

Intrauterin Başlangıçlı Ulnar Arter Tromboembolisi: Olgu Sunumu

Intrauterine Onset Ulnar Artery Thromboembolism: A Case Report

Mehmet Yücel* (0000-0001-9975-8361), Adviye Çakıl Sağlık* (0000-0002-2263-5088), Özge Sürmeli Onay* (0000-0002-7658-3594), Zeynep Canan Özdemir** (0000-0002-9172-9627), Özcan Bör** (0000-0002-1662-3259), Ayşe Neslihan Tekin* (0000-0002-2993-5737)

*Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Giriş: Yenidoğan tromboembolileri nadir olmakla birlikte sıklıkla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda santral kateter ilişkili olarak görülmektedir. Daha nadir olmak üzere intrauterin dönemde gelişen tromboembolik olaylar literatürde mevcuttur.

Olgu Sunumu: Hastamız zamanında doğan ikiz eşi olup doğumdan hemen sonra intrauterin başlangıçlı sağ ulnar arter tromboembolisi tanısı konulmuştur. Bebeğe düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verilmiş ancak izlemde ekstremitte koruyucu amputasyon yapılması gerekmiştir. Bebeğin trombofili panelinde heterozigot MHTFR677C>T ve FII20210G>A mutasyonları saptanmıştır.

Sonuç: Burada heterozigot mutasyonların zemininde ikiz gebelik önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Literatür eşliğinde sunulan bu olgunun klinisyenlerin deneyimini arttıracakını düşünmekteyiz.

Abstract

Introduction: While neonatal thromboembolism is uncommon, it is frequently seen in newborn infants with central catheters who are monitored in the neonatal intensive care unit. There is several case reports on rare thromboembolic events that occur during the intrauterine period.

Case Report: Our patient was a term twin infant who was diagnosed with intrauterine onset right ulnar artery thromboembolism shortly after birth. The baby was given low molecular weight heparin treatment, but limb-sparing amputation was required during follow-up. The analysis of thrombophilic genetic mutations of the infant revealed heterozygous MHTFR677C>T and FII20210G>A mutations.

Conclusion: On the basis of heterozygous mutations, twin pregnancy has been assessed as a significant risk factor. We believe that the case presented with the literature will help clinicians gain more experience.

Anahtar kelimeler

Yenidoğan, arteriyel tromboemboli, intrauterin tromboemboli, ikiz

Keywords

Newborn, arterial thromboembolism, intrauterine thromboembolism, twin

Geliş Tarihi/Received : 17.05.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 10.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.02438

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Doç. Dr. Özge Sürmeli Onay, Eskişehir
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 532 230 88 16
E-posta: ozgeonay79@gmail.com

Giriş

Çocukluk çağı trombozlarının %10'u yenidoğan döneminde görülmektedir. Yenidoğan döneminde prokoagülan ve antikoagülan sistem arasındaki hassas terazinin maternal, plasental, edinsel veya herediter nedenlerle pıhtılaşma lehine bozulması tromboembolik olay ile sonuçlanmaktadır. Bu etiyolojik başlıklar altında maternal ve plasental nedenler arasında infertilite, otoimmün hastalıklar, kokain kullanımı, koagülasyon bozuklukları, fetomaternal hemoraji, ikizden ikize transfüzyon sendromu, plasental trombozis, preeklampsi, ablasyo plasenta, koriyoamniyonit yer almaktadır. Başlıca edinsel nedenler arasında ise arter veya ven kateterizasyonu, asfiksi, dehidratasyon, sepsis, nekrotizan enterokolit, polistemi, konjenital kalp hastalıkları, dissemine intravasküler koagülasyon, kalp cerrahisi, menenjit sayılmaktadır. Herediter nedenler ise protein C ve S eksikliği, antifosfolipit antikorlar, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde C677T polimorfizmi, hetereozigot faktor-5 G1691A mutasyonu, heterozigot protrombin G20210A varyantı, antitrombin eksikliği ve artmış lipoprotein A konsantrasyonu olarak bildirilmiştir (1).

Tromboembolik olaylar yenidoğan döneminde nadir olmakla birlikte hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanmaktadır. Yenidoğan döneminde K vitamini bağımlı olan ve olmayan pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi ve koagülasyon inhibitörü olan protein C, protein S ve antitrombin 3 seviyeleri erişkin döneme göre %50-70 daha düşüktür, trombin oluşumu daha azdır, fibrinolitik faktörler plazminojen ve alfa-1 anti plazmin düzeyi daha azdır fakat doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyi yüksektir (2,3). Pıhtı oluşum kaskadındaki bu farklılıklar sonucu yenidoğan döneminde hem kanama eğilimi fazladır hem de tromboz daha sık görülür. Yenidoğan döneminde tromboz görülme sıklığının 100.000 canlı doğumda 3-5 olduğu rapor edilmiştir (4). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde ise bu oran, 2,4/1000 olarak bildirilmiştir (5). Arteriyel trombozlar tüm neonatal trombotik olayların yaklaşık yarısını oluşturur, uzuv kaybı gibi ciddi morbiditeye neden olurken %32,4 oranında mortalite ile sonuçlanır (6,7).

Sıklıkla kateter ilişkili karşılaştığımız yenidoğan trombozlarının aksine nadir görülen intrauterin başlangıçlı ulnar arter tromboemboli vakasını sunarak

yenidoğan dönemi tromboembolilerinin izlem ve tedavi yaklaşımlarını hekimlerin dikkatine sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Doğum sonrası sağ ön koldan avuç içi ve parmaklara uzanan dolaşım bozukluğu saptanan bebek ünitemize postnatal ikinci saatinde tromboemboli ön tanısıyla sevk edildi. Bebeğin prenatal öyküsünde özellik olmadığı, 31 yaşındaki annenin dikoryonik diamniotik ikiz gebeliğinden birinci yaşayan ikiz eşi olarak 38 haftalık, elektif sezaryen ile 2720 gram olarak doğduğu, 1. ve 5. dakika Apgar değerlerinin 10-10 olduğu öğrenildi. Soy geçmişinden anne ve babanın sağlıklı olduğu, aralarında akrabalık olmadığı ve ailede herhangi bir tromboemboli hikayesi veya kalıtsal bir hastalık olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 2720 gram (25-50 persentil), boyu 48 cm (50 persentil), baş çevresi 33 cm (50 persentil) olan erkek bebeğin fizik muayenesinde huzursuz ve takipneik olduğu gözlemlendi, vücut sıcaklığı 36,4°C, kan basıncı 83/54 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 150, solunum sayısı dakikada 65, oksijen saturasyonu %96 idi. Ekstremitelerinde sağ ön kol ulnar bölgenin ortasından başlayan avuç içine, sağ elde üçüncü, dördüncü ve beşinci parmağa uzanım gösteren dolaşım bozukluğuna ikincil siyanotik renk değişikliği, sağ ön kol ulnar bölgede maserasyon, sağ elde ödem tespit edildi (Resim 1). Sağ ulnar arter nabızı alınamazken radial ve brakial arter nabızları palpe edildi. Bebeğin sağ elinde spontan hareket yoktu, sağ kolda moro refleksi, sağ elde yakalama refleksi alınamadı. Hemogloblin 22.1 gr/dl, hematokrit %67, lökosit sayısı 14800/mm³, trombosit sayısı 314000/mm³ bulundu. Periferik yaymasında %54 lenfosit, %35 nötrofil, %11 monosit, her alanda 15-20 adet normal boyutta ve kümeli trombositleri mevcuttu. Biyokimyasal incelemeler normaldi. C-reaktif protein ve prokalsitonin de normal sınırlardaydı. Protrombin zamanı (PT) 13,7 sn (normali 8-13.6), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 39,3 sn (normali 24-40), international normalized ratio (INR) 1,2 (normali 0.8-1.2), fibrinojen 252 mg/dl (normali 200-400), D-dimer 8,9 (normali 0-0,59) tespit edildi. Üst ekstremitelerinde venöz doppler ultrasonografisi (USG) normal olup arteriyel doppler USG'sinde sağ subklavian arter, aksiller arter, brakial arter ve radial arterde vasküler yapıların normal olduğu ve akımın luminal olduğu görüldü. Sağ ulnar arter doppler USG'de ise el bileği



Resim 1. Bebeğin ilk başvurusunda sağ ön kol ulnar bölgenin ortasından başlayan avuç içine, sağ elde üçüncü, dördüncü ve beşinci parmağa uzanım gösteren dolaşım bozukluğuna ikincil siyanotik renk değişikliği, sağ ön kol ulnar bölgede maserasyon, sağ elde ödem görünümünü mevcuttu.

seviyesine kadar akım değerlendirilebilmekte iken bu seviyedeki spektral incelemede normal trifazik akım izlenemedi, bifazik akım paterni alındı, palmar ark seviyesinde akım değerlendirilemedi ve bulgular distal arteriyel obstrüksiyonla uyumlu bulundu. İntrauterin başlangıçlı sağ ulnar arter tromboembolisi saptanan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 3 mg/kg/gün dozundan subkutan başlandı. Dolaşımın desteklenmesi için pentoksifilin ve dekstran solüsyonu başlanarak 5 gün devam edildi, topikal vazodilatasyon amaçlı %2'lik nitrogliserin uygulandı. Bebek ortopedi ve travmatoloji, kalp damar cerrahisi ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümlerince takip edildi. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi tarafından günlük antibiyotikli pansuman yapıldı. Ekstremitte grafilerinde kemik yapılarında patoloji görülmedi. Transfontanel, abdominal USG, mezenterik, ileal, renal doppler USG'ler normaldi. Monitorize edilen hastada ritim bozukluğu görülmedi, ekokardiyografisinde patent foramen ovale dışında patolojik bulgusu yoktu. Protein C aktivitesi %30 (normali 24-44), protein S aktivitesi % 41,9 (normali 28-47), aktive protein C direnci 0,86 (normali 0,7-2), antitrombin 3 antijeni 14,1 (normali 19-31), homosistein 10,9 (normali 6-15), lupus antikoagulanı, anti ds-DNA, anti fosfolipid ve anti kardiyolipin Ig

M ve Ig G antikorları negatif sonuçlandı. Anne ve babanın koagülasyon parametreleri normal bulundu. İzlemede bebeğin D-dimer değerinin normal aralığa (0,2mg/L) gerilediği görüldü, PT, aPTT, INR, fibrinojen ise normal aralıklarda seyretti. Anti-faktör Xa düzeyi terapötik aralıktaydı, tedavinin 15. gününde profilaktik doza geçildi. Tedavi süresince diğer ekstremitelerde tromboz veya kanama olmadı. İzleminde ön kol ile elin tenar bölgesi ve 2. parmakta dolaşımın düzeldiği fakat 3. parmağın proksimal, 4 ve 5. parmakların distal falanksları ile hipotenar alanı içeren demarkasyon hattı oluşturan nekrotik alan belirginleşti (Resim 2). Spontan hareketlerinde iyileşme olmadı. Postnatal 36. gün 3. ve 5. parmakların orta ve distal falanksları ampute edilerek, 4. Parmağın distal falanks ile hipotenar bölgedeki nekrotik doku debride edildi. Günlük pansumanına devam edildi. Bebeğin trombofili paneli incelemesinde heterozigot MHTFR 677C>T ve FII 20210G>A mutasyonları saptandı. Genel durumu iyi olan bebek fizik tedavi planlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde ekstremitte iskemileri nadir görülmektedir ancak hem yenidoğan protokollerin net olmaması hem de yenidoğan döneminde tromboza yönelik invaziv girişim tecrübelerinin yetersiz olmasından dolayı yönetimi zor bir konudur. İngiltere'de bir vasküler cerrahi merkezinde intrauterin ekstremitte iske mi oranı 4500 doğumda 1-2 olarak bildirilmiştir. İntrauterin başlangıçlı ekstremitte iskemisi etiyo lojisi üç başlıkta ele alınmaktadır; prenatal tromboz, emboli ve in utero bası (8).

Yenidoğanda tüm bilinen risk faktörleri arasında en önemli ve en sık görüleni ise santral yerleştirilen arteriyel veya venöz kateterlerdir (9,10). Tromboemboliler çoğunlukla postnatal iyatrojenik nedenlerle karşımıza çıksa da in utero emboliler en sık herediter nedenlerle olur, anne veya fetus kaynaklı oluşabilir. Anneden kaynaklı emboli plasentadan, özellikle preeklamp tik gebelerin plasentadaki nekrotik alanlardan köken alır ve foramen ovale'den geçerek arteriyel embolik fenomene yol açabilir, en sık brakial arter ve dallarında üst ekstremitte iskemisi ve nekrozuna neden olur (11,12). Fetus kaynaklı emboliler ise sıklıkla duktus arteriyozus veya konjenital kalp hastalıklarında oluşup venöz sistemden foramen ovale yolu ile arteriyel sisteme geçer.



Resim 2. Postnatal 30. gün amputasyon öncesi ön kol ile elin tenar bölgesi ve 2. parmakta dolaşımın düzeldiği fakat 3. parmağın proksimal, 4 ve 5. parmakların distal falankları ile hipotenar alanı içeren demarkasyon hattı oluşturan nekrotik alan görülmektedir.

Literatürde olgu veya olgu serileri şeklinde yenidoğanda tromboemboli vakaları bildirilmiştir. Nagai ve ark. (13) ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişen preterm ikizlerden alıcı olanında polisitemi ve in utero femur fraktürüne ikincil sağ popliteal arter trombüsü sonrası dizden itibaren amputasyon yapılan olgunun yanı sıra 72 saat inotrop desteği sonrası femoral arter intramural trombüsü saptanan ve dizden itibaren amputasyon uygulanan bir preterm yenidoğan olgusu bildirmişlerdir. Yine ikizden ikize transfüzyon nedeniyle dokuz hafta içinde altı kez amniyosentez ile 1000 ml amnion sıvısı boşaltılan ve 32. gebelik haftasında doğan polisitemik ikiz eşinde doğumda sağ alt ekstremitede gangren saptanmış, demarkasyon hattının oluşması için beklenmesi ardından cerrahi uygulanmıştır (14). Bir başka preterm olguda ise doğumda sağ ön kol ve elde nekrotik alanlar olup postnatal hematokrit %70 olması dışında ek risk faktörü saptanamamış, ulnar arterde akım olmadığı saptanmış ve yaşamın üçüncü haftasında sınırlı amputasyon uygulanmıştır (11). Literatürde etiyojisi saptanamayan birçok antenatal başlangıçlı tromboemboli olguları mevcuttur. Bizim olgumuzun da ikiz eşi olması intrauterin başlangıçlı tromboemboli için önemli bir risk faktörüdür ancak antenatal takipleri düzenli yapılan dikoryonik diamniotik gebelik süresince annede hipertansiyon, enfeksiyon ya da herhangi bir gebelik komplikasyonu

yaşanmamıştır. Dikoryonik olması nedeniyle ikizden ikize transfüzyon sendromu beklenmemektedir. İkiz eşleri arasında doğum ağırlığı diskordansı yoktur. Olgumuzun postnatal polisitemisi (%67) saptanmış olsa da ikiz eşlerinin hemoglobin değerleri arasında fark saptanmamıştır. Hem antenatal hem postnatal yapılan kardiyolojik incelemelerinde ritim bozuklukları veya emboli yapabilecek bir konjenital kalp defekti saptanmamış olup sadece foramen ovale açıklığı belirlenmiştir.

Kalıtısal risk faktörlerinin araştırılmasında, olgumuzun annesinin tromboza eğilim yaratabilecek kronik bir hastalığı olmadığı gibi aile öyküsünde de serebrovasküler olay, erken yaşta miyokard enfarktüsü gibi tromboembolik olay yaşayan akrabası olmadığı öğrenilmiştir. Olgumuzun D-dimer yüksekliği dışında koagülasyon parametreleri gebelik haftasına göre normal aralıktaydı. Genetik testlerinde MTHFR ve protrombin G20210A heterozigot mutasyonları saptandı. Tromboza eğilim yaratan herediter nedenler antenatal iskemik durumların en sık nedeni olup, faktör 5 leiden mutasyonunun ardından en sık görülen mutasyonlar da olgumuzda saptanmıştır. Ancak, intrauterin başlangıçlı arter tromboembolisini tek başına bu mutasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Bizim olgumuzda ikiz gebelik ve olası basıya bağlı gelişen tromboz oluşumunu trombofilik faktörler kolaylaştırmış olabilir. Bununla beraber, yenidoğan döneminde fizyolojik olarak antitrombin 3 aktivitesi düşüktür, yaklaşık 6 ay civarında normal seviyelere döner. Ek olarak, trombozun akut döneminde düzeyleri azalmakta ve heparin tedavisi altında iken klirensinin artması ile ilişkili olarak aktivitesi %30'a kadar düşebilmektedir (15). Bu nedenlerle yenidoğan döneminde antitrombin düzeyinin düşük bulunması tanısız güçlüğe neden olmaktadır. Hastamızın antitrombin 3 düzeyi düşük olup, aktivite ölçümü yapılamamıştır. Antitrombin eksikliğinin gerçekten var olup olmadığını belirleyebilmek için trombozun akut dönemi geçtikten ve heparin tedavisi sonlandırıldıktan sonra antijen ve aktivite ölçümü yapılması uygundur ancak daha sonra hasta takipten çıktığı için izlemde bu tetkikler yapılamamıştır.

Intrauterin ekstremitayı besleyen ana arterin uzun süren bası sonucu iskemik ve nekrozu gelişebilir. Buna yol açabilecek başlıca risk faktörleri oligohidramnion, fetal prezentasyon anomalileri ve amniyotik bantlardır (16). Olgumuzun antenatal izleminde oligohidramnion

veya amniyotik bant izlenmemiştir. İkiz gebelik dikoryonik diamniotik olsa da intrauterin alanın paylaşılması nedeniyle ekstremiteye bası ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Antenatal izlemde brakial veya femoral arterlerin USG doppler akımlarının takipleri rutinde yapılmadığı için gebelik süresince bu büyük arterlerin akımlarında azalma olup olmadığı bilmek mümkün değildir.

Doğumdan sonra ekstremiteelerde renk değişikliği, hareket kısıtlılığı, reflekslerin azalması, nabızların alınamaması durumlarında tromboemboliden şüphelenmek gerekir. Tromboemboli tedavisinde sistemik antikoagulanlar, topikal vazodilatörlere ek olarak hiperbarik oksijen uygulaması veya kateter yoluyla lokal veya sistemik doku plazminojen aktivatörü veya cerrahi trombektomi yapılabilmektedir. Tedavi tercihleri hastaya göre bireyselleştirilmeli, multidisipliner yaklaşım ile uygun tedavinin en kısa zamanda başlanması gerekmektedir. Olgumuz postnatal ikinci saatinde hastanemize ulaşmış olup etyolojiye yönelik testlerin alınması sonrası çocuk hematoloji ve el cerrahisi tarafından değerlendirilmiştir. Etkilenen bölgenin ekstremite distalinde olması, hayati organların etkilenmemiş olması ve sürecin antenatal başlangıçlı olmasından dolayı sistemik veya lokal tromboliz tedavisi ve cerrahi trombektomi uygun görülmemiştir. Bebeğe postnatal beşinci saatinde DMAH ilk dozu uygulanmıştır. Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, proinflatuvar sitokin sentezinde azalma sağlamakta, dolaşımı iyileştirmekte ve mikrotrombüs oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle, hastamıza pentoksifilin 30 mg/kg/gün dozunda 6 saatlik intravenöz infüzyonlar şeklinde 5 gün uygulanmıştır. Özellikle kateter sonrası görülen periferik arter iskemisinde kullanıldığında başarılı vaka serileri bildirildiğinden vazodilatasyon ve antitrombotik etkisinden faydalanmak üzere lokal nitrogliserin flaster 4 mm/kg, 1 cm² iskemik dokunun 1 cm çevresine uygulanmıştır (17). İzlemde medikal tedaviye yanıtın kısıtlı olması nedeniyle ekstremitenin nekrotik olmayan kısmını koruyabilmek için sınırlı amputasyon yapılması gerekmiştir. Tedavi seçenekleri arasında son sırada olan, amputasyon kararını almak için acele etmememiz gerekir çünkü klinik olarak görülen iskemi sınırı ile gerçekte olan iskemi hattı birbirinden uzak olabilir. Bu karar cerrahi, dahili branşların yanı sıra fizyoterapist, protez uzmanı ve psikoloğun bulunduğu heyet tarafından alınmalıdır.

Amaç geride maksimum fonksiyonu sağlayacak uzuv bırakan kısıtlı amputasyondur. Bu nedenle olgumuza nekrotik ve sağlam doku arasındaki demarkasyon hattının net olarak belirlendiği postnatal 35. günde kısıtlı ekstremite koruyucu amputasyon yapılmıştır.

Intrauterin başlangıçlı ulnar arter tromboembolisi olan olgumuz trombofilik faktörler varlığında ikiz gebeliklerin, dikoryonik diamniotik olsa bile tromboemboli için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

Teşekkür

Olgumuzun tedavi ve izlemine katkıda bulunan ESOGÜ Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'na teşekkür ederiz.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. G. Kenet, U. Nowak-Gottl. Venous thromboembolism in neonates and children. Clin Haematol 2012;25:333-4.
2. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996;88:900.
3. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. Thromb Haemost 1990;63:27-30.
4. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nation wide population-based study. J Pediatr 2011;159:663-9.
5. Kenet G, Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. Acta Haematol 2006;115:137-40.
6. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. Thromb Res 2009;123:805-9.
7. Rashish G, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Thomas S; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Spontaneous neonatal arterial thromboembolism infants at risk, diagnosis, treatment, and outcomes. Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24:787-97.
8. Arshad A, McCarthy MJ. Management of limb ischaemia in the neonate and infant. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:61-5.
9. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:245-9.

10. Nowak-Göttl U, vonKries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany:two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:163-7.
11. Carr MM, al-Qattan M, Clarke HM. Extremity gangrene in utero. J Hand Surg Br 1996;21:652-5.
12. Özdemir ÖMA , Kılıç İ , Küçüktaşçı K , Gürses D , Karaca A , Oto M, et al. Congenital Arterial Thrombosis in Newborn: a Case Report. Balkan Medical Journal 2011;28:331-4.
13. Nagai MK, Littleton AG, Gabos PG. Intrauterine gangrene of the lower extremity in the newborn:a report of two cases. J Pediatr Orthop 2007;27:499-503.
14. Dawkins RR, Marshall TL, Rogers MS. Prenatal gangrene in association with twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1055-7.
15. Bauer KA. (2020). Antithrombin deficiency. In: Leung LK L, TirnauerJS(Eds.),Uptodate.Availablefromhttps://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency?search=antitrombin%20III%20deficiency&topicRef=1355&source=see_link
16. Johnson D, Rosen JM, Khoury M, Stevenson D. Infarction of the upperlimbs associated with oligohydramnios and intrauterine compression. J Hand Surg Am 1988;13:408-10.
17. Vasquez P, Burd A, Mehta R, Hiatt M, Hegyi T. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn:a case report. J Perinatol 2003;23:348-50.