

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส : 5003-1-000-008-12-2560

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 6 ธันวาคม 2560

วันที่หมดอายุ : 5 ธันวาคม 2561

เรื่อง

โรคจากความเย็น

ผู้เขียน

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ทราบถึงอาการของโรค แนวทางการป้องกัน และการรักษาโรคที่เกิดจากความเย็น

คำสำคัญ

ความเย็น, freezing cold injury, hypothermia, chilblain, frostnip, frostbite

บทคัดย่อ

การที่ร่างกายอยู่ในสภาวะที่มีความเย็นจะทำให้มีการสูญเสียความร้อนมากกว่าปกติ ซึ่งถ้ามีความเย็นมาก ๆ จะส่งผลกระทบต่อร่างกายหลายประการ เช่น เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อ ระบบไหลเวียนในหลอดเลือดฝอย และอาจส่งผลถึงเมตาบอลิซึมในร่างกายด้วย ซึ่งการรักษาจะทำให้โดยให้ผู้ป่วยอยู่ในที่อบอุ่น ให้ยาเพิ่มการไหลเวียนของเลือด ให้วัคซีนหรือยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อและลดการอักเสบ หรืออาจให้ยาลดการจับตัวกันเป็นลิ่มเลือดด้วย ซึ่งถ้ามีอาการไม่มากเมื่อรักษาแล้วจะหายกลับสู่สภาพเดิม แต่หากมีความเสียหายของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะมากก็อาจจะรักษากลับสู่สภาพปกติไม่ได้ ทำให้ต้องเสียเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น ๆ ไป

โรคจากความเย็น

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ทราบถึงอาการของโรค แนวทางการป้องกันและการรักษาโรคที่เกิดจากความเย็น

บทคัดย่อ

การที่ร่างกายอยู่ในสภาวะที่มีความเย็นจะทำให้มีการสูญเสียความร้อนมากกว่าปกติ ซึ่งถ้ามีความเย็นมาก ๆ จะส่งผลกระทบต่อร่างกายหลายประการ เช่น เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อ ระบบไหลเวียนในหลอดเลือดฝอย และอาจส่งผลถึงเมตาบอลิซึมในร่างกายด้วย ซึ่งการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยอยู่ในที่อบอุ่น ให้ยาเพิ่มการไหลเวียนของเลือด ให้วัคซีนหรือยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อและลดการอักเสบ หรืออาจให้ยาลดการจับตัวกันเป็นลิ่มเลือดด้วย ซึ่งถ้ามีอาการไม่มากเมื่อรักษาแล้วจะหายกลับสู่สภาพเดิม แต่หากมีความเสียหายของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะมากก็อาจจะรักษากลับสู่สภาพปกติไม่ได้ ทำให้ต้องเสียเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น ๆ ไป

ความเย็น คือ สภาพบรรยากาศที่ทำให้ร่างกายมีการสูญเสียความร้อนมากกว่าปกติ สภาพบรรยากาศปกติทั่วไป คือ สภาพบรรยากาศในอาคาร ซึ่งอาจมีความผันแปรได้ตามสภาพสังคม และลักษณะภูมิอากาศตามธรรมชาติในแต่ละพื้นที่ โดยทั่วไปจะถือว่าสภาพแวดล้อมที่มีอุณหภูมิต่ำกว่า 18-20 องศาเซลเซียส เป็นสภาพแวดล้อมที่มีความเย็น¹

ความเย็นทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อด้วยกลไกหลายประการ กลไกแรก คือ การทำให้เกิดผลึกน้ำแข็งในเซลล์ของเนื้อเยื่อที่ถูกความเย็น กลไกต่อมา เชื่อว่าเป็นผลจากการทำลายระบบไหลเวียนในหลอดเลือดฝอย การอุดตันที่เกิดขึ้นจากระบบไหลเวียนเลือดนี้ไม่อาจกลับคืนได้ดังเดิมแม้เนื้อเยื่อจะได้รับความอุ่นเป็นปกติแล้ว นอกจากกลไกสองประการข้างต้นแล้ว ยังมีภาวะผนังหลอดเลือดฝอยเพิ่มการซึมผ่าน อันทำให้มีซีรัมรั่วซึมออกไปซึ่งอยู่ที่เนื้อเยื่อรอบ ๆ เส้นเลือดด้วย ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะเลือดข้น หนืด หรือหยุดไหลเวียนด้วย นอกจากนี้ความเย็นยังมีผลขัดขวางเมตาบอลิซึมของร่างกายโดยตรง อันจะกระทบต่อระบบการทำงานของเอนไซม์และกระบวนการต่าง ๆ ในเซลล์⁹

อุณหภูมิปกติของร่างกายสามารถแบ่งเป็นสองส่วนคือ

1. อุณหภูมิผิว (surface temperature) เป็นอุณหภูมิของผิวหนังและกล้ามเนื้อ
2. อุณหภูมิแกน (core temperature) เป็นอุณหภูมิของอวัยวะภายในร่างกาย เช่น สมอง ตับ ไต ม้าม ปอด

การที่อุณหภูมิร่างกายลดลงนั้นมีแนวโน้มที่จะทำให้การทำงานของสมองช้าลง การตัดสินใจช้าหรือหมดความรู้สึกและเสียชีวิตในที่สุด อาการเตือนในระยะแรกของการเจ็บปวดที่ปลายนิ้วมือ นิ้วเท้าจึงแสดงถึงอันตรายของความเย็นในระหว่างที่มีการสัมผัสกับความเย็น และเมื่อเกิดการสั่นอย่างรุนแรงเกิดขึ้นเมื่ออุณหภูมิในร่างกายลดลงถึง 35°C (95°F) อาจถือได้ว่าบอถึงอันตรายที่จะเกิดขึ้นจึงควรให้หยุดการสัมผัสความเย็นทันที¹⁶

พยาธิสภาพจากการบาดเจ็บจากความเย็น

1. การบาดเจ็บจากความเย็นชนิดไม่รุนแรง (Non Freezing cold injuries)

1.1 อุณหภูมิในร่างกายต่ำกว่าปกติ (35°C) (Hypothermia)

การสัมผัสกับความเย็นจัดเป็นเวลานานก่อให้เกิดผลเสียทางด้านสุขภาพต่อร่างกายทั่วไป และต่อร่างกายเฉพาะที่ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1.1 ผลเสียของความเย็นต่อร่างกายทั่วไป คือ ทำให้อุณหภูมิของร่างกายต่ำมาก (Systemic hypothermia) สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงเกิดจากร่างกายไม่สามารถปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ สุขภาพไม่ดี หรือดื่มสุรา

อาการและอาการแสดง เป็นภาวะที่อุณหภูมิในร่างกายต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส โดยการวัดทางทวารหนัก เมื่อสัมผัสกับสภาพแวดล้อมที่หนาวเย็น ร่างกายจะมีการตอบสนองทางสรีรวิทยา 2 แบบ⁹ คือ

1. การหดตัวของหลอดเลือดที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง
2. เพิ่มอัตราเมตาบอลิซึมของร่างกายเพื่อให้เกิดความร้อนโดยการเคลื่อนไหวร่างกาย และการสั่น

ในภาวะที่อุณหภูมิของร่างกายต่ำมากนั้น กลไกการตอบสนองนี้จะเสียไป อันเป็นเหตุให้อุณหภูมิร่างกายลดลง ซึ่งจะมีผลให้การใช้ออกซิเจนของร่างกายลดลงประมาณร้อยละ 7 ต่ออุณหภูมิร่างกายที่ลดลง 1 องศาเซลเซียส การ repolarization ของกล้ามเนื้อหัวใจจะลดลง และเกิด Ventricular fibrillation ซึ่งเป็นอันตรายที่สำคัญมาก หากภาวะอุณหภูมิของร่างกายต่ำมากนี้เกิดขึ้นซ้ำ ๆ หรือดำรงอยู่นาน จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากกลัยโคเจนที่สะสมไว้ถูกใช้หมดไป โดยภาวะนี้จะมีผลยับยั้งการสั่นของร่างกายด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยจะยังมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เชื่องซึม ผิวหนังเย็น ซีด ตัวแข็ง ถ้าเป็นมากทำให้มีอาการทางสมอง เพ้อคลั่ง หมดสติ หัวใจเต้นผิดปกติ ความดันเลือดต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการแสดงทางคลินิกเมื่ออุณหภูมิในร่างกายต่ำลง⁶

อุณหภูมิแกน		อาการทางคลินิก
°C	°F	
32	89.6	ความรู้สึกตัวลดลงเรื่อย ๆ การควบคุมระดับความดันโลหิตลดลง รูม่านตาขยาย แต่มีปฏิกิริยาต่อแสง สั่น
31	87.8	ความรู้สึกตัวลดลงเรื่อย ๆ การควบคุมระดับความดันโลหิตลดลง รูม่านตาขยาย แต่มีปฏิกิริยาต่อแสง สั่น
30	86.0	สูญเสียความรู้สึกตัวมากขึ้น กล้ามเนื้อตึงมากขึ้น การควบคุมชีพจรและความดันโลหิตลดลง อัตราการหายใจลดลง
29	84.2	สูญเสียความรู้สึกตัวมากขึ้น กล้ามเนื้อตึงมากขึ้น การควบคุมชีพจรและความดันโลหิตลดลง อัตราการหายใจลดลง
28	82.4	เกิดความผิดปกติที่เยื่อหุ้มหัวใจ ทำให้คลื่นหัวใจห้องล่างผิดปกติ
27	80.6	รูม่านตาไม่ตอบสนองต่อแสง รีเฟลกซ์ในร่างกายลดลง
24	75.2	ปอดบวม
18	64.4	โอกาสตายจากการบาดเจ็บจากโรคน้อยที่สุด

การรักษา ในทันทีที่พบผู้ป่วย ควรห่อตัวด้วยผ้าห่มที่อุ่นและแห้ง เคลื่อนย้ายผู้ป่วยด้วยความระมัดระวัง ไม่กระแทกกระทั้นเพราะอาจเกิดหัวใจเต้นผิดปกติจนหัวใจหยุดเต้นได้ และรีบนำส่งโรงพยาบาล

1.1.2 ผลเสียของความเย็นต่อร่างกายเฉพาะที่^{2, 11}

- a) **ผิวหนังแห้งและแตก** ซึ่งเกิดจากความเย็นของลมทำให้ความชุ่มชื้นบริเวณผิวหนังหายไป ทำให้มีอาการผิวหนังแห้งและแตก พบได้บ่อยที่สุดบริเวณริมฝีปาก แขน ขา รักษาด้วยการทาครีมที่เพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิว^{2,6} เช่น วานหางจระเข้ เพื่อป้องกันการขาดเลือดในชั้นหนังแท้ (dermal ischemia) ทาทุก 6 ชั่วโมง
- b) **ซิลเบลนส์ (chilblain or pernio)** เกิดขึ้นจากการที่ร่างกายต้องสัมผัสกับความเย็นขึ้นเป็นเวลานาน เชื่อกันว่าทำให้เกิดอันตรายต่อหลอดเลือดโดยทำให้หลอดเลือดหดตัว ในรายที่รุนแรงจะพบหลอดเลือดแดงอักเสบ บวม เมื่อเป็นนาน ๆ จะมีพังผืดขึ้นบริเวณส่วนปลาย จึงเกิดการขาดเลือด อาการเกิดขึ้นเฉียบพลันภายใน 12-24 ชั่วโมง หลังการสัมผัสความเย็น ผิวหนังบริเวณปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า ใบหู จะมีอาการคัน บวม แดง แล้วเขียวคล้ำ และมีตุ่มน้ำใส ในกรณีเรื้อรังผิวหนังเป็นก้อนนูนสีแดงคล้ำ เจ็บปวด อาจมีตุ่มน้ำเลือดซึ่งแตก เป็นแผลตื้น ๆ หายช้า รายที่รุนแรงเรื้อรังร่องแผลจะลึก เมื่อหายแล้วจะเป็นแผลเป็น^{2,6} ในการรักษาจึงควรได้รับการรักษาโดยแพทย์ด้วยการทำความสะอาดแผล และใช้ยาเพิ่มการไหลเวียนเลือด เช่น pentoxifylline (oxpentifylline), TPA (tissue plasminogen activator) ที่ช่วยลดการจับกันเป็นลิ่มเลือด (blood clot) โดยกระตุ้นการเปลี่ยนสาร plasminogen (สารตั้งต้นของ plasmin) ให้เป็น plasmin ในเลือด ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อย fibrin (โปรตีนที่ช่วยการแข็งตัวของเลือด) และที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำคือ Prazosin ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน หรือในรายที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย (secondary infection) ก็ให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย

รูปที่ 1 ลักษณะของ chilblain⁶



รูปที่ 2 ลักษณะ trench foot⁶



- c) **อิมเมอร์ชันฟุต (Immersion foot or trench foot; รูปที่ 2)** เป็นอันตรายที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อ โดยเนื้อเยื่อไม่แข็งเป็นเกล็ดน้ำแข็ง (nonfreezing injury) ทั่วไปเป็นอวัยวะที่เกิดอันตรายจากความเย็นได้มากที่สุด พบบ่อยในภาวะสงคราม มักเกิดขึ้นในช่วง 3-12 ชม. หลังการสัมผัสน้ำเย็นหรือโคลน ซึ่งปกติในอุณหภูมิต่ำกว่า 10 องศาเซลเซียส และเนื้อเยื่อจะถูกทำลายในช่วง 12-72 ชม.

สาเหตุ เกิดจากความเย็นทำให้เส้นเลือดหดตัว เลือดมีความหนืด การไหลเวียนเลือดช้าลง ออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ลดลง การที่เส้นเลือดหดตัวอยู่นานทำให้เกิดอันตรายต่อหลอดเลือดฝอยของผิวหนัง กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อ และเส้นประสาท

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ความเปียกชื้น อุณหภูมิของร่างกายต่ำ การสัมผัสกับความเย็นเป็นเวลานาน การเคลื่อนไหวน้อย การอยู่ในเนื้อที่จำกัด เช่น สวมถุงมือ รองเท้า การมีโรคหลอดเลือด และโรคกระดูก การขาดอาหาร และสูงอายุ

อาการและอาการแสดง การดำเนินโรคแบ่งเป็น 3 ระยะ

ระยะแรก เป็นระยะขาดเลือด ผิวหนังซีด เย็น ชา และบวม คลำชีพจรไม่ได้

ระยะที่สอง จะรู้สึกว่ามีบริเวณนั้นเต้นได้ตามชีพจร แสบร้อน ผิวหนังมีลักษณะบวมแดง ร้อนแห้ง ไม่มีเหงื่อ บวมมากขึ้น

ระยะที่สาม มีตุ่มน้ำเหลืองปนเลือด ถ้าปล่อยไว้อาจกลายเป็นแผลเน่า เนื่องจากขาดเลือดมาเลี้ยง (gangrene) มีข้อแข็ง กล้ามเนื้ออ่อนแรง ลีบ เดินลำบาก อาการดังกล่าวคงอยู่ได้นานเป็นเดือนถึงหลาย ๆ ปี

การรักษา พาผู้ป่วยไปอยู่ที่อบอุ่น และนำส่งโรงพยาบาล การรักษาจะทำความสะอาดที่เท้า จะให้ยกเท้าสูง เพื่อเพิ่มการไหลเวียนกลับของหลอดเลือดดำจะลดอาการบวมอักเสบ จากนั้นแช่เท้าในน้ำอุ่นที่อุณหภูมิ 40-42 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15-30 นาที ซึ่งจะเพิ่มการไหลเวียนของโลหิต และลดอาการปวดด้วยยาบรรเทาปวด หรือยาต้านการอักเสบ^o เช่น ibuprofen ในขนาด 200 mg วันละ 4 ครั้ง ในกรณีที่ปวดมากอาจให้ยาในกลุ่ม narcotic pain drugs

2. การบาดเจ็บจากความเย็นชนิดรุนแรง (Freezing cold injuries)^{2, 11}

2.1 ฟรอสต์นิพ (Frostnip) อาการจะไม่รุนแรง เนื้อเยื่อไม่ถูกทำลาย สามารถหายกลับสู่สภาพเดิมได้

2.2 ฟรอสต์ไบท์ (Frostbite)²⁻⁶ เป็นอันตรายที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อเมื่อกระทบความเย็นจัด จะแข็งตัวเป็นเกล็ดน้ำแข็ง (Freezing cold injury)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง เกิดจากความเย็นทำให้เนื้อเยื่อแข็งตัวเป็นเกล็ดน้ำแข็ง

กลไกการเกิดโรค หลังจากเนื้อเยื่อถูกความเย็นจัดจนแข็งตัวเป็นเกล็ดน้ำแข็ง เซลล์จะแตกและมีการสลายตัวของโปรตีน เกิดอันตรายต่อหลอดเลือด ความเย็นทำให้เกิดเลือดและเม็ดเลือดแดงจับกลุ่มกัน เกิดการอุดตันของหลอดเลือด ไม่ว่าจะกลไกการเกิดโรคจะเป็นแบบใดก็ตาม หลังจากเนื้อเยื่อแข็งตัวเป็นเกล็ดน้ำแข็งจะทำให้เนื้อเยื่อตายเนื่องจากการขาดเลือด

รูปที่ 3 ลักษณะ dry gangrene¹⁴



อาการและอาการแสดง ในระยะแรกของโรค ผิวหนังบริเวณปลายจมูก ติ่งหู คาง แก้ม ปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า จะมีสีซีด ชา เรียกว่า ฟรอสต์นิพ (frostnip) ซึ่งถ้าปล่อยทิ้งไว้โรคเป็นมากขึ้นเรียกว่า “ฟรอสต์ไบท์” มีอาการและอาการแสดงโดยเนื้อเยื่อที่ถูกความเย็นจนแข็งตัว จะทำให้ผิวหนังมีสีขาว หรือสีเหลืองจนกระทั่งน้ำแข็งในเนื้อเยื่อละลาย จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเริ่มตั้งแต่ ชา ผิวหนังเขียวเป็นจ้ำ ๆ บวมแดง และปวดแสบปวดร้อน เกิดตุ่มน้ำใน 24-48 ชั่วโมง และมีการหลุดลอกของผิวหนัง³⁻⁶ บางรายอาจมีการขาดเลือดอย่างรุนแรงทำให้เนื้อเยื่อตายแห้ง (dry gangrene) ทำให้อวัยวะส่วนปลายหลุดออกมาได้เอง (autoamputation) ดังแสดงในรูปที่ 3

การรักษา พาผู้ป่วยไปอยู่ในที่อบอุ่นและ นำส่งโรงพยาบาล สามารถป้องกันพรอสทีไบท์ ได้ตั้งแต่ระยะที่เป็นพรอสทีนิฟ ซึ่งมีอาการชา ซีด ไม่ควรปล่อยให้ทิ้งไว้ ต้องรีบหลีกเลี่ยงความเย็นจัด¹⁴ ต้องให้ยาแก้ปวดทฤษฎีกร่วมด้วยเสมอในรายที่มีเนื้อตายแล้ว และข้อควรระวังที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง คือ การป้องกันการติดเชื้อหลังจากให้ความอบอุ่นเนื้อเยื่อแล้ว และป้องกันไม่ให้เกิดตุ่มถุงน้ำที่ผิวหนัง (blebs) ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการกระทบกระแทกบริเวณนั้น ๆ ถ้ามีการติดเชื้อเฉพาะที่ อาจล้างแผลให้สะอาดโดยการล้างด้วย povidone-iodine เป็นต้น

บทสรุป

ความเย็นนอกจากจะทำให้เกิดโรคหรืออันตรายต่างๆ ต่อร่างกายดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดที่ทำให้มีอาการมากขึ้น เช่น ทำให้ Raynaud's Phenomenon หรือโรคนิ้วซีด (vibration white fingers) เป็นมากขึ้นได้ การรักษาความอบอุ่นให้ร่างกาย การหลีกเลี่ยงไปในสถานที่หนาวเย็นเมื่อร่างกายไม่สมบูรณ์พอ ก็เป็นแนวทางการป้องกันหนึ่งที่จะลดอันตรายจากความหนาวเย็นได้ อีกทั้งควรงดการสูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หรือคาเฟอีนร่วมด้วย ยาที่ใช้ในการรักษาโรคนิ้วซีดจะใช้ยาในกลุ่มขยายหลอดเลือด (vasodilators) เช่น การช่วยให้อุณหภูมิบริเวณนั้น ๆ เพิ่มขึ้นในระยะเวลาดำเนินการ โดยใช้ transdermal nitroglycerine หรือให้ nitrate ในรูปแบบรับประทานที่ออกฤทธิ์นาน นอกจากนี้ยาที่ใช้ได้ผลดีคือ nifedipine ในขนาดต่ำ โดยให้ในรูปแบบของ sustained-release ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน จึงจะส่งผลให้ลิ้มเลือดสลายหรือละลายได้ ยาในกลุ่มนี้ เช่น alteplase, reteplase, tenecteplase

เอกสารอ้างอิง

1. Danzl, Daniel F. "Disturbances Due to Cold." In *Conn's Current Therapy*, ed. Robert E. Rakel. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1996.
2. McCauley, Robert L., et al. "Frostbite and Other Cold-Induced Injuries." In *Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies*, ed. Paul S. Auerbach. St. Louis: Mosby, 1995.
3. Bjerke, H. Scott, and Amit Tevar. "Frostbite." Available online at www.emedicine.com/med/topic2815.htm
4. "Frostbite Fact Sheet." Available online at www.mckinley.uiuc.edu/handouts/frostbit/frostbit.html
5. "Frostbite." *KidsHealth for Parents*. Available online at www.kidshealth.org/parent/firstaid_safe/emergencies/frostbite.html
6. Long WB 3rd, Edlich RF, Winters KL, Britt LD. Cold injuries. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(1):67-78.
7. Gentilello LM. Advances in the management of hypothermia. *Surg Clin North Am*. Apr 1995;75(2):243-56.
8. Ainslie PN, Reilly T. Physiology of accidental hypothermia in the mountains: a forgotten story. *Br J Sports Med*. Dec 2003;37(6):548-50.
9. Hervey GR. Proceedings: Physiological changes encountered in hypothermia. *Proc R Soc Med*. Oct 1973;66(10):1053-8.
10. Edlich RF, Hill LG, Mahler CA, Cox MJ, Becker DG, Horowitz JH, et al. Management and prevention of tetanus. *J Long Term Eff Med Implants*. 2003;13(3):139-54.
11. Twomey JA, Peltier GL, Zera RT. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostbite. *J Trauma*. Dec 2005;59(6):1350-4; discussion 1354-5.
12. Cappaert TA, Stone JA, Castellani JW, Krause BA, Smith D, Stephens BA. National Athletic Trainers' Association position statement: environmental cold injuries. *J Athl Train*. Oct-Dec 2008;43(6):640-58.
13. McCauley RL, Hing DN, Robson MC, Heggors JP. Frostbite injuries: a rational approach based on the pathophysiology. *J Trauma*. Feb 1983;23(2):143-7.
14. Heggors JP, Robson MC, Manavalen K, Weingarten MD, Carethers JM, Boertman JA, et al. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med*. Sep 1987;16(9):1056-62.
15. Kanzenbach TL, Dexter WW. Cold injuries. Protecting your patients from the dangers of hypothermia and frostbite. *Postgrad Med*. Jan 1999;105(1):72-8.
16. Harirchi I, Arvin A, Vash JH, Zafarmand V. Frostbite: incidence and predisposing factors in mountaineers. *Br J Sports Med*. Dec 2005;39(12):898-901; discussion 901.