد يفسر ذلك بأن الخداج بحد ذاته عامل خطورة رئيسي نظراً لضعف المناعة وتعرضهم للبرودة ونقص الأكسجة بتأثير العسرة التنفسية الشائعة في تلك الأعمار، والتي تعدُّ بحد ذاتها عوامل مطلقة للـ DIC.

- زمن مراجعة المشفى والقبول في شعبة الخدج والوليد:

لوحظ تأخر في مراجعة المشفى رغم وجود عوامل مؤهبة وكان وسطي العمر عند مراجعة المشفى نحو (١±٥) يوماً، وهذا ما يشير إلى أن التأخر في المراجعة يعدُّ عامل خطورة يترك للعوامل المؤهبة الدور في تطوير حديثة الخثر المنتشر داخل الأوعية.

- الوزن حين الولادة وعلاقته مع الـ DIC

لوحظ أن الخدج كما في الملاحظة السابقة وناقصي وزن الولادة المناسبين لسن الحمل أو ناقصي الوزن بالنسبة لسن

- وجود كريات حمر مشوكة وبشكل الخوذة ومجزأة في اللطاخة الدموية المحيطة والتي تعزى لاعتلال الأوعية الدموية الدقيقة.

- وجود منتجات تحطم الفيبرين بشكل يتجاوز ١٠مكغ/دل وهبوط قيمة الفيبرينوجين دون ١٥٠ مع/دل.

- وجود دلائل مخبرية لاستهلاك عوامل التخثر في الطريق الداخلي والخارجي الأخرى أي استهلاك عوامل التخثر (VIII, V, II إضافة إلى الفيبرينوجين) مثل تطاول PT لدينا فوق ١٦ ثانية حسب جدول معتمد خاص بالجهاز لدينا. وتطاول في زمن PTT فوق ٥٠ ثانية، علماً أن القيمة الطبيعية في مخبرنا هي ٣٢ ثانية مع حدود خطأ نحو ٤ ثوان.

- نفي عوز الفيتامين K (الداء النزفي الباكر والمتأخر).

- نفي الإصابة الكبدية والقيام بمعايرة العامل VIII في حال الشك بوجود إصابة كبدية، حيث إن العامل الثامن VIII يكون طبيعياً أو مزداداً في حالة الإصابة الكبدية فيما يكون ناقصاً في حالات الـ DIC.

ثانياً

- القيام بالربط بين حالات DIC العوامل المؤهبة وفق تحليل إحصائي دقيق مع دراسة الأعراض السريرية والطرق التشخيصية والوسائل العلاجية.

- توزيع الحالات حسب الجنس

بلغ عدد الإناث ٤٩ حالة من أصل ١١٩ أي ما نسبته (٤١%) أي أن هناك رجحاناً

التشخيص باجتماع أعراض سريرية ومخبرية وزرع دم إيجابي وذلك في الحالات التي لم يتم فيها اكتشاف توضع محدد، أما في الحالات ذات التوضع نحسب ذلك على أساس موجودات مخبرية وإيجابية الزروعات المناسبة مع أو دون زرع دم إيجابي.

اكتشفت حالات الخمج عموماً في ٩١ حالة أي ما نسبته ٧٦,٤٧% من الحالات، ويشكل الخمج المكتسب في المشفى ٥٧ حالة أي ما نسبته ٦٢,٦٣% من الحالات الخمجية. وعدّ خمج مكتسب داخل المشفى كل صفحة سريرية ومخبرية تطورت مع أو دون زرع دم إيجابي أو في موضع آخر بعد ٤٨/ - ٧٢/ ساعة من القبول في المشفى.

الحمل نسبة أعلى من غير ناقصي الوزن < ٢٥٠٠ غ، وذلك مرده كما سبق ذكره إلى أن الخداج ونقص الوزن عامل خطورة يؤدي لعقاييل شديدة أخرى تؤدي لتطور DIC.

- زمن تشخيص الـ DIC:

كان بعمر > ١٠ أيام نحو ٦٥% من الحالات، وهذا يشير إلى تداخل العوامل المكتسبة في تحريض شلال التخثر كما نرى لاحقاً، أي أن هناك فترة نحو ٥ أيام بين القبول والتشخيص.

الحالات المرضية المؤهبة:

أدى الخمج عموماً الدور الأكبر في التأهب لحالات الـ DIC وشكل الخمج المكتسب (Nosocomial infection) الدور الأكبر في إطلاق حالة DIC، وتم وضع

والجدول التالي يوضح الحالات المؤهبة

النسبة المئوية من الحالات الكلية		عدد الحالات	الحالة المؤهبة	
٧٦,٤٦ %	٢٨,٥٧ %	٣٤ حالة	خمج بدني	الخمج
	٤٧,٨٩ %	٥٧ حالة	خمج مكتسب	
٣٢,٧٧ %		٣٩		نقص الأكسجة
٧,٥٦ %		٩		البرودة
١٢,٦٠ %		١٥		التهاب الكولون النخري
١٠,٠٨ %		١٢		الانسمام الحملي

نسبته ٣٨,٤٦%، أما الحالات الخمجية دون توضع محدد وشكلت ٣٣ حالة أي

يشكل الخمج السحائي الحالة المؤهبة الرئيسية، واكتشف في ٣٥ حالة أي ما

وشكلت الكليبيلا ١٥ حالة أي ما نسبته ٢٣,٠٧% من الحالات إيجابية الزرع والأنيتروباكتز ١٣ حالة أي بنسبة ٢٠% تلتها السالمونيلا ١٢ حالة بنسبة ١٨,٤٦% من الحالات ثم بقية سلبيات الغرام، وربما يعود ذلك لظهور ذراري جديدة منها معندة على العلاج بالصادات المستخدمة تخبيرياً.

لوحظ أيضاً نسبة تعنيد عالية على المعالجة التخيرية المعتمدة /أمبيسيلين - أميكاسين/ ولوحظ التحسس الجيد على الـ Imipenem بشكل ملحوظ في نسبة عالية من الحالات تصل إلى ٧٥% من الحالات مما يدعونا للاستفادة من ذلك في تغطية تخيرية جديدة.

٣٦,٢٦% من الحالات ثم التوضع الرئوي والمعوي فالبولي بنسب متفاوتة.

وبلغت نسبة إيجابية زرع الدم في مجمل الحالات ٦٥ حالة أي ما نسبته ٧١,٤٢% من مجمل الحالات. أما الحالات سلبية الزرع الدموي فربما يعود ذلك لكون العامل المسبب فيروساتٍ أو فطوراً سابقة بالصادات.

نوعية العامل الممرض المعرض الخمج

شكلت سلبيات الغرام الغالبية العظمى من الحالات وبلغت ٥٩ حالة أي ما نسبته ٩٠,٧٦% من الحالات إيجابية زرع الدم،

والجدول الآتي يظهر العوامل الجرثومية المسببة

نوع الجرثوم	عدد الحالات	النسبة المئوية من الحالات إيجابية الزرع
الكليبيلا Klebsiella	١٥	٢٣,٠٧%
المعوية Enterobacter	١٣	٢٠%
السلمونيلية Salmonella	١٢	١٨,٤٦%
الإشريكية القولونية E.coli	١٠	١٥,٣٦%
عصيات زرق	٥	٧,٦٩%
سلبيات غرام أخرى	٤	٦,١٥%
المكورات إيجابية الغرام	٦	٩,٢٣%
عنقوديات ذهبية	٢	٣,٠٧%
عقديات	٣	٤,٦١%
عنقوديات بشروية	١	١,٥٣%

*أسباب نقص الأكسجة (٣٢,٧٧% عموماً) (١١٩/٣٩)

النسبة المئوية من حالات نقص الأكسجة	عدد الحالات	السبب
٣٥,٨٩%	١٤	داء الأغشية الهلامية
٣٥,٨٩%	١٤	ذات القصبات والرئة
١٢,٨٢%	٥	تجفاف شديد
٥,١٢%	٢	انتقاب حشا أجواف
١٠,٢٥%	٤	مشكلة قلبية

ومنه نستنتج أن داء الأغشية الهلامية ضمن متلازمة العسرة التنفسية شكل السبب الأول لحالات نقص الأكسجة المطلقة لحالات الـ DIC. فيما شكلت الصدمة الدورانية ما نسبته نحو ١٨% من الحالات وسببها التجفاف الشديد وضياح السوائل ضمن الحيز الثالث في سياق حشا أجواف.

الأعراض والموجودات السريرية

النسبة المئوية	العدد	العرض والموجودة السريرية
١٠٠%	١١٩	ضعف الرضاعة
١٠٠%	١١٩	منعكسات ذاتية ضعيفة الاستجابة
٨٦,٥٥%	١٠٣	نزف أماكن الوخزات
٦٣,٨٦%	٧٦	فرفريات
٥٢,٩٤%	٦٣	كدمات
٢٦,٠٥%	٣١	نزف جهازي
٧٥,٦٣%	٩٠	نقص مقوية
٧٨,١٥%	٩٣	الشحوب

نلاحظ أن مشكلة ضعف الرضاعة والمنعكسات الذاتية العلامة الموجودة في الحالات كلها، تلتها المظاهر النزفية المختلفة التي وصلت في الحالات الشديدة إلى حالات مميتة (كحالات النزف الدماغي وحالات النزف الرئوي).

النتائج المخبرية

كان هناك علامات مخبرية ثابتة وهي: نقص الصفائح وتطول الـ PT والـ PTT ووجود كريات حمر مجزأة ومشوكة في ١٠٠% من الحالات.

أما العلامات المخبرية الأخرى مثل نقص الفيبرينوجين حدث في ٦٠% من الحالات وارتفاع FDP فحدث في نسبة مماثلة. وأجري عيار العامل الثامن في الحالات الملتبسة مع إصابة كبدية وكان ناقصاً في ٧٥% من الحالات التي أجري فيها [٢٠،١٥].

ولكنه لم يجر عيار العامل V في مثل هذه الحالات حيث يكون العامل الخامس طبيعياً في نقص الفيتامين K، فيما يكون ناقصاً في الإصابة الكبدية.

العلاجات المجرىة

أجريت المعالجة السببية في جميع الحالات فعولج الخمج بصادات بدئية تخبرية ثم عدل العلاج حسب التحسس الجرثومي في الحالات إيجابية الزرع. كما تم علاج العسرة التنفسية بإعطاء ٠٢ والوضع على المنفسة حسب الوضع وعولج الوهط الدوراني حسب كل حالة بإملاء السرير الوعائي بالنورمال سالين أو الألبومين أو البلازما وتسرب الدوبامين والدوبيوتامين و/أو/تسريب الأدرينالين وعلاج الحماض المرافق حسب نوعه، وعولج الاضطراب الشاردي المرافق واضطراب السكر.

المعالجة النوعية للـ DIC

- نقل الدم: تم إجراء ٧٥ حالة نقل دم (٦٣,٠٢%) طازج لم يمض عليه < ٤٨ ساعة من تاريخ القطف أو نقل كريات حمر مكثفة، وطبقت معايير نقل الدم المنصوص عليها في توصيات الجمعية الأمريكية لبنوك الدم فيما يخص حديتي الولادة واحتاجت بعض الحالات لنقل دم أو كريات مكثفة لأكثر من مرة.

- نقل بلازما طازجة مجمدة: تم إجراء نقل بلازما طازجة مجمدة في ٦٦ حالة (٥٥,٤٦%)، وتم إجراء النقل لمرة أو أكثر في بعض الحالات حسب أرقام الـ PT والـ PTT.

- نقل الصفائح: تم إجراء نقل الصفائح في نحو ٧٤ حالة (٦٢,١٨%) من الحالات، وتم تكرار نقل الصفائح للحالة نفسها في العديد من المرات.

- تبديل الدم: تم إجراؤه في ٢٠ حالة بدم كامل طازج لم يمض على قطفه < ٤٨ ساعة محفوظ على السترات - فوسفات - دكستروز وتكرار إجراء تبديل الدم حسب الضرورة. وحدثت الوفاة في أثناء تبديل الدم في حالة واحدة ولم تتحسن النتائج العلاجية بعملية تبديل الدم من حيث النسبة العامة للمضاعفات القريبة والبعيدة والوفيات.

الوفيات

حدثت الوفاة في نسبة وصلت ٦١,٣٤% من الحالات (١١٩/٧٣) وترافقت الوفيات مع:

- الخداج: توفي ٤١ خديجاً من أصل ٦٥

خديجاً مصابين بالـ DIC أي ما نسبته ٦٣,٠٧ من حالات الخداج، علماً أن نسبة الخداج العامة تشكل ٥٤,٦% من الحالات. وهذا يؤكد أن الخداج عامل خطورة بسبب تعرضهم للكثير من الحالات المسببة والمرافقة للـ DIC كالعسرة التنفسية والنزف الدماغي ونقص عوامل التخثر والبرودة والهشاشة الوعائية.

الشائعة لديهم.
٣- كان للتأخر في مراجعة المشفى والقبول في الشعبة الإنذار السيئ في تطور الـ DIC نظراً لتطور الخمج وتعرض الكثير من الخدج لسوء العناية قبل وصولهم.

٤- كانت إصابة ناقصي وزن الولادة أكثر من غيرهم نحو ٥٤,٦% من الحالات.

٥- كان عمر التشخيص > ١٠ أيام وذلك في نحو ٦٥% من الحالات، وهذا يشير لتداخل العوامل المكتسبة كالخمج في تحريض شلال التخثر.

٦- كان الخمج عموماً والمكتسب ضمن المشفى خصوصاً أهم حالة مرضية مؤهبة للـ DIC (٧٦,٤٧%) وكانت سلبيات الغرام العامل الإراضي الرئيسي فيه. يلي الخمج العسرة التنفسية والتهاب الكولون النخري والبرودة.

٧- كانت الأعراض العامة موجودة في كل الحالات. أما المظاهر النزفية فشوهدت بنسب مختلفة وأكثرها شيوعاً النزف أماكن الوخزات (٨٦,٥٥%).

٨- كان اجتماع العلامات المخبرية كتنقص الصفيحات وتطاول الـ PT والـ PTT وموجودات فقر الدم الانحلالي باعترال الأوعية الدقيقة موجوداً في كل الحالات.

٩- أجري العلاج السببي في كل الحالات، واعتمدت المعالجة التعويضية باستطاباتها المختلفة لنقل الدم أو البلازما الطازجة المجمدة أو الصفيحات، وأجري تبديل الدم

- الصدمة الدورانية: حصلت علامات الصدمة في ٧ حالات أي ما نسبته ٩,٥٨% من حالات الوفيات، واعتمد في التشخيص على علامات الصدمة الدورانية كتطاول زمن الامتلاء الشعري وبرودة الأطراف والزرقة.

- النزف الرئوي: حدث النزف الرئوي في ١٥ حالة جميعهم خدج ولم ينج منها سوى حالة واحدة احتاجت للوضع على المنفسة ومعالجة تعويضية مكثفة بالبلازما والصفائح.

- النزف الدماغي درجة III وIV: وحصل في ١٠ حالات خدج وانتهت ٧ حالات منها بالوفاة.

النتائج

١- وجد رجحان للذكور على الإناث بالإصابة بالـ DIC ولا يوجد تفسير واضح وتدعم هذه النتيجة الكثير من الدراسات.

٢- كان هناك غالبية لإصابة الخدج، وهذا يعود لنقص عوامل التخثر لديهم نسبياً مقارنة مع تامي الحمل، إضافة إلى ضعف المناعة لديهم ومتلازمات العسرة التنفسية

الحازم مع حالات الصدمة لما لذلك من أثر كبير في إنقاص نسبة الوفيات من حيث تطوير أسلوب التدبير الطبي المتتابع وتوفير واستعمال الأجهزة المساعدة كلها، ومن ثمّ المناسب فيها قبل تقاوم الحالات إلى مرحلة الصدمة غير العكوسة.

٤- ضرورة اعتماد تغطية تخبرية جديدة بناءً على قراءة دقيقة لحالات التحسس الجرثومي كلها، وبناء استنتاجات علمية تؤدي لاتخاذ تغطية الخمج مناسبة مما يوفر الفرصة للتغطية المناسبة مبكراً قبل تقاوم الخمج.

٥- لا تزال المعالجة السببية والتعويضية تمثل الدور الرئيسي في المعالجة ولم يقدم تبديل الدم إضافة جديدة إلى علاج.

٦- ضرورة اتباع سياسة صارمة تجاه ضرورة الولادة ضمن مشافي مختصة وخصوصاً في حالات الولادة ذات الخطورة مع توافر أطر طبية قادرة على الإنعاش المناسب، وتوافر التدفئة والنقل الصحي لحديثي الولادة المحتاجين للمراكز التخصصية

في العديد من الحالات، ولكنه لم يحقق نتائج أفضل من المعالجات التعويضية الأخرى بل كان أسوأ.

١٠- بلغت الوفيات ما نسبته ٦١,٣٤% من الحالات، وكان الخداج أهم عامل إنذاري سيئ تلتها الصدمة الدورانية الرئوية فالنزف الدماغي.

التوصيات

١- ضرورة المراجعة البكرة للخدج للمراكز المتخصصة ونقلهم في ظروف مناسبة وتوفير الأكسجة والدفع في أثناء نقلهم وضرورة قبولهم بالشعبة المختصة بالسرعة الممكنة.

٢- ضرورة الدراية التامة بأساليب الطهارة والتعقيم المطلوب التعامل بها عند ولادة ونقل الطفل إلى المركز المختص، وكذلك ضمن المركز المختص، وتطوير المعرفة الكامنة والدقة في تطبيق قواعد التعقيم والطهارة لما لذلك من دور رئيسي في تقليل خطورة الخمج والذي لاحظنا أنه يشكل العامل المؤهب الرئيسي لحالات الـ DIC.

٣- ضرورة التشخيص المبكر والتعامل

المصادر

١- Avery, s disease of the newborn ed. By H-William Tauesh, Roberta A-Ballard-٧th ed-١٩٩٨-pp:١٠٥٤-١٠٥٥.

٢- Andrew M, paes B, milneri etal, Development of the human coagulation system in the healthy premature infant, Blood ٧٢,١٦٥١,١٩٨٨.

٣- Andrew M, Vegh p, Johnston, M, etal: Maturation of the homeostatic system during childhood. Blood ٨٠: ١٩٩٨,١٩٩٢.

٤- Bell WR.Disseminated intravascular coagulopathy in Harlmann, ed. Guide to hematologic disorders, New york, Grunef stratton ١٩٨٩.p: ١٥٩.

- ٥- Current perdiatric theraphy, ١٩٩٩.
- ٦- Hematology of Infancy and childhood by Nathan and Oski pp: ١٣٣٠-١٣٣٣, ١١٥-١١٧, ١٩٩٣.
- ٧- Hematology Basic and practic Ronald Hofman ١٩٩٥.
- ٨- Klaus M.H Editorial comment. In: year book of National and perintal Medicine. St Louis, C.V. mosby by, ١٩٩٤.
- ٩- Principles and Practic of pediatrics ed by Frank and Oski, C.D. Angelis, ٣Rd. ed ١٩٩٨ pp: ١٦٥٨-١٦٩٩.
- ١٠- Pramanik, A.K Bleeding disorders in neonates pediater. Rev. ١٣:١٦٣, ١٩٩٢.
- ١١- Neonatogy, pathophysiology and Management of the newbon ed. By G.B Avery, M.A Fletcher, Mahairi G, ١٩٩٤ pp: ٩٧٤-٩٧٥.
- ١٢- Nelson textbook of pediatrics, ed by Richard E. Behrman, Robert. M. Kligman ١٦th ed, ٢٠٠٠.

· تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: ٢٠٠٠/٦/٨.

· تاريخ قبوله للنشر: ٢٠٠١/٣/١٧.