

Kafa Travmalarında Hematolojik Değişiklikler ve  
Prognoz Açısından ÖnemleriPROGNOSTIC VALUE OF HAEMATOLOGIC CHANGES  
IN HEAD TRAUMA

Dr. Aşkın GÖRGÜLÜ\*, Dr. Muzaffer DEMİR\*\*, Dr. Kenan ELİUZ\*, Dr. Sabahattin ÇOBANOĞLU\*

**ÖZET:** Bu prospektif çalışma kapalı kafa travmalı olgularda koagülasyon bozukluklarının derecesi ile prognozu arasındaki ilişkinin ortaya konulması için planlandı. 55 olgu Glasgow Koma Skalası (GKS) skoruna göre 3 gruba ayrıldılar: Grup 1 (GKS skoru 13-15), Grup 2 (GKS skoru 8-12), Grup 3 (GKS skoru 3-7.). Koagülasyon testleri (trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, öglobulin yıkım zamanı, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), D-Dimer, antitrombin III) ve bilgisayarlı tomografi tetkiki tüm hastalarda yapıldı. Kan örnekleri travma sonrası 6 ve 24. saatlerde, 3 ve 7. günlerde alındı. Cerrahi girişim yapılan olgularda, cerrahinin hemen öncesi ve sonrası ve anestezi induksiyonu sırasında ek kan örnekleri alındı. Grup 1'de tüm koagülasyon testleri normaldi. Grup 2 ve 3'de FYÜ ve D-Dimer seviyeleri önemli derecede yüksek, antitrombin III seviyeleri düşüktü. Bu değerler hastanın prognozuna göre değişim gösterdi. FYÜ, D-Dimer ve antitrombin III'ün künt kafa travmalı olguların prognoz tahmininde önemli olduklar saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** dissemine intravasküler koagülasyon, kafa travması, prognoz

**SUMMARY:** The present prospective study was undertaken to evaluate the relationship between degree of coagulopathy and prognosis after closed head injury. 55 patients were divided into three groups according to Glasgow Coma Scale (GCS) score: Group 1 (GCS score 13-15), Group 2 (GCS score 8-12), Group 3 (GCS score 3-7). Coagulation studies (platelet count), prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, euglobulin lysis time, fibrin degradation products (FDP), D-Dimer, antitrombin III) and computed tomography scan examinations were performed in all patients. Blood samples were taken in 6 hours, 24 hours, 3 days and 7 days after injury. In the operated patients, additional samples were collected immediately before and after surgery and during induction of anesthesia. In the group 1, all coagulation parameters were normal. In the group 2 and 3, FDP and D-dimer levels were abnormally higher and also antitrombin III level was significantly lower in the patients in group 2 and 3 ( $p < 0.01$ ). FDP, D-dimer and antitrombin III had an important value in estimation of prognosis in patient with blunt head injury.

**Key words:** Head injury, disseminated intravascular coagulopathy, prognosis

Kafa travmalı olguların tedavisindeki esas amaç ikincil hasarın önlenmesidir. İkincil hasarı oluşturan önemli etkenlerden biri de hemostatik dengenin bozulmasıdır. Kranyoserebral travmayı takiben ortaya çıkan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) özellikle santral sinir sistemi olmak üzere karaciğer, akciğer, böbrek ve pankreas gibi organlarda nekroz ve kanamaya yol açabilen fibrin trombüslerine neden olur (1,2,3). Bu durum peteşiyal kanamaların, geç hematomların, cerrahi sırasında kan kaybının artmasının yanı sıra akciğerlerde fonksiyon bozukluklarına (akut respiratuar distress sendromu),

\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı,

\*\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı,  
Yazışma Adresi: Aşkın GÖRGÜLÜ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı,  
Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

gastrointestinal sistem kanamalarına, derin ven trombozlarına da yol açabilir (2). Sonuç olarak ortaya çıkan DİK tablosu, kafa travması geçirmiş olgularda yaşam olasılığını ve iyileşme oranını doğrudan etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.

Kafa travması sonrası ortaya çıkan DİK tablosunun sıklığı küçümsenmeyecek oranlardadır. Derecesine bakılmaksızın tüm kafa travmalarından sonra oluşan koagülopati oranı % 2.5-13.5 arasında bildirilmiştir (4,5,6,7,8). Bu oran ciddi kafa travmalı olgularda % 71'e kadar yükselebilir (2,9). DİK tablosunun hem yüksek sıklıkta görülmesi, hem de yaşam olasılığına etki edecek derecede önemli bir etken olması nedeniyle son yıllarda çalışmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmamız kafa travması sonucu oluşan koagülasyon bozukluklarının prognoz üzerindeki etkileri ve klinik tablodaki değişiklikler ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amacıyla yapıldı.

**MATERYAL ve METOD**

1995-97 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na acil serviste konsülte edilen veya yatırılarak tedavi edilen akut kafa travmalı (travmanın ilk 6 saati) 2145 olgudan 55'i çalışmaya dahil edildi. Aynı dönemde kafa travması mevcut olan olgulardan beyin ölümünün geliştiği belirlenen, kanama bozukluğu anamnezi olan ve kranyum dışındaki lezyonlar nedeni ile acil cerrahi girişim gerektiren olgular çalışmadan çıkartıldılar. Olguların 38'i erkek, 17'si kadındı. Yaş aralığı 17 ile 75 arasında olup ortalama yaş 39'du. Travma nedeni 36 (%65) olguda trafik kazası, 11 (%20) olguda düşme, 8 (%15) olguda darp olarak saptandı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan hastaneye kabullerini takiben kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri elde edildi. Olgular Glasgow Koma Skalası (GKS) skorlarına göre üç alt gruba ayrıldılar.

Grup 1: GKS skoru'u 13-15 olan hafif travmalı olgular (15 olgu).

Grup 2: GKS skoru'u 8 - 12 olan orta şiddette travmalı olgular (20 olgu).

Grup 3: GKS skoru'u 3 - 7 olan ciddi travmalı olgular (20 olgu).

İlk gruptaki olgular acil serviste 24 saat gözlem altına alınarak bu sürenin sonunda gerekli önerilerle taburcu edildiler. İkinci ve üçüncü gruptaki olgular yatırılarak tedavi edildiler. İkinci gruptaki 20 olgunun 5'inde saptanan çeşitli intrakranyal lezyonlar nedeni ile cerrahi girişim uygulandı. Bu gruptaki olguların 12'si şifa ile taburcu edilirken, 8'i kaybedildi. Son gruptaki 20 olgunun 8'i cerrahi olarak tedavi edildi, olguların 13'ü kaybedildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan başvuru sırası (ilk 6 saat içinde), 24. saat, 3. ve 7. günlerde, ayrıca cerrahi girişim yapılan olgulardan cerrahinin hemen öncesi, induksiyon sırası ve cerrahinin hemen sonrasında kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde ts (elektronik sayıcı Abbott, Cell-Dyn 3500), pz (Neoplastine), aptt (C.K Prest), öglobulin yıkım zamanı (klasik yöntemle), fibrinojen (Fibri-prest), fyü (Spli-prest, latex partikül aglütinasyon yöntemi), D-Dimer (D-D Test, latex aglütinasyon semi-kantitatif slayt test) ve antitrombin III (Liatest, mikrolatex partikül immunoassay) incelemeleri yapıldı. Tüm koagülometrik testlerde ST4 yarı otomatik koagülometre kullanıldı. Koagülometre ve kullanılan tüm kitler Diagnostica Stago'dan (France) temin edildi. Tetkiklerin normal değerleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

**Tablo 1. Çalışmada kullanılan testler ve normal değerleri**

TEST	NORMAL DEĞERLER
Protrombin zamanı (pz)	11-13 sn, % 70-100 aktivite
Trombosit sayısı	150 000-400 000/mm <sup>3</sup>
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aptz)	28-36 sn.
Fibrinojen	200-400 mg/dl
Fibrin yıkım ürünleri (fyü)	10 g/ml <
Euglobulin lizis zamanı	90-120 dakika
D-Dimer	0.5 g/ml <
Antitrombin III	% 80-120 aktivite

Olguların klinik sonuçları Glasgow Çıkış Skoru (GÇS) ile belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede Mann Whitney-U (2'li karşılaştırmalar), Kruskal Wallis one way Anova ve Student Neuman Keuls (üçlü karşılaştırmalar) testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

**SONUÇLAR**

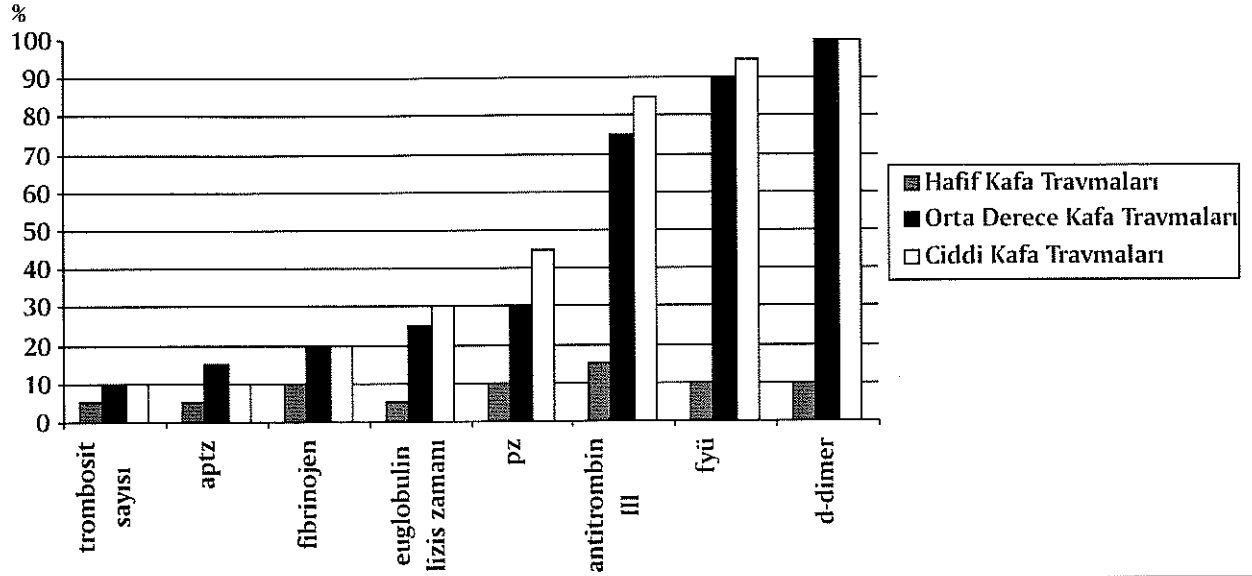
Hafif kafa travmalı olgu grubunda koagülasyon testleri normal sınırlardaydı. Orta ve ciddi kafa travmalı olgularda alınan ilk kan örneğinde (travmanın ilk 6 saati) ise tüm testler normal değerlere göre değişimler gösterdi. Orta ve ciddi kafa travmalı olgularda fyü (%90,%95), d-dimer (%100,%100) ve antitrombin III (%75,%85) yüksek oranlarda müsbetti (Şekil 1). Antitrombin III'de istatistiksel olarak anlamlı değişim mevcuttu ( $p < 0.01$ ). FYÜ ve d-dimer testlerinin sonuçları numerik değerler içermediği için bu testlerde istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Üç test için hastaneye kabul anında alınan kan örneğinde mevcut olan bu farklılık travmanın 24. saat, 3. ve 7. günlerinde alınan örneklerde de devam etti (Tablo 2). Orta ve ciddi kafa travmalarında diğer testler - trombosit sayımı (%10,%10), protrombin zamanı (%30,%45), aPTT (%15,10), fibrinojen (%20,%20), euglobulin lizis zamanı (%25,%30) - normal değerlerden düşük oranlarda değişimler gösterdi ve istatistiksel anlamlılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1).

Cerrahi girişim yapılan olgularda anestezinin hemen öncesinde, induksiyon sırasında ve cerrahinin hemen sonrasında alınan kan örneklerinde cerrahi girişimin testler üzerinde önemli bir değişim oluşturmadığı gözlemlendi.

Koagülasyon bozuklukları ile lezyonun niteliği arasındaki ilişki incelendiği zaman ekstradural hematoma olgularda testlerin intradural lezyonlara (akut subdural hematoma, kontüzyon, intraserebral kanama, subaraknoidal kanama) nazaran daha az etkilendiği göze çarpmaktaydı. Epidural hematoma 9 olgunun (5'i hafif, 2'si orta şiddette, 1'i hafif kafa travması) sadece 3'ünde testlerde bozukluk (trombosit 1, aptz 2, euglobulin lizis zamanı 2, fibrinojen 2, antitrombin III 1, d-dimer 3, fyü 2, pz 2 olgu) mevcuttu. 6 olguda tüm testler normal sınırlardaydı. Buna karşılık intradural lezyonların mevcut olduğu tüm olgularda (37 olgu) testler değişik oranlarda patolojik bulundu (trombosit 3/37 olgu, aptz 3/37 olgu, euglobulin lizis zamanı 10/37 olgu, fibrinojen 6/37 olgu, antitrombin III 30/37 olgu, d-dimer 37/37 olgu, fyü 32/37 olgu, pz 13/37 olgu). Ancak koagülasyon testlerinden hiçbirisi belirli bir intradural lezyona özgünlük göstermedi.

Klinik sonuç GÇS ile değerlendirildi. GÇS olguların 27'sinde 5, 3'ünde 4, 2'sinde 3, 2'sinde 2, 21'inde 1'di (Tablo3). Ancak olgu sayısının yeterli olmaması nedeni ile GÇS ile testler arasında istatistiksel ilişki araştırılmadı. Yaşayan ve ölen olgular açısından değerlendirildiğinde; fibrin yıkım ürünleri, d-dimer ve antitrombin III'ün ilk kan örneğindeki normal değerlerden yüksek orandaki farklılığı klinik gidişe uygun olarak zaman içindeki diğer örneklerde

Şekil 1. Kafa travmalı olgulardan alınan ilk kan örneklerinde koagülasyon testlerinin müsbet bulunma oranları



de devam etti. Yaşayan olgularda FYÜ ve D-Dimer'de zaman içinde giderek düşme, ölen olgularda giderek artma mevcuttu. Antitrombin III ise yaşayan olgularda artarken, ölen olgularda düşüş gösterdi (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların GÇS'na göre dağılımı

	GÇS 1	GÇS 2	GÇS 3	GÇS 4	GÇS 5
1.Grup (15 olgu)					15
2.Grup (20 olgu)	7	1	1	1	10
3.Grup (20 olgu)	14	1		2	3
Toplam (55 olgu)	21	2	1	3	18

### TARTIŞMA

DİK sekonder hiperfibrinolizis ile karakterize olan tromboz ve kanamalarla seyreden bir hemostaz bozukluğudur (10,11). Kapalı kafa travmaları sonucu ortaya çıkan DİK tablosu birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu konudaki ilk çalışma 1960'lı yıllarda Lewis ve Stezo tarafından yapılmıştır (12). Bu araştırmacılar köpeklere intravenöz yolla verdikleri beyin tromboplastininin tüketim koagülopatisi oluşturduğunu gözlemişlerdir. Beyin dokusu ve dura mater tromboplastinden çok zengindir. Kafa travmasını takiben hasarlanan dokudan kan dolaşımına salınan tromboplastin ekstrinsik pıhtılaşma sistemini aktive eder (1,5,13). Aynı zamanda oluşan endotelial hasar trombositleri ve intrinsik pıhtılaşma sistemini aktive eder. Hasarlı endotelial hücrelerden salınan endotelin-1 gibi vasoaktif peptidlerin (14) ve von Willebrand faktörünün (15) pıhtılaşmayı etkilediği bilinmektedir. Travma sonrasındaki katekolamin salınımı, şok, hipoksi ve hipotermi de DİK oluşumuna neden olabileceği ve mevcut DİK tablosunu ağırlaştırabileceği öne sürülmüştür (1). Koagülasyon bozuklukları penetran travmalarda künt travmalara göre daha sık rastlanılmaktadır (1,5,13,16). Literatürle uyumlu olarak (5-7) olgularımızda da koagülasyon testleri

ekstradural hematumlu olgularda büyük çoğunlukla (% 77.7) normal olarak bulundu. İntradural lezyonların mevcut olduğu tüm olgularımızda ise koagülasyon bozuklukları mevcuttu. Bu veriler hematolojik bozuklukların beyin kompresyonundan çok beyin dokusunun hasarından kaynaklandığını ve travma sonrası dedelene dokudan salınan tromboplastin gibi maddelerin koagülasyonu uyarak kompanse veya tabloya göre dekompanse DİK oluşturduğunu düşündürmektedir.

Van der Sandee ve ark.ları koagülasyon testlerinin beyin doku hasarını ortaya koymada BT'den daha hassas olduğunu bildirmişlerdir (17). Araştırmacılar 55 künt kafa travmasında, klinik tablonun ağır olduğu olgularda koagülasyon testlerindeki bozuklukların (FYÜ, %64) BT değişikliklerinden (%40) daha yüksek oranda olduğunu tespit etmişlerdir. FYÜ'nin çok yüksek değerlere ulaştığı olgularda BT'de hemorajik lezyon ve kitle etkisi görüldüğünü, ancak FYÜ'lerindeki yüksekliğin lezyonun lokalizasyonu ile ilgisinin olmadığını ortaya koymuşlardır. Bir başka çalışmada Pfenninger ve ark.ları ciddi pediatrik kafa travmalarındaki erken BT bulguları, koagülasyon testleri (PTT, fibrinojen) ve intrakranyal basınç ölçümlerinin klinik sonuç ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (7).

Koagülasyon testlerinin kafa travmalarındaki prognostik önemini vurgulayan birçok çalışma olmasının yanı sıra (3-6,9,18-20), ortaya çıkan bu hemostatik bozuklukların geç dönemde oluşabilecek serebral lezyonlar için de uyarıcı olabileceği bildirilmektedir (1). Kaufman ve ark.ları geç travmatik intraserebral hematumlu 12 olgunun 11'inde koagülasyon bozukluğu tespit etmişler ve geç iskemik ve hemorajik lezyonların oluşumunda DİK'in rolünü vurgulamışlardır (1). Literatürde travma sonrası PT ve PTT'nin uzamış, trombosit sayısının düşük olduğu olgularda geç dönemde intrakranyal lezyonların ortaya çıkabileceğini, bu nedenle bu hastaların seri bilgisayarlı

Tablo 2. Grup 1,2,3 ve yaşayan-ölen olguların FVÜ, D-Dimer değerlerine göre dağılımı ve Antitrombin III değerleri

	FVÜ ( olgu sayısı )															
	6. saat				24. saat				3. gün				7. gün			
	< 10	10-40	> 40		< 10	10-40	> 40		< 10	10-40	> 40		< 10	10-40	> 40	
1.Grup (15 olgu)	15				15											
2.Grup (20 olgu)		10	10		2	8	10	10	10	3	7		11	2	7	
3.Grup (20 olgu)		5	15			4	16	4	4	2	14		4	2	14	
Yaşayanlar (19 olgu)		10	9		5	7	7	12	8				15	4		
Ölenler (21 olgu)		6	15			5	16		4		17			4	17	
D-Dimer ( olgu sayısı )																
	6. saat				24. saat				3. gün				7. gün			
	< 0.5	0.5-1	1-2	2-4	4-8	< 0.5	0.5-1	1-2	2-4	4-8	< 0.5	0.5-1	1-2	2-4	4-8	
1.Grup (15 olgu)	15					15										
2.Grup (20 olgu)		7	1	4	8	5	2	1	6	6	10	2	1	6	11	6
3.Grup (20 olgu)			3	8	9		4		5	11	4	2		3	11	11
Yaşayanlar (19 olgu)		7	4	7	1	5	6	1	6	1	14	4	1		15	4
Ölenler (21 olgu)				5	16				5	16				4	17	17
Antitrombin III ( % aktivite )																
	6. saat				24. saat				3. gün				7. gün			
1.Grup (15 olgu)		80.40 ± 4.50				84.33 ± 4.16										
2.Grup (20 olgu)		66.25 ± 2.12				65.75 ± 4.01								66.40 ± 3.29		67.75 ± 3.12
3.Grup (20 olgu)		59.85 ± 2.13				61.00 ± 2.01								62.00 ± 2.48		60.50 ± 2.76
Yaşayanlar (19 olgu)		76.63 ± 4.22				76.17 ± 3.89								76.79 ± 4.86		82.26 ± 3.76
Ölenler (21 olgu)		58.80 ± 2.44				57.61 ± 3.02								56.76 ± 2.21		52.61 ± 3.04

tomografilerle takip edilmeleri gerekliliği belirtilmektedir (21). Travmanın ciddiyetine bakılmaksızın hastanın prognozu ile hemostatik parametreler arasında ilişki araştıran çalışmalarda aPTT, FYÜ ve D-Dimer ile güçlü, trombosit sayısı, TCT ve protrombin zamanı ile zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Rutin uygulanan bu testlere ek olarak Touho ve ark.ları 12 kafa travmalı olguda AT III, fibrinopeptid A, fibrinopeptid B ve 2-plasmin inhibitör düzeylerini saptamışlardır (22). Bu testlerin FYÜ'den daha duyarlı olmadığını, FYÜ'nin prognozu gösteren en iyi test olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız kafa travması sonucu oluşan koagülasyon bozukluklarının belirlenmesinde d-dimer, FYÜ ve antitrombin III'ün en etkili testler olduğunu ortaya koydu. Aynı zamanda bu 3 test klinik gidişe uygun değişimler gösterdi. Yaşayan olgularda FYÜ ve D-Dimer'de zaman içinde giderek düşme, ölen olgularda giderek artma mevcuttu. Antitrombin III ise yaşayan olgularda artarken, ölen olgularda düşüş gösterdi FYÜ fibrinojen veya fibrinin plasmin tarafından yıkılması sonucu ortaya çıkan bir yıkım ürünüdür. FYÜ'nin patolojik düzeyde artışı trombüs oluşumu sonrası fibrinolitik sistemin hiperaktivasyonunu gösterir. Beyin dokusundaki hasarın artışı plazma FYÜ konsantrasyonunda artışa yol açmakta, klinik tablonun ağırlaşmasına ve geç dönemde ek hasarların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (3,5,23). Nitekim Olson'un künt kafa travmalı 250 olgulu serisinde FYÜ bir olgu dışında tüm seride patolojik bulunmuştur (6). FYÜ seviyesi arttıkça prognoz kötüleşmiştir. Van der Sandee (23) (160 olguda % 59, 55 olguda % 60), Miner (2) (35 olguda % 71) ve Crone'nun (4) (33 olguda % 100) çalışmalarında FYÜ koagülopati için en hassas test olarak bulunmuştur. Ayrıca Crone ve ark.ları FYÜ yüksekliğinin kafa travmalı olgulardaki prognostik değerinin yanısıra ARDS gelişimi açısından da uyarıcı olduğunu bildirmektedir (4). FYÜ'nin orta şiddette kafa travmalı olgularımızda % 90, şiddetli kafa travmalı olgularımızda ise % 95 gibi yüksek oranlarda müsbet olması yukarıdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Buna karşılık çalışmamızda d-dimer de hem orta hem de şiddetli kafa travmalı tüm olgularda normalden yüksek düzeylerde bulundu. D-Dimer seviyelerindeki artış kanda plasmin ve trombinin varlığına işaret eder. Bu test FYÜ'nin analoğu olmasına karşılık FYÜ'ye göre daha hassastır (24). Hulka ve ark.ları (25) ciddi kafa travmalı 91 olgunun % 70'inde, Kearney ve ark.ları (26) ise 26 olgunun tümünde D-Dimer seviyelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Antitrombin III koagülasyon sistemini inhibe eden çok önemli bir serin proteazıdır. Esas olarak trombinin, buna ek olarak da intrinsek sistemde rol oynayan diğer faktörleri inhibe ederek trombüs oluşumunu engellemeye çalışır. Heparin bu inhibisyonu 1000-30000 kat artırır. DİK, AT III düzeyini düşüren en önemli edinsel koagülopati tablosudur. DİK tablosunun ağırlığı ile AT III düzeyinin düşüklüğü birbiri ile paralel gitmektedir (19,27). Bu testin oldukça hassas olduğunun bilinmesine karşılık çalışmamızda diğer iki teste göre daha düşük oranlarda

müsbet bulundu (orta derecede kafa travmalarının % 75, şiddetli kafa travmalarının % 85'i). Ayrıca daha kompleks ve pahalı bir tetkik olması da bu testin kafa travmalı olgular için uygulanabilirliğini azaltmaktadır.

Çalışmamız orta ve ciddi kafa travmalarının prognozu ile koagülasyon testlerindeki değişimler arasında yakın ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle FDP ve D-Dimer testleri bu olgularda prognoz tayini için yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Kaufman HH, Hui K-S, Mattson JC, et al : *Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulations in patients with head injury. Neurosurgery 15:34-42, 1984*
- 2- Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, et al : *Disseminated intravascular coagulation fibrynolytic syndrome following head injury in children: Frequency and prognostic implications. J Pediatr 100:687-691, 1982*
- 3- van der Sandee JJ, Emeis JJ, Lindeman J : *Intravascular coagulation: A common phenomenon in minor experimental head injury. J Neurosurg 54:21-25, 1981*
- 4- Crone KR, Lee KS, Kelly DL : *Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. Neurosurgery 21:532-536, 1987*
- 5- Kumura E, Sato M, Fukuda A, et al : *Coagulation disorders following acute head injury. Acta Neurochir (Wien) 85:23-28, 1987*
- 6- Olson JD, Kaufman HH, Moake J, et al : *The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. Neurosurgery 24:825-832, 1989*
- 7- Pondaag W : *Disseminated intravascular coagulation in head injured patients. Adv Neurosurg 6:159-163, 1978*
- 8- Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, et al : *Coagulopathy in acute head injury- a study of its role as a prognostic indicator. BJ Neurosurg 11:398-404, 1997*
- 9- Pfenninger J : *Early prediction of outcome after severe head injury in children. Z Kinderchir 39:223-228, 1984*
- 10- Bick RL : *Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. Am J Hemat 5:265-282, 1978*
- 11- Spero JA, Lewis JH, Hasibe U : *Disseminated intravascular coagulation. Findings in 364 patients. Thromb Haemost 43:28-33: 1980*
- 12- Lewis JH, Szato ILF : *Effects of intravenous tissue thromboplastic in dogs. Development of an anticoagulant. J Lab Clin Med 60:261-273, 1962*
- 13- Gando S, Teto I, Kubota M : *Posttrauma coagulation and fibrinolysis. Crit Care Med 20:594-600, 1992*
- 14- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al : *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332:411-415, 1988*

- 15- Muller-Berghaus G : Pathophysiology of generalized intravascular coagulation. *Semin Thrombo Hemost* 34:209-214, 1977
- 16- Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, et al : Defibrination after brain tissue destruction: A serious complications of head injury. *N Engl J Med* 290:043-1047, 1974
- 17- van der Sandee JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, et al : Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 55:718-724, 1981
- 18- Auer LM, Oh E : Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma: II. Platelet function. *Acta Neurochir (Wien)* 49:219-226, 1979
- 19- Preston FE, Malia RG, Sworn MJ, et al : Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:241-248, 1974
- 20- Tikk A, Noormaa V : The significance of cerebral and systemic disseminated intravascular coagulation in early prognosis of brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 28:96-97, 1979
- 21- Stein SC, Young GS, Talucci RC, et al : Delayed brain injury after head trauma: Significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 30:160-165, 1992
- 22- Touho H, Hirakawa K, Hinto A, et al : Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery* 19: 523-531, 1986
- 23- van der Sandee JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, et al : Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 49:357-365, 1978
- 24- Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM : Measurement of plasma D-Dimer levels with the use of monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 87:94, 1987
- 25- Hulka F, Mullins RJ, Frank EH : Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 131:923-928, 1996
- 26- Kearney TJ, BenttL, Grode M, et al : Coagulopathy and catecholamines in severe head injury. *J Trauma* 32:608-612, 1992
- 27- Hoots WK : Experience with antitrombin concentrates in neurotrauma patients. *Semin Thromb Hemost* 23:3-16, 1997