



---

Research Article

## The effect of arterial oxygen saturation on thrombocytopenia in pediatric patients with Tetralogy of Fallot

ERNY<sup>1\*</sup>, OKKY PRASETYO<sup>2</sup>, AYLI SOEKANTO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Wijayakusuma Surabaya

<sup>2</sup>Pendidikan Dokter Spesialis I IKA Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

<sup>3</sup>Fakultas kedokteran Universitas Wijayakusuma Surabaya

Email korespondensi: [drernyspa@gmail.com](mailto:drernyspa@gmail.com)

### Abstract

Tetralogy of Fallot is one of the most common cyanotic Congenital Heart Disease (CHD) with the risk of hypoxia getting worse with increasing age of the patient. Thrombocytopenia is one of the consequences of chronic hypoxic conditions with a risk of bleeding. The purpose of this study was to determine the relationship between arterial oxygen saturation and thrombocytopenia in patients with tetralogy of Fallot (TF). Research method: case control study, population of TF patients with thrombocytopenia and non-thrombocytopenia, measurements of age, arterial oxygen saturation and platelet count were performed. Multiple logistic regression was performed to determine the effect of arterial oxygen saturation on the incidence of thrombocytopenia in 94 TF patients. The results: from 94 TF populations divided into 47 thrombocytopenia populations and 47 non-thrombocytopenia populations. From the results of multiple logistic regression, it was proven that arterial oxygen saturation had a significant effect ( $p=0.0096$ ) in causing thrombocytopenia in TF patients. Conclusion: Arterial oxygen saturation significantly affects the occurrence of thrombocytopenia in TF patients

**Keywords:** *Tetralogy of fallot, arterial oxygen saturation, thrombocytopenia*

### Abstrak

Tetralogy Fallot adalah salah satu Penyakit Jantung Bawaan (PJB) sianotik terbanyak dengan risiko hipoksia yang makin memberat dengan penambahan usia pasien. Trombositopenia adalah salah satu konsekuensi dari kondisi hipoksia kronis dengan risiko perdarahan. Tujuan penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara saturasi oksigen arterial dengan trombositopenia pada pasien TF. Metode penelitian:

penelitian kasus kontrol, populasi pasien TF dengan trombositopenia dan non-trombositopenia, dilakukan pengukuran usia, saturasi oksigen arterial dan jumlah trombosit. Dilakukan uji regresi logistik ganda untuk mengetahui pengaruh saturasi oksigen arterial pada kejadian trombositopenia pada 94 pasien TF. Hasil penelitian: dari 94 populasi TF yang terbagi 47 populasi trombositopenia dan 47 populasi non-trombositopenia. dari hasil uji regresi logistik ganda terbukti saturasi oksigen arteriil berpengaruh bermakna ( $p=0,0096$ ) dalam menimbulkan trombositopenia pada pasien TF. Kesimpulan: saturasi oksigen arteriil mempengaruhi secara bermakna terjadinya trombositopenia pada pasien TF

Kata kunci : Tetralogy fallot, saturasi oksigen arterial, trombositopenia

## PENDAHULUAN

Penyakit jantung bawaan adalah kelainan struktur jantung dengan atau tanpa kelainan pembuluh darah besar jantung yang sudah ada sejak dari dalam kandungan (Liu *et al.*, 2017). Penyakit ini dapat memunculkan hasil akhir yang beragam tergantung tipe kelainan dan kompleksnya kelainan anatomis yang ada. Penyakit jantung bawaan (PJB) adalah kelainan bawaan yang paling sering ditemukan, dengan prevalensi 0,8-1,2% bayi lahir hidup di seluruh dunia (Bouma & Mulder, 2017; van der Linde *et al.*, 2011). Sementara di Indonesia, 8 per 1000 kelahiran hidup. Diasumsikan terdapat penambahan 32.000 kasus baru penyakit jantung bawaan tiap tahunnya (Djer & Madiyono, 2007).

Kelangsungan hidup satu tahun setelah diagnosis ditegakkan untuk bayi dengan PJB telah meningkat dari 67.4% pada tahun 1979-1993 menjadi 82.5% pada tahun 1994-2005 (Oster *et al.*, 2013). Hingga saat ini, sekitar 80% anak-anak dengan PJB berat bertahan hidup sampai usia dewasa akibat evolusi dibidang bedah jantung, anestesi dan perbaikan perawatan neonatal dan pediatric ICU (Jenskin, 2012; Fixler, *et al.*, 2014). Tetapi dari seluruh peningkatan pengetahuan diatas, PJB masih berkaitan dengan peningkatan kematian pada saat persalinan, usia bayi baru lahir dan usia bayi yang disebabkan oleh gagal jantung (MacColl *et al.*, 2014; Mozaffarian *et al.*, 2016).

Salah satu jenis PJB sianotik yang banyak ditemukan adalah Tetralogi Fallot (TF) yang terdiri dari 4 malformasi intrakardiak, *Ventricular Septal Defect* (VSD), pulmonari stenosis, *override aorta* dan hipertrofi ventrikel kanan. Angka kejadian TF 3

dari 10.000 bayi lahir hidup dan merupakan 7-10% dari seluruh PJB (Bailliard, Anderson, 2009). Pada TF, hipoksemia makin lama akan semakin berat akibat progresivitas stenosis pulmonal. Dalam keadaan saturasi oksigen arterial yang makin menurun dapat terjadi trombositopenia dan hal tersebut dapat merupakan risiko besar pasien yang akan dilakukan pembedahan jantung (Hanna, Youngok, 2020).

Banyak hipotesis yang telah dikemukakan oleh peneliti terdahulu mengenai patofisiologi trombositopenia pada kasus TF tetapi banyak mekanisme, faktor risiko yang belum sepenuhnya dapat dipahami. Dengan penelitian ini, diharapkan dapat dilakukan penapisan faktor risiko trombositopenia yang nantinya dapat memperberat kondisi pasien dan meningkatkan risiko perdarahan saat operasi jantung dan dilakukan antisipasi untuk memperbaiki keadaan umum pasien terutama dibidang hematologi pre-operasi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol dengan populasi kasus adalah penderita TF dengan trombositopenia dan populasi kontrol adalah penderita TF tanpa trombositopenia. Penelitian ini dilakukan di poliklinik jantung anak RS Dr Soetomo. Dengan jumlah sampel minimal ditentukan dengan rumus :

$$N = \frac{4 \cdot (Z_{1/2\alpha})^2 \cdot p(1-p)}{W^2}$$

$$N = \frac{4(1,96)^2 (0,41(1-0,41))}{0,04}$$

$$N = 47$$

Keterangan :

P : prevalensi trombositopenia pada TF menurut kepustakaan 41% atau 0,41

$\alpha$  : tingkat kemaknaan yang ditetapkan oleh peneliti (0,05)

N : jumlah sampel minimal (47)

W : tingkat ketetapan absolut (0,2)

$Z_{1/2\alpha}$  : adjusted standart deviation untuk uji t2 arah yang besarnya tergantung (dari tabel distribusi Z didapatkan untuk  $\alpha=0,05$  nilainya 1,96)

Kriteria eksklusi adalah usia bayi (0-6bulan), post operasi paliatif atau definitive, penderita TF dengan kelainan anatomis lain yang berat dan tidak bersedia ikut dalam penelitian.

Pelaksanaan penelitian telah mendapat rekomendasi dari komite etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Seluruh responden memahami dan memberi persetujuan dengan *informed consent* dilakukan pemeriksaan darah dengan mengambil 2 ml darah vena yang dicampur dengan antikoagulan Na<sub>2</sub> EDTA dengan perbandingan 1mg Na<sub>2</sub> EDTA untuk tiap 1 ml darah dan diperiksa dengan menggunakan *cell dynamic*. Saturasi oksigen dalam darah diperiksa dengan menggunakan *pulse oximetry*. Seluruh pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium Ilmu Kesehatan Anak dan instalasi gawat darurat RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Variabel penelitian ini terdiri dari saturasi oksigen arterial sebagai variabel bebas dan trombositopenia sebagai variable terikat

Analisa statistik penelitian menggunakan analisa regresi logistik ganda untuk mengetahui pengaruh faktor saturasi oksigen arterial terhadap terjadinya trombositopenia pada pasien TF, analisis korelasi untuk mengetahui adanya dan besarnya korelasi antara saturasi oksigen arterial dalam risiko terjadinya trombositopenia pada pasien TF.

## **HASIL PENELITIAN**

Mengacu pada perhitungan sampel (minimal sampel 47), maka dalam studi ini menggunakan 94 pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian. Data distribusi pasien dalam penelitian ini tersaji pada tabel di bawah ini :

**Tabel 1. Distribusi umur dan jenis kelamin pasien TF**

Umur (bulan)	Laki-laki		Perempuan		Jumlah	%
	Jumlah	%	Jumlah	%		
6-12	4	9,09	11	22	15	15,96
12-24	7	15,91	9	18	16	17,02
24-36	9	20,45	7	14	16	17,02
36-48	5	11,36	2	4	7	7,45
48-60	9	20,45	7	14	16	17,02
60-72	10	22,73	14	28	24	25,53
Jumlah	44	100	50	100	94	100

Pada pasien dilakukan pengukuran trombosit dengan distribusi 47 pasien dengan trombositopenia dan 47 pasien sisanya dengan level tromosit yang normal, data distribusi kadar trombosit berdasarkan usia pasien sebagai berikut :

**Tabel 2. komparasi kelompok usia antara kelompok trombositopenia dengan non-trombositopenia**

Umur (bulan)	Trombositopenia		Non-trombositopenia		Jumlah	%
	Jumlah	%	Jumlah	%		
6-12	2	4,26	13	27,66	15	15,96
12-24	3	6,38	13	27,66	16	17,02
24-36	9	19,15	7	14,89	16	17,02
36-48	7	14,89	0	0	7	7,45
48-60	9	19,15	7	14,89	16	17,02
60-72	17	36,17	7	14,89	24	25,53
Jumlah	47	100	47	100	94	100

Dengan menggunakan uji Mann-Whitney dilakukan analisis data kelompok usia pada kelompok trombositopenia dan non-trombositopenia dengan hasil usia rerata pada kelompok trombositopenia 58,81 bulan dan pada kelompok non trombositopenia 36,19 bulan dengan didapatkan perbedaan yang bermakna  $p=0,0000$

**Tabel 3. komparasi jenis kelamin antara kelompok trombositopenia dan non-trombositopenia**

Jenis kelamin	Trombositopenia		Non-trombositopenia		Jumlah	%
	Jumlah	%	Jumlah	%		
Laki-laki	25	53,19	20	42,55	45	47,9
Perempuan	22	46,81	27	57,45	49	52,1
Jumlah	47	100	47	100	94	100

Dengan uji chi-square ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna dari jenis kelamin antara kelompok trombositopenia dan non-trombositopenia.

**Tabel 4. komparasi parameter umur dan saturasi oksigen arterial antara kelompok trombositopenia dan non-trombositopenia**

Variabel	Semua populasi			trombositopenia			Non-trombositopenia			P (uji t2)
	n	rerata	SB	n	rerata	SB	n	rerata	SB	
Umur (Bl)	94	39,78	22,77	47	49,06	19,11	47	30,49	22,50	0,000 (S)
Sat O2 (%)	94	57,29	10,15	47	48,17	4,19	47	66,40	4,58	0,000 (S)
PLT (ribu)	94	172,55	89,14	47	92,36	20,11	47	252,74	50,18	0,000 (S)

N : jumlah sampel  
 SB : Simpang Baku  
 S : bermakna

Pada uji t2 sampel bebas didapati perbedaan yang bermakna pada seluruh variabel umur, saturasi oksigen dan platelet/ kadar trombosit diantara kelompok trombositopenia dan non trombositopenia.

Untuk mengetahui pengaruh faktor saturasi oksigen arterial dalam timbulnya trombositopenia pada penderita TF dilakukan analisis multivariabel dengan uji regresi logistik ganda dengan derajat kemaknaan  $\alpha$  sebesar 0.1 pada data kategorik dilakukan pengelompokkan variabel saturasi oksigen arteri menjadi beberapa kategori :

**Tabel 5. Hasil uji regresi logistik ganda dalam data kuantitatif saturasi oksigen arteri terhadap kadar trombositopenia pada pasien PF**

variabel	$\beta$	wald	p	R	OR
saturasi O2 konstanta	-0,9189 42,7310	6,7100 6,1976	<b>0,0096 (S)</b> 0,0128		-0,1901 <b>0,3990</b>

$\beta$  : koefisien regresi

S : bermakna

OR : odds rasio

Dari hasil analisis regresi logistik ganda (tabel 5) membuktikan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara derajat saturasi oksigen arterial dengan trombositopenia (nilai  $p = 0.0096$  dimana nilainya  $< 0.1$ ). Pasien TF dengan trombositopenia akan mengalami resiko penurunan saturasi oksigen arterial sebesar 0.39 kali.

## PEMBAHASAN

Trombositopenia adalah kondisi berkurangnya jumlah sel trombosit yang beredar secara sistemik  $< 150.000/\text{mm}^3$ . Pada pasien PJB sianotik secara umum, trombositopenia dapat ditemukan pada kondisi polisitemia dengan Hematokrit (Hct)  $> 65\%$  dan hipoksia kronis dengan saturasi oksigen arterial  $< 65\%$  (Olgar *et al.*, 2008). Hipoksia pada TF bersifat progresif bersama dengan bertambahnya derajat stenosis pulmonal yang terjadi dan derajat stenosis pulmonal dapat berbeda-beda pada setiap pasien sehingga waktu terjadinya trombositopenia menjadi sulit diramalkan. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, penyebab trombositopenia pada pasien TF hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami padahal hal ini sangat penting mengingat persiapan operasi koreksi jantung memerlukan persiapan yang panjang termasuk antisipasi terjadinya trombositopenia yang merupakan faktor risiko perdarahan (Michael, *et al.*, 2006; Randa *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok usia terbanyak populasi TF dengan trombositopenia adalah 60-72 bulan dengan rerata 58,81 bulan. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan pada TF faktor usia berkaitan dengan progresivitas spasme infundibulum yang akan semakin hipertrofik dan memperberat

obstruksi jalan keluar darah dari ventrikel kanan ke paru-paru sehingga terjadi penurunan volume darah vena ke paru-paru yang seharusnya dilakukan pertukaran CO<sub>2</sub> dengan O<sub>2</sub>. Hal tersebut dapat menambah derajat hipoksia dengan segala risiko komplikasi dalam perjalanan alamiahnya (Bailliard, Anderson, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Bhat *et al.*, 2017 mendapatkan angka kejadian trombositopenia pada kasus PJB sianotik berkisar 19,7% dengan usia rerata 29,18 bulan (Bhat *et al.*, 2017), kekurangan penelitian tersebut adalah populasi penelitian dinilai secara general pada PJB sianotik tidak terkhusus meneliti tentang tetralogy fallot saja.

Saturasi oksigen arterial pada pasien TF menggambarkan kondisi hipoksia, hal tersebut akibat darah sistemik yang beredar merupakan darah campuran antara darah vena dari jantung kanan yang mengalir ke ventrikel kiri melalui VSD (Abdulla, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Edress, 2021 menemukan seluruh populasi TF sebelum dilakukan operasi koreksi dalam penelitiannya menunjukkan PaO<sub>2</sub> yang rendah dan PaCO<sub>2</sub> tinggi dan saturasi oksigen arterial yang rendah. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini, saturasi oksigen arterial pada semua populasi penelitian menunjukkan kondisi hipoksia dengan angka <66,4%, tetapi kelompok trombositopenia dengan rerata 48,17% lebih rendah dibanding kelompok non-trombositopenia dengan rerata 66,4%.

Pada penelitian ini dari analisis regresi logistik ganda terbukti ada hubungan yang bermakna antara derajat saturasi oksigen arterial dengan trombositopenia. Dari penelitian sebelumnya ditemukan data bahwa secara garis besar terdapat hubungan terbalik antara derajat pirau dari jantung kanan ke jantung kiri yang ditentukan oleh hematokrit dan saturasi oksigen sistemik dengan jumlah trombosit yang beredar secara sistemik (Lill *et al.*, 2006; Patil *et al.*, 2019). Penelitian-penelitian yang dilakukan pada penderita PJB tipe sianotik menemukan beberapa penyebab trombositopenia misalnya kelainan pada sel trombosit yang menyebabkan trombosit mudah mengalami destruksi, penurunan produksi megakaryosit dan peningkatan aktivasi trombosit (Olgar *et al.*, 2008; Lill *et al.*, 2006; Horigono *et al.*, 2002; Matter *et al.*, 2018).

Penelitian pada hewan coba menemukan fakta bahwa megakaryosit yang merupakan cikal bakal sel trombosit tidak hanya diproduksi di sumsum tulang tetapi



megakariosit ditemukan dalam jumlah besar berada di paru-paru yang mengindikasikan bahwa paru-paru adalah organ spesifik untuk biogenesis trombosit (Machlus and Italiano, 2013; Weyrich and Zimmerman, 2013). Trombosit dapat dilepaskan ke sirkulasi sistemik dari kompartemen trombopoetik pulmoner. Lebih dari 40 tahun yang lalu, data dari penelitian darah atrium kanan manusia yang dilakukan kateterisasi menunjukkan >50% megakariosit sumsum tulang keluar dari sumsum tulang masuk ke peredaran darah sistemik, dan berakhir dalam vaskulatur paru-paru, dimana hasil trombopoiesis aktif yang dilepas dari kapiler paru mencapai 20% dari jumlah trombosit yang beredar secara sistemik (Zucker-Franklin, Phillip., 2000; Kroll and Afshar-Kharghan., 2012). Hal tersebut menjadi data yang menarik berkaitan dengan kondisi atau penyakit apapun yang menyerang vaskulatur paru pada akhirnya dapat menyebabkan kondisi trombositopenia termasuk pada TF.

Pada penelitian mengenai vaskular paru dan perkembangan alveolus paru pada semua populasi penelitian TF ditemukan volume paru rerata hanya 75% dengan penurunan jumlah alveolus dibanding dengan volume paru pada usia yang sama (Johnson and Haworth., 1982). Penelitian lain di tahun yang sama juga menunjukkan kelainan morfologi vaskulatur paru dengan ditemukan penebalan dinding pembuluh darah paru dan peningkatan muskularisasi duktus alveolar dan dinding alveolus. Perubahan tersebut menyebabkan penurunan aliran darah ke paru (Nadhiv *et al.*, 1982). Dengan hasil penelitian diatas, dapat ditarik hubungan antara kondisi TF yang terjadi perubahan vaskulatur paru akan menyebabkan penurunan aliran darah ke paru dan menurunnya jumlah megakariosit dalam vaskulatur paru yang menyebabkan kondisi trombositopenia.

## **KESIMPULAN**

Tetralogy fallot menyebabkan hipoksia kronis yang dapat memicu terjadinya trombositopenia dengan konsekuensi peningkatan risiko perdarahan. Penelitian ini menunjukkan dengan bertambah usia populasi risiko terjadinya penurunan saturasi oksigen arterial dan trombositopenia semakin meningkat dan hal tersebut terbukti berhubungan secara bermakna dengan hasil uji regresi logistik ganda  $p=0,0096$ .

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla, R. 2011. *Heart Diseases in Children: A Pediatrician's Guide*, Springer Science & Business Media
- Bouma BJ, Mulder BJ, 2017. Changing landscape of congenital heart disease. *Circ Res.*, 120:908–22
- Djer MM, Madiyono, 2007. B. Tatalaksana Penyakit Jantung Bawaan. *Sari Pediatri*, 2(3):155–62.
- Edrees Mohammad Ameen, 2021. Arterial blood gases and some blood parameters in Tetralogy of Fallot patients. *ZJPAS*, 33 (3): 117-123.
- Fixler DE, Xu P, Nembhard WN, Ethen MK, Canfield MA, 2014. Age at referral and mortality from critical congenital heart disease. *Pediatrics*, 134(1):e98–105
- Frederique Bailliard, Robert H Anderson., 2009. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis.* 4: 2.
- Hanna jung, Youngok Lee, 2020. Reversible Hypoxia-Induced Thrombocytopenia in an Infant of Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect. *International Medical Case Reports Journal*,13: 461–464.
- Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, Nagasawa T, Matsui A, 2002. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol.*, 39(6):1072–1077.
- Jenkins K, 2012. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959-2009. Much progress, but more to do. *Arch Dis Child.*, 97(10):859–860.
- Kaufman RM, Airo R, Pollack S, Crosby WH, 1965. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung. *Blood*, 26:720–731
- Lill MC, Perloff JK, Child JS, 2006. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol.*, 98:254–8
- Liu Y, Chen S, Zuhlke L, et al, 2019. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.*, 48:455–63
- Machlus KR, Italiano JJ. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J CELL BIOL.*, 2013;201(6):785–96.

- MacColl CE, Manlhiot C, Page C, McCrindle BW, Miner SE, Jaeggi ET, et al, 2014. Factors associated with in utero demise of fetuses that have underlying cardiac pathologies. *Pediatr Cardiol.*, 35(8):1403–1414.
- Matter RM, Ragab IA, Roushdy AM, Ahmed AG, Aly HH, Ismail EA, 2018. Determinants of platelet count in pediatric patients with congenital cyanotic heart disease: role of immature platelet fraction. *Congenit Heart Dis.*, 13(1):118–123
- Matthew E Oster, Kyung A Lee, Margaret A Honey, Tiffany Riehle-Colarusso, Mikyong Shin, Adolfo Correa,2013. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*, 131(5):e1502-8.p2012-3435.
- Michael H. Kroll and Vahid Afshar-Kharghan, 2012. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology, 2(3): 291–308.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee, 2016. Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4):e38–360.
- Nadiv Shapira, Amnon Rosenthal, Kathleen Heidelberger, Rachel Badanowski, Douglas Behrendt, 1982. Pulmonary vascular morphology in shunted and nonshunted patients with tetralogy of Fallot *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 83:650-658.
- Olgar S, Ertugrul T, Nisli K, Devecioglu O, Turkan E, 2008.. Shunt operations improved thrombocytopenia in a patient with congenital cyanotic heart disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*, 14(5):329–332
- Randa M Matter, Iman A Ragab, Alaa M Roushdy, Ahmed G Achmed, Hanan H Aly, Eman A Ismail, 2018. Determinants of platelet count in pediatric patients with congenital cyanotic heart disease: Role of immature platelet fraction. *Congenit Heart Dis.*, 13(1):118-123
- RJ Johnson, Sheila G Haworth, 1982. Pulmonary vascular and alveolar development in tetralogy of fallot: a recommendation for early correction. *Thorax*; 37:893-901
- Suraj Patil, Jay Relan, Milind Hote, Shyam Sunder Kothari. Severe thrombocytopenia in tetralogy of fallots patients: A contraindication for corrective surgery?, *Ann Pediatr Cardiol*, 2019 Sep-Dec: 12(3):305-307
- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al., 2011. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*;58:2241–7
- Vivekananda Bhat, Sunil Bhat, S Satheesh, Anilkumar Sapare, 2017. Narayana Health, bangalore Karnataka, prevalence and spectrum of thrombocytopenia in

preoperative children with cyanotic congenital heart disease , *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2: S9-S31

Weyrich AS, Zimmerman GA, 2013. Platelets in lung biology. *Annu Rev Physiol.*, 75:569–91.

Zucker-Franklin D, Phillipp CS, 2000. Platelet production in the pulmonary capillary bed. *Am J Pathol.*, 157:69–74.