

پیش آگهی بیماران ضربه مغزی با اندازه گیری خرده فیبرینهای خون

* محمد رضا احصائی^۱ MD، غلامرضا بهادر خان^۲ MD، فریبرز ثمینی^۳ MD

^{۱،۲} دانشیار، ^۳ استادیار - جراحی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۵/۹/۲ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۳/۶

خلاصه

مقدمه: به طور کلی حوادث ضربه ای به عنوان سومین علت مرگ و میر در همه سنین محسوب می شوند. در این میان، مرگ متعاقب ضربه سر شایعتر از سایر علل می باشد. در مطالعات مختلف اختلالات انعقادی به عنوان یکی از عوامل تعیین کننده شدت ضربه در حوادث ناشی از ضربه سر مطرح می باشد. این مطالعه با هدف اندازه گیری خرده فیبرینهای خون در بیماران ضربه مغزی انجام شده است.

روش کار: در این مطالعه توصیفی- مقطعی، ۹۶ بیمار شامل ۲۲ بیمار با آسیب خفیف و ۷۴ بیمار با آسیب متوسط و شدید که در سال ۱۳۸۴ به بیمارستان امدادی مشهد ارجاع شده بودند در ۶ ساعت اولیه بعد از ضربه مورد بررسی قرار گرفتند. از تمام این بیماران علاوه بر بررسی کلینیکی و پاراکلینیکی کامل برای آنها FDP^۱ نیز اندازه گیری و با میزان طبیعی آن مقایسه گردید. مشخصات فردی و نتایج آزمایشگاهی و معاینات بالینی در پرسشنامه جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج: در اغلب مواردی که هماتوم تاخیری ایجاد شده بود، فاصله بین سی تی اسکن اولیه و سی تی اسکن نشان دهنده هماتوم کمتر از ۱۴ ساعت بوده است. میزان FDP با شدت ضربه سر در ارتباط بوده، رابطه معنی داری بین FDP و GCS^۲ وجود داشت. در مورد ضربه شدید سر مقادیر FDP بالا با BMR^۳ پائین و FDP پائین با BMR بالا مرتبط بوده اند. شایعترین نوع هماتوم تاخیری از نوع داخل پارانشیم بوده است.

نتیجه گیری: اندازه گیری FDP می تواند به عنوان یک عامل با ارزش برای پیشگویی شدت آسیب در بیماران با ضربه سر مطرح باشد و ممکن است بتوان با ایجاد تغییراتی در روند انعقاد خون پیش آگهی بیماران با آسیب جمجمه را بهتر کرد.

کلمات کلیدی: ضربه سر، اختلالات انعقادی، معیار اغمائی گلاسکو، بهترین پاسخ حرکتی

* مشهد - خیابان فدائیان اسلام بیمارستان شهید کامیاب، بخش جراحی مغز و اعصاب - نویسنده رابط

پست الکترونیک: mreza_ehsaei@yahoo.com

¹ Fibrin / Fibrinogen Degradation Product

² Glasgow Coma Scale

³ Best Motor Response

مقدمه

حوادث ضربه ای سومین علت مرگ و میر پس از بیماریهای قلبی و سرطانها می باشد. ضربه سر سه برابر بیشتر از سایر علل آسیبها باعث مرگ و میر می شود (۱).

مرگ و میر بعد از ضربه سر شدید به طور متوسط بین ۳۰-۴۰٪ است. در اکثر موارد بلافاصله پس از ضربه جمجمه آسیب ایجاد شده به صورت علائم عصبی پیشرونده و کاهش سطح هوشیاری تظاهر می نماید، اما ۱۰-۳۲٪ موارد، بیماران در ابتدای پذیرش دارای سطح هوشیاری طبیعی بوده اند و به تدریج به صورت تاخیری کاهش هوشیاری پیدا می کنند و یا گاهی دچار مرگ ناگهانی^۴ می شوند (۱).

در این بیماران میزان سطح هوشیاری به تنهایی معیار قابل اطمینانی جهت بر آورد شدت ضربه و احتمال کاهش هوشیاری تاخیری نمی باشد ولی می توان این دسته از بیماران را در گروه با خطر بالا طبقه بندی نمود و تحت مراقبت خاص قرار داد. یکی از اهداف بستری بیماران ضربه سر خفیف که به نظر می رسد با توجه هوشیاری طبیعی مشکل خاصی نداشته باشند، شناسایی تعداد معدودی از بیمارانی است که امکان کاهش هوشیاری آنها وجود دارد.

مغز دارای عوامل بافتی فراوانی است که به هنگام آسیب آزاد می شوند و از راه خارجی، روند انعقاد را فعال می کنند. هر چه عامل بافتی آزاد شده بیشتر باشد، اختلالات انعقادی بیشتر و شدیدتر است که این موضوع نشان دهنده شدت آسیب وارده می باشد. به نظر می رسد سطوح FDP دارای ارزش پیش آگهی مشابه معیار اغمایی گلاسکو باشد.

FDP به دنبال حل شدن لخته در خون ایجاد می شود و افزایش آن نشان دهنده فیبرینولیز اولیه یا ثانویه می باشد (۲-۳). میزان طبیعی FDP کمتر از ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر می باشد ولی ممکن است در اثر سوختگی ها، بیماریهای قلبی مادرزادی، هیپوکسی، DIC، عفونتها، بیماریهای کبدی، لوسمی، پره اکلامپسی، ترانسفوزیون ماسیو خون، آسیب و ... افزایش یابد. این مطالعه با هدف اندازه گیری تغییرات ایجاد

شده در انعقاد و فیبرینولیز بعد از ضربه سر در بالغین طراحی شده است و ارتباط آن با یافته های بالینی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی انجام شده است در ۹۶ بیمار با ضربه سر به مدت ۶ ماه که از مهر ماه ۱۳۸۴ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۴ در بخش مراقبتهای ویژه بیمارستان امدادی مشهد بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. از بین ۹۶ بیمار فوق ۷۴ بیمار مبتلا به ضربه سر شدید و متوسط ۲۲ بیمار ضربه سر خفیف داشتند. در تمام این بیماران مقادیر FDP در ۶ ساعت اول بعد از ضربه سر اندازه گیری شد. در این مطالعه مقادیر افزایش یافته FDP طبق تقسیم بندی اسلون^۵ به سه دسته زیاد ($FDP < 2000 \mu g/ml$)، متوسط ($2000 \mu g/ml < FDP < 5000 \mu g/ml$) و کم ($FDP > 5000 \mu g/ml$) تقسیم شد (۱۰، ۱۳). سپس میزان FDP بدست آمده یا میزان طبیعی آن مقایسه گردید. مشخصات فردی، سن، جنس، نوع آسیب، سطح هوشیاری مطابق معیار گلاسکو، وضعیت مردمکها و یافته های سی تی اسکن مغز در پرسشنامه جمع آوری گردید. بیمارانی که در سی تی اسکن اولیه آنها ضایعه فضاگیر مشاهده نشده بود ولی در سی تی اسکن کنترل بعدی که معمولاً ۶ تا ۸ ساعت بعد از اولین سی تی اسکن گرفته شده بود ضایعه جدیدی داشتند به عنوان موارد با ضایعات تاخیری در نظر گرفته شدند. در این بیماران مقادیر FDP قبل و بعد از ایجاد ضایعات تاخیری مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات جمع آوری شده با کمک نرم افزار SPSS 11.5 و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی با استفاده از آزمونهای کای اسکوئر و تی دانشجویی پردازش شد.

نتایج

از ۹۶ بیمار ۷ بیمار (۷/۳٪) زن و ۸۹ بیمار (۹۲/۷٪) مرد بودند. سن متوسط بیماران (SD) $17/0 \pm 36/4$ محاسبه شد.

⁵ Oslon

⁴ Talk and die

حداقل سن ۱۶ سال و حداکثر ۸۸ سال بود. متوسط معیار اغمایی گلاسکو بعد از احیا در زمان مراجعه در بیماران مبتلا

جدول ۱ - ارتباط سن و جنس با نوع ضربه در بیماران مورد مطالعه ۱۳۸۴

P value	نوع ضربه			جنس
	کل	ضربه سر شدید	ضربه سر خفیف	
	۹۶	۲۲	۷۴	جنس - سن تعداد
۰/۱۳۴	۸۹	۶۷	۲۲	M F
۰/۱۱۷	۳۶/۴ ± ۱۷ (SD)	۳۶/۲ ± ۱۸۱ (SD)	۳۷/۱ ± ۱۳/۱ (SD)	سن متوسط

جدول ۳ - مقایسه نوع ضربه با FDP در بیماران مورد مطالعه

۱۳۸۴

کل	FDP			نوع ضربه
	کم	متوسط	بالا	
۲۲	۹	۹	۴	ضربه سر خفیف
۳۲	۸	۵	۱۹	ضربه سر شدید
۵۴				

در ۷۴ بیمار با ضربه سر شدید یا متوسط، ۱۴ مورد ضایعات سر خفیف، FDP بررسی شد. ۴۴ نفر (۵۹/۴٪) از ۷۴ بیمار با ضربه شدید یا متوسط سر و تنها ۴ نفر (۱۸/۲٪) از بیماران با ضربه خفیف سر مقادیر FDP بالا داشتند که از نظر آماری اختلاف کاملاً معنی دار بود ($p=0/000$).

در بین بیماران با ضربه شدید یا متوسط، معیار اغمائی گلاسکو افرادی که FDP بالای ۲۰۰۰ میکرو گرم در میلی لیتر داشتند به طور معنی داری کمتر از بیماران با FDP پایین تر از مقدار فوق بود ($p=0/003$) $9/7 \pm 4/3$ versus $1/8 \pm 5/2$. در ۱۴ بیمار (۷۰٪) از ۲۰ بیمار با ضایعات اولیه، مقادیر FDP بالای مشاهده شد در حالی که تنها در ۴ بیمار (۱۸/۲٪) از ۲۲ بیمار با ضربه سر خفیف FDP بالا دیده شد که نشان دهنده اختلاف معنی دار بین دو گروه فوق است ($p=0/001$). گرچه در بیماران با ضایعه تاخیری مغز مقادیر FDP بالاتر از بیماران با DAI بود (۷۰٪ به ۴۱/۷٪) ولی اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشد.

در بیماران با ضربه سر شدید یا متوسط، BMR در بیماران با FDP بالای ۲۰۰۰ میکرو گرم در میلی لیتر به طور

در جدول ۲ یافته های سی تی اسکن و نوع ضربه در بیماران با ضربه سر شدید آورده شده است.

در ۲۳ بیمار (۳۱/۱٪) ضایعات فضاگیر در سی تی اسکن مغز مشاهده نشد و علائم این بیماران منطبق بر DAI بود. ۲۱ بیمار کنتوزیون مغز داشتند. ۱۴ بیمار (۱۸/۹٪) بیش از یک ضایعه در مغز داشتند.

از ۷۴ بیمار با ضربه سر شدید یا متوسط، ۱۴ مورد ضایعات تاخیری داشتند که در ۴ بیمار بیش از یک ضایعه (دو یا سه ضایعه) مشاهده شد. شایعترین ضایعه له شدگی مغزی (کنتوزیون مغزی) تاخیری بود (جدول ۲ و ۳).

جدول ۲ - ارتباط نوع ضربه با یافته های سی تی اسکن در

بیماران مورد مطالعه ۱۳۸۴

نوع ضربه	ضربه سر شدید یا متوسط		ضایعات داخل جمجمه تاخیری
	تعداد بیماران	%	
DAI	۲۳	۳۱/۱٪	-
Contusion	۲۱	۲۸/۴٪	۳/۶۴٪
SDH	۱۶	۲۱/۶٪	۳/۱۴٪
SAH	۱۰	۱۳/۵٪	۱/۷٪
ICH	۱۰	۱۳/۵٪	۴/۲۸٪
IVH	۶	۸/۱٪	۱/۷٪
EDH	۴	۵/۴٪	-

⁶ Diffuse axonal injury

در این میان وضعیت سیستم انعقادی یکی از عوامل تعیین کننده در بروز حوادث فوری و تاخیری مغزی می باشد مغز دارای عوامل بافتی فراوانی است که در صورت آسیب آزاد می شوند و از راه خارجی، روند انعقاد را فعال می کنند. هر چه عامل بافتی آزاد شده بیشتر باشد، اختلالات انعقادی بیشتر و شدیدتر است که این موضوع بیانگر شدت آسیب وارده می باشد. اخیراً از پارامترهای فیبرینولیتیک مثل: FDP, FB, DP, FgDP, D-Dimmer به عنوان مارکرهای قابل اطمینان تری برای سیستم انعقادی استفاده می شود، (۲، ۶). با این وجود نقش انعقاد در پاتوفیزیولوژی ضربه های مغز هنوز جای بحث دارد. سطوح FDP دارای ارزش پیش آگهی کننده مشابه معیار اغمایی گلاسکو می باشد و به نظر می رسد قادر به مشخص نمودن بیماران آسیب جمجمه با خطر بالا باشد (۳). مطالعه اخیر جهت بررسی تغییرات موجود در روند انعقاد و فیبرینولیز بعد از ضربه سر تنها در بالغین طراحی شده است و ارتباط آن با یافته های بالینی بررسی شده است. در دهه ۱۹۷۰ میلادی اکثر مطالعات بر روی ارتباط اختلالات انعقادی با صدمات ضربه ای متمرکز بود (۴-۶). در مطالعات بعدی ارتباط بین صدمات مغزی به دنبال ضربه با انعقاد منتشر داخل عروق مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط قابل توجهی بین شدت انعقاد منتشر داخل عروقی و بهبودی بیماران پیدا شد (۷، ۱۱، ۱۲). از بین آزمایشات انعقادی موجود، FDP حساس ترین نشانگر انعقاد منتشر داخل عروقی است (۱۰، ۱۱، ۱۳). اوسلون و همکارانش نشان دادند که تنها معیار اغمائی گلاسکو و سطح FDP و درجه DIC در پیشگویی پیش آگهی نقش دارند و بقیه آزمایشات انعقادی اطلاعات اضافی تری را بدست نمی دهند (۱۰). در مطالعه حاضر بیماران با ضربه شدید سر یا متوسط با بیماران مبتلا به ضربه سر خفیف مقایسه شده اند. در گروه با ضربه سر شدید یا متوسط، ۵۹/۴٪ بیماران FDP بالای ۲۰۰۰ $\mu\text{g/ml}$ داشتند در حالی که فقط

معنی داری کمتر از بیمارانی بود که FDP کمتری داشتند. (۳ \pm ۱/۵ versus ۴/۷ \pm ۱/۷, $p = ۰/۰۰۵$). همچنین در گروه با ضربه سر شدید یا متوسط میدریاز یکطرفه یا دوطرفه در بیماران با FDP بالای ۲۰۰۰ میکرو گرم در میلی لیتر به طور معنی داری بیشتر از بیماران با FDP با مقادیر پایین تر بود (۶۶/۷ versus ۱۵/۴, $p = ۰/۰۰۵$)

بحث

حوادث ضربه ای سومین علت مرگ و میر پس از بیماریهای قلب و سرطان می باشد. مرگ متعاقب ضربه سر بیش از سه برابر سایر علل ضربه ای است (۱).

بر اساس گزارشات، حدود ۶۰٪ بیمارانی که هماتوم های خارج نسج مغز دارند در عرض ۶ ساعت دچار کاهش هوشیاری می شوند. خونریزی داخل نسج مغزی (ICH) و له شدگی های مغز غالباً در زمانی بیشتر از ۶ ساعت موجب کاهش سطح هوشیاری می شوند. از لحاظ دسته بندی هماتومهایی که به طور تدریجی موجب کاهش سطح هوشیاری شده اند، هماتوم اپیدورال شایعترین بوده و ۵۹٪ از موارد را تشکیل می دهد و پس از آن به ترتیب هماتوم ساب دورال حاد با ۱۹٪ و خونریزی داخل نسج مغز با ۱۵٪ قرار دارند. در ۴۰٪ موارد ممکن است ترکیبی از انواع ضایعات وجود داشته باشد (۲، ۵). برخی از عوامل در بیماران با ضربه سر در زمان ضربه و یک سری از آنها بعد از وقوع ضربه، با پیش آگهی بیمار از لحاظ عملکردی و رفتاری مرتبط می باشد که از آن جمله می توان به: سن، سطح هوشیاری (با معیار GCS)، فعالیت مردمکها، هیپوکسی اولیه و کاهش فشار خون، وجود رفلکسهای ساقه مغز، یافته های سی تی اسکن، مارکرهای بیوشیمیایی مایع مغزی نخاعی، افزایش ICP^۷، میزان جریان خون مغزی، کیفیت الکتروآنسفالوگرام، سطح مونوآمینها در خون و نیز دیگر عوامل سیستمیک (هیپر ترمی، هیپوگلیسمی، عفونت ریوی و سپتی سمی) اشاره نمود (۸، ۹).

⁷ Internal Cerebro Hemoraghy

⁸ Internal Cranial Pressure

ای در صدمات منتشر و خفیف مغز نیز دیده می شود. آنها نشان دادند که شدت اختلالات انعقادی رابطه واضحی با مقدار انعقاد داخل عروق مغز دارد (۲۰، ۱۹).

علل مختلفی را برای هماتوم های تاخیری گزارش کرده اند مانند: از بین رفتن مکانیسمهای تنظیم کننده انعقاد، خونریزی وریدی که تجمع هماتوم ناشی از آن آهسته تر از خونریزی شریانی است، اختلال انعقادی. بنابراین وجود هماتوم اپیدورال تاخیری در این بیماران ممکن است در نتیجه گیری فوق اثر گذاشته باشد (۱۸، ۲۱). بدنبال صدمات وسیع بافتی بعد از ضربه، شرایط شیمیایی و بیوفیزیکی به گونه ای ایجاد می شود که انعقاد به طور وسیع فعال می گردد و مکانیسمهای طبیعی تنظیم کننده انعقاد مضمحل می شوند. در نتیجه ممکن است DIC^{۱۲} اتفاق بیفتد. بدنبال ضربه عوامل مختلفی را در ایجاد اختلالات انعقادی از جمله DIC مطرح کرده اند که عبارتند از: هیپوترمی، اختلالات کبدی و کاهش تولید فاکتورهای انعقادی، اسیدوز متابولیک و اختلالات انعقادی مصرفی. مهمترین محرک انعقاد داخل عروق، فاکتور بافتی^{۱۳} است که از سلولهای تخریب شده آزاد می شود و یا در سطح سلولهای آندوتلیال و مونوسیتها قرار می گیرد. مغز به مقادیر زیادی فاکتور بافتی دارد، بنابر این در صدمات مغزی به دنبال ضربه اغلب افزایش انعقاد و فیبرینولیز وجود دارد که موجب بسته شدن عروق کوچک و یا خونریزی می گردد. ایسکمی و ادم ایجاد شده، صدمه ثانویه مغز را به دنبال خواهد داشت (۲۲، ۲۳). علاوه بر نقش ترومبین در ایجاد فیبرین و مراحل انتهایی به دنبال صدمه اولیه مغز، ترومبین موجب صدماتی بر روی نورون ها و آستروگلیا ها نیز می شود و در نتیجه فعالیت های جبرانی در بافت مغزی مختل خواهد شد (۲۵).

نتیجه گیری

اندازه گیری FDP در ۶ ساعت اول بعد از ضربه جمجمه معیار خوب و قابل اطمینانی جهت برآورد شدت ضربه جمجمه

در ۱۸/۲٪ بیماران با ضربه خفیف سر FDP بالا مشاهده شد. در اکثر مطالعات انجام شده، اختلالات انعقادی تنها در بیماران با ضربه شدید سر بررسی شده اند (۱۵، ۱۴، ۱۰، ۴) و تنها در یک مطالعه اختلالات انعقادی در بیماران با ضربه سر شدید و بیماران با ضربه سر خفیف مورد مقایسه قرار گرفته است. کلر^۹ و همکارانش اختلالات انعقادی را در ۷٪ بچه های با ۱۵ GCS= پیدا کردند در صورتی که این مشکل در ۶۷٪ بیماران با GCS مساوی یا کمتر از ۱۴ ثبت شده است (۱۶، ۱۸، ۲۴). در این مطالعه در گروه بیماران دچار ضربه سر شدید یا متوسط، بیماران با FDP بالاتر از ۲۰۰۰ μg/ml، GCS پایین تری نسبت به بیماران با FDP پایین تر از (۲۰۰۰ μg/ml) داشتند. همچنین BMR در بیماران با FDP بالا نسبت به FDP پایین، کمتر بود. از طرفی در بیماران با FDP بالا درصد بیشتری میدریاز یک طرفه یا دوطرفه نسبت به بیماران با FDP پایین مشاهده شد. مطالعات مختلف نیز ارتباط اختلالات انعقادی به خصوص FDP را با معیار اغمایی گلاسکو و GOS نشان داده اند (۱۵، ۱۴، ۱۰، ۴). کایشی موتو^{۱۰} و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که غلظت فیبرینوژن با GCS در زمان بستری ارتباط واضح دارد و غلظت فیبرینوژن پلاسما در بیماران با بهبودی خوب یا ناتوانی متوسط (گروه ۱) پایین تر از بیمارانی است که دچار مرگ، ناتوانی شدید یا حالت زندگی نباتی (گروه ۲) شده اند (۱۵، ۱۷). غلظت پلاسمایی FDP که نشانگر فعالیت فیبرینولیز است در گروه ۲ بالاتر است و نتیجه گرفته اند که هم فیبرینولیز و هم فیبروژنولیز در اختلالات انعقادی ناشی از مرحله حاد صدمه مغزی دخالت دارند. استین^{۱۱} و همکارانش در سال ۲۰۰۲ گزارش کردند که انعقاد داخل عروق مغز در ضایعات فوکال و صدمات بسیار شدید مغز بسیار بارز است. البته انعقاد داخل عروقی مغز به طور قابل ملاحظه

⁹ Keller

¹⁰ Kushimoto

¹¹ Stein

¹² Disseminated Intravascular Coagulopathy

¹³ TF: Tissue Factor

بوده و ارتباط مستقیمی با GCS دارد. از این آزمایش می توان در بیمارانی که دچار ضایعه منتشر آکسونی مغز شده اند و سی تی اسکن طبیعی دارند، به منظور پیش گویی شدت ضربه و وضعیت نورولوژیک آنها استفاده کرد. شواهد نشان می دهد که اختلالات انعقادی که در اوج آن DIC قرار دارد، نه تنها پیشگویی کننده ای مناسب برای پیش آگهی بیماران مبتلا به ضربه جمجمه هستند بلکه خود با ایجاد صدمات مغزی ثانویه، پیش آگهی بیماران را بدتر می کنند.



References:

- 1- Youmans JR. Youmans neurological surgery, 4th ed. v3. Philadelphia: W.B Saunders; 1996. 1618-1708.
- 2- Kushimoto S, Yamamoto Y, Shibata Y, Sato M., Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and jalphaplasmin inhibitor deficiency in patients with sever head injury. Neurosur 2001; 49 (5): 1084-1090.
- 3- Corner KR, Lee KS, Kelly DL Jr. Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patient's with sever injury. Neurosur 1998 Oct; 43(4): 532-36.
- 4- Vavilala MS, Dunbar PJ, Rivara FP, Lam AM. Coagulopathy predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age. J Neurosur Anesthesiol 2001; 13:13-18.
- 5-Cafferata HT, Robinson AJ, Aggeler PM, et al. Intravascular coagulation in the surgical patient. Amer J Surg 1969; 118: 281.
- 6-Attar S, Hanashiro P, Mansberger A et al. Intravascular coagulation reality or myth. Surgery 1970; 68: 27.
- 7-Pondaag W. Disseminated intravascular coagulation related to outcome in head injury. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1979; 28: 98-102.
- 8-Preston FE, Malia RG, sworn MJ, et al. Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 241-8.
- 9-Van der Sande JJ, Velt Kamp JJ et al. Head injury and coagulation disorders. J Neurosurg 1978; 49: 357-65.
- 10- Olson JD, kaufman HH, Moake et al. The incidence and significance of homeostatic abnormalities in patients with head injuries. Neurosurgery 1989; 24: 825-32.
- 11- Kumuro E, Fukuda A, takemoto Y, Sato M, Kohoma A. [Disturbance of the coagulatory system in patients with head injury in acute phase]. No Shinkei Geka 1985; 13: 53-8.
- 12- Churliaev IuA, Lycher VG, Epifantseva NN, Afanas'ev AG. [Clinico-pathogenetic variants of disseminated intravascular coagulation syndrome in patients with severe craniocerebral trauma]. Anesteziol Reaminatol 1999; 3: 35-7.
- 13- String T, Robinson AJ, Blaisdell FW. Massive trauma. Effect of intravascular coagulation on progression. Arch Surg 1971, 102: 406-11.
- 14- Becker S, Schneider W, Kreuz W, Jacobi G, Schurrer I, Nowak-Gotti U. Posttraumatic coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe crebro-cranial trauma. Eu J Pediatr 1999; 158 (3): 5197-5202.
- 15- Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y. Implications of fibrinolysis in patients with closed head injury. J Neurotrauma 2003; 20: 357-63.
- 16- Keller MS, Fendya DG, Weber TR. Glasgow Coma Scale preDICted coagulopathy in pediatric traumatic patients. Seminar Pediatric Surg 2001; 10: 12-6.
- 17- Stein SC, Chen XH, Sinon GP, Smith DH. Intravascular coagulation: a major secondary insult in non traumatic brain injury. J Neurosurg 2002; 97: 1373-7.
- 18- Elsner H, Rigamonti D, Corradino G, Schlegel R Jr, Joslyn J. Delayed traumatic intracerebral hematoma: Spat-Apoplexie report of two cases. J Neurosurg 1990; 73: 808.
- 19- Kaufman HH, Moake JL, Olson JD, Miner ME, duCret RP, Pruess JL, Gildenberg PL. Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. Neurosurgery 1980; 7: 445-9.
- 20- Sawauchi S, Yuhki K, abe T. The relationship between delayed traumatic intracerebral hematoma and coagulopathy in patients diagnosed with a traumatic subarachnoid hemorrhage. No Shinkei Geka 2001; 29: 131-7.
- 21- Kurokawa Y, Hashi K, Uede T, Matsumura S, Kashiwabara S, Ishiguro M. Enlarging of intracranial hemorrhagic lesions and coagulative-fibrinolytic abnormalities in multiple-injury patients. 1989; 17:335-41.
- 22- Riesgo P, Piquer J, Botella C, Orozco M, Navarro J, Cabanes J. Delayed extracranial hematoma after mild head injury: report of three cases. Surg Neurol 1997; 48: 226-31.
- 23- Inamasu J, Nakamura Y, Saito R Horiguchi T, Kanai R, Ichikizaki K. Delayed, but acute progressive epidural hematoma after mild head injury. Am j Emerg Med 2001; 19: 324-5.
- 24- Lapoint LA, Von Rueden KT. Coagulopathes in trauma patients. AACN Clinical issues 2002; 13; 192-203.
- 25- Grenander A, Bredbacka S, Rydvatt A, Arochi R, Edner G, Koskinen LOD, Olivercrona M. Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury, a pilot study. J Neurosurg Anesthesiol 2001; 13; 49-56.