



Travma ve Koagülasyon

Trauma and Coagulation

Murat Yılmaz, Melike Cengiz, Yetkin Çeray, Atilla Ramazanoğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

Travmaya bağlı gelişen kanama ve pıhtılaşma bozuklukları sık görülen ve mortaliteyi arttırıcı patolojik süreçlerdir. Bu nedenle, travma hastaları fizyolojik yanıt olarak gelişen antikoagülan ve fibrinolitik aktivite artışını şiddetlendirebilecek hipoperfüzyon, hipotermi, asidoz ve hemodilüsyondan korunmalıdır. Ağır travmalı hastalarda hasar kontrol cerrahisi ve resüsitasyonu uygulanması ve protokollere uygun miktar ve içerikte kan ve kan ürünleri transfüzyonları yapılması hayatta kalma oranlarını artırabilir. Fibrin oluşumunu arttırıcı (fibrinogen, desmopressin, faktör VIIa) veya fibrin yıkılmasını önleyici medikal tedavilerin (traneksamik asit) kullanılması seçilmiş olgularda önerilmekle birlikte bu ajanların travma hastalarındaki etkinlikleri kanıtlanmamıştır. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9:71-6)

Anahtar Kelimeler: Travma, koagülasyon, yoğun bakım

SUMMARY

Bleeding and coagulation disorders related to trauma are pathological processes which are frequently seen and increase mortality. For the purpose, trauma patients should be protected from hypoperfusion, hypothermia, acidosis and hemodilution which may aggravate the increase in physiological responses to trauma as anticoagulation and fibrinolysis. Performing damage control surgery and resuscitation and transfusion of adequate blood and blood products in terms of amount and content as stated in protocols may increase the rate of survival. Medical treatments augmenting fibrin formation (fibrinogen, desmopressin, factor VIIa) or preventing fibrin degradation (tranexamic acid) have been proposed in selected cases but the efficacy of these agents in trauma patients are not proven. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9:71-6)

Key Words: Trauma, coagulation, intensive care unit

Giriş

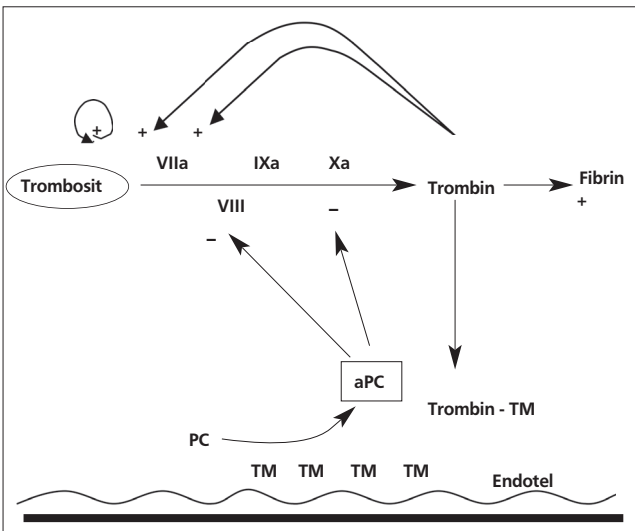
Travma ile ilişkili koagülasyon bozuklukları yıllarca basit bir koagülasyon kaskadı sorunu olarak anlaşılmış ve tedavi 1940'lı yıllarda hemofili hastaları için geliştirilmiş olan pıhtılaşma zamanı testleriyle yönlendirilmiştir.

Hemostaz bilimindeki gelişmeler ile travma ile ilişkili koagülopati (TİK) konusunda da son 10 yılda ciddi gelişmeler yaşanmış ve antikoagülan ve fibrinolitik sistemlere yeniden ilgi gösterilmiştir.

TİK sık görülen, yüksek mortalite, morbidite ve uzun dönem yoğun bakım ve hastanede kalış süresiyle seyreden patofizyolojik bir durumdur. Yapılan çalışmalar ile acil servise getirilen ciddi travma hastalarının en az dörtte birinde başvuru anında koagülasyon bozukluğunun bulunduğu ve bu hastaların mortalitelerinin ise 5 kat arttığı gösterilmiştir (1-3). Bu kadar sık görülen ve yüksek mortaliteyle seyreden TİK konusunda yapılan çalışmalarda ortak bir tanımlama bulunmamakla birlikte genellikle tanımlama protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) kullanılarak yapılmıştır. Daha az sıklıkla da INR kullanılmıştır. Travma ile başvuran hastalarda PT>18 sn veya PTT>60 sn veya INR>1,5 olması koagülopati ile ilişkilendirilmiştir (4).

Travmada Koagülopatinin Mekanizması

Klasik koagülasyon kaskadı, intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalardan oluşan ve yaklaşık 50 yıldır kullanılan bir kaskaddir. Ve bu kaskadın son ürünü pıhtının sağlamlığını sağlayan fibrin polimeridir. Plazma proteini fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi otuzdan fazla reaksiyon gerektiren karmaşık bir işlemdir.



Şekil 1. Travmada antikoagülasyonun mekanizması (PC: protein C, aPC: aktive protein C, TM: trombomodülin)

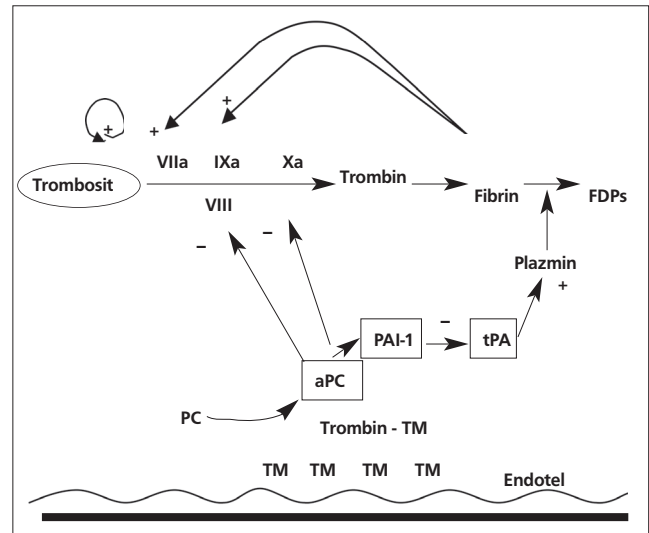
Normal koşullarda vasküler yaralanma anında önce vasküler spazm, ardından o bölgede bir trombosit tıkaçı ve sonrasında da fibrin ile bu tıkaçın sağlamlaştırılması gerçekleşir. Travma anında ise organizmada sistemik kan akımının devamlılığını sağlamak amacıyla bu pıhtıyı sınırlandırma (antikoagülasyon) ve eritme (hiperfibrinoliz) yoluna gider. Kısacası travmada artmış antikoagülan ve artmış fibrinolitik aktivite söz konusudur.

Antikoagülasyon

Travmaya bağlı düşük akım, hipoperfüzyon ve sonuç olarak gelişen hipoksi nedeniyle damar endotelinden trombomodulin salınımı gerçekleşir ve trombomodulin yüksek afinitesiyle dolaşımda bulunan trombin ile trombin-trombomodulin (Tr-TM) kompleksini oluşturur. Meydana gelen bu kompleks protein C (PC) aktivasyonuna neden olur. Aktif hale gelen PC (aPC), Faktör V ve Faktör VIII'i inhibe eder. Özellikle FV, protrombin aktivasyonunda rol oynar ve bu faktörlerin inhibisyonu nedeniyle protrombin aktivasyonu ve sonuçta pıhtı oluşumu gerçekleşmez. Ayrıca yüksek afiniteleri nedeniyle oluşan Tr-TM kompleksi sonucu dolaşımda serbest trombin miktarı azalır ve azalan trombin dolayısıyla fibrinojenden fibrin oluşumu engellendiği için pıhtı oluşumu gerçekleşemez (Şekil 1).

Hiperfibrinoliz

Pıhtının sağlamlığını sağlayan fibrinin yıkımı plazminin etkisiyle gerçekleşir. Plazmin ise plazminojen aktivatörlerinin yardımıyla plazminojenden oluşur. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) travma ve iskemi sonrası endotelden salgınır. Bu kontrol mekanizması sayesinde pıhtının yayılması azaltılır. Burada da salınan trombomodülin ve oluşan Tr-TM kompleksinin aktivasyonu PC'den oluşan aPC süreçten sorumludur. aPC'nin plazminojen aktivatör inhibitör-1'i



Şekil 2. Travmada hiperfibrinoliz mekanizması (PC: protein C, aPC: aktive protein C, TM: trombomodulin, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1, tPA: doku plazminojen aktivatörü)

(PAI-1) inhibe etmesiyle tPA üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar. Hipoperfüzyona bağlı salınması ve üzerindeki inhibitör etkinin de kalkmasıyla dolaşımda tPA miktarı artar ve sonuçta plazminojenden plazmin oluşumu artar. Bu da fibrinin yıkımını gerçekleştirir (Şekil 2).

Dolayısıyla travmaya bağlı koagülopati, artmış antikoagülasyon ve hiperfibrinoliz ile karakterize hipoperfüzyon tarafından başlatılır.

Travmaya bağlı koagülopatinin tetikleyicileri

Travmatik yaralanma sonrası koagülopati multifaktöriyeldir ve altı anahtar başlatıcısı olduğu görülür:

- Doku travması
- Şok
- Hemodilüsyon
- Hipotermi
- Asidemi
- İnflamasyon

Doku Travması

Ezici veya patlama sonrası yaralanmalar aşırı doku hasarına neden olurken delici yaralanmalara bağlı doku hasarı daha az görülür. Fakat koagülopati her iki tarzda yaralanma sonrası da görülebilir. Klinik olarak koagülopatinin derecesi travmanın şiddeti ile doğru orantılıdır. Brohi ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yaralanma şiddetinin artmasıyla koagülopati gelişme sıklığının da arttığını göstermişlerdir. Bu hastalarda görülen koagülopatinin de artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

Şok

Şok, yetersiz organ perfüzyonu olarak tarif edilmiş patofizyolojik bir olaydır. Çeşitli çalışmalarda doku hipoperfüzyonunun şiddeti ile koagülopatinin derecesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6). 2007 yılında yapılan bir çalışmada, hasarın ciddiyeti ne olursa olsun normal baz defisitine sahip hiçbir hastada uzamış PT veya PTT görülmemiştir. Baz defiti <6 mEq/L olan hastaların %2'sinde uzamış pıhtılaşma zamanı var iken >6 mEq/L olan hastalarda bu oran %20 idi (5). Burada aslen asit-baz denge bozukluğundan bahsediyorsun. Doğrudan hipoperfüzyona bağlamak ne kadar doğru olur bilmiyorum. Doku travması ve sistemik hipoperfüzyonla seyreden şok, yaralanma sonrası koagülopati gelişiminden sorumlu primer faktör olarak görülmektedir.

Hemodilüsyon

Travmada klinik koagülopatinin majör nedeni koagülasyon faktörlerinin dilüsyonudur (7,8). Şok sırasında intravasküler hidrostatik basınç azalması sonucu interstisyel alandan intravasküler alana koagülasyon faktörlerinden fakir sıvı şifti olur. Ayrıca resüsitasyon amacıyla intravenöz sıvıların ve eritrositlerin (RBC) transfüzyonu sonucu dilüsyon daha da artar ve pıhtılaşmada bozulma meydana gelir. 2003 yılında İngiltere'de 1088 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların travma yerinden acil

servise kadar geçen sürede aldıkları ortalama sıvı miktarı 500 mL olarak hesaplanmış ve sıvı uygulaması ile koagülopati sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (1). 2007 yılında Almanya'da 8724 hastayı kapsayan çalışmada ise hastane öncesi dönemde hastalara daha yüksek hacimlerde (ortalama 2200 mL) sıvı verilmiş ve üç litreden daha fazla sıvı verilen hastaların %50'sinde koagülopati meydana geldiği gösterilmiştir (3).

Hipotermi

Travma hastalarında ısı kaybı hasar anında başlar ve şok, hipoperfüzyon, soğuğa maruz kalma ve hareketsizlik süresi uzadıkça hipotermi şiddetlenir. Cerrahi sırasında vücut boşluklarının dışa açılması ve ısıtılmadan verilen sıvılarla da iyatrojenik olarak hipotermi derinleşir. Hipotermi, koagülasyon proteaz aktivitesini ve trombosit fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Wolberg ve ark. yaptıkları çalışmayla, 33 °C'nin altındaki vücut sıcaklığında hem trombosit fonksiyonlarında hem de koagülasyon enzim aktivitesinde azalma meydana geldiği ve kanamaya eğilim olduğu gösterilmiştir (9).

Asidemi

Tipik olarak düşük akımlı şok sırasında ortaya çıkan hipoperfüzyona ve resüsitasyon sırasında uygulanan klor iyonuna bağlı olarak asidoz, travmada sık rastlanılan bir durumdur. Asideminin kendisi plazma proteazlarının fonksiyonunu bozar. Hücre yüzeyindeki koagülasyon faktörü komplekslerinin aktivitesi asidik ortamda belirgin olarak azalır. Meng ve ark. yaptıkları çalışmayla, FXa/Va kompleksinin aktivitesinde pH=7,2'de %50, pH=7,0'da %70 ve pH=6,8'de %90 azalma meydana geldiğini göstermişlerdir (10).

İnflamasyon

Travma inflamasyonun tetikleyecilerinden birisidir ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu travmada sık rastlanılan bir durumdur. Endotel aktivasyonu ve yaralanma immün sistemin selüler ve hümmoral elemanlarının aktivasyonuna neden olur ve bu tahmin edilenden daha çabuk ortaya çıkar. Koagülasyon ve inflamasyon sistemleri arasında bir benzerlik söz konusudur. Protein C koagülasyonun yanında inflamasyonda da merkezi bir rol oynar (11) ve ciddi sepsisli hastalar da düşük protein C seviyesine sahiptir (12). Masif transfüzyon yapılan travma hastalarında sepsis sıklığı artmıştır (13) ve her iki durumda da düşük protein C seviyeleri görülmesi sistemik hipoperfüzyon ve erken (ve sonunda tükenen) protein C aktivasyonu sonucu olabilir.

Sonuç olarak, travma hastaları klinik seyr boyunca başlangıçta kanamaya meyilli şekilde koagülopatiktirler fakat daha sonra hiperkoagülasyon durumuna dönerler (14).

Tedavi

Travmatik hasar sonrası masif kanama gelişmiş ülkelerde ikinci en sık ölüm sebebidir. Hastanede ölen travma has-

talari için ise kontrol edilemeyen kanama en fazla görülen önlenabilir ölüm nedenidir. Aktif olarak kanayan travma hastalarının koagülasyon tedavisinde önerilen tedavilerin büyük çoğunluğu gözlemsel olgu sunumları ve randomize olmayan çalışmalara dayanmaktadır.

- Hasar kontrol cerrahisi ve hasar kontrol resüsitasyonu
- Transfüzyon protokolü uygulanması
- Fibrinojen tedavisi
- Antifibrinolitikler
- Desmopressin tedavisi
- Rekombinant faktör VIIa tedavisi

Hasar kontrol cerrahisi ve hasar kontrol resüsitasyonu

Multisistem hasarı olan travma hastalarındaki operasyon hedef ve stratejileri son yıllarda değişmiştir. Geçmişte travma sonrası laparotomilerde kalıcı hemostazın sağlanması, tüm yaralanmaların onarılması, barsak yaralanmalarında rezeksiyon yapılması ve enterik kontaminasyonun kontrol altına alınmasından sonra anastomozun yapılması aynı seansta gerçekleştirilmekteydi. Eğer hasta ameliyathaneye kanama nedeniyle geri dönerse bu durum cerrahi yetersizlik olarak kabul edilirdi. Özellikle multitravmalı hastalarda operasyon süreleri çok uzamakta ve bu hastaların çoğu cerrahi sırasında gelişen koagülopati, hipotermi ve asidoz nedeniyle kaybedilmektedir.

Hasar kontrol cerrahisi (HKC) travmanın ve cerrahinin yarattığı ortak hasarın fizyolojik sonuçlarına çözüm bulabilmek için hastaların vital bulguları ve fizyolojik toleransı göz önüne alınarak tam anatomik tedavinin ertelenmesi durumudur.

Hasar kontrol resüsitasyonu (HKR) ise, daha yakın zamanda ortaya çıkmış bir kavramdır. Bu yaklaşımın içerisinde; permisif hipotansiyon, asidemini önlenmesi, tekrar ısıtma ve iyonize kalsiyumun düzeltilmesi bulunmaktadır.

Permisif hipotansiyon: Bu yaklaşımın amacı pıhtı oluşumunu desteklemek için normalden daha düşük bir tansiyon değerinin hedeflenmesi ve yeterli perfüzyon sağlarken sıvı girişini kısıtlamaktır. Kontrendikasyon olmayan hastalarda orta arter basıncı ~65 mmHg veya sistolik arter basıncı ~90 mmHg olarak hedeflenmelidir (15).

Tekrar ısıtma: 34 °C altında hipotermi trombosit fonksiyonlarını ve koagülasyon faktör aktivitesini belirgin olarak bozmaktadır. Başlangıç sıvı tedavisi ısıtılmış sıvılar ve/veya 40-42 °C'ye ayarlı ısıtıcı cihazlar kullanılarak yapılmalıdır. Hem acil serviste hem de ameliyathanede ortam sıcaklığı 28-29 °C'ye kadar yükseltilmelidir. Sıcak battaniye, ıslak giysilerin çıkarılması gibi pasif yöntemler ve aktif sıvı ısıtıcıları, sıcak ortam, ısıtıcı kullanımı gibi aktif yöntemler kullanılabilir (15).

Asidozun önlenmesi: 7.20'den düşük pH değerlerinde koagülasyon bozulur. Asidozun ana sebebi hipoperfüzyon olduğundan, yeterli doku perfüzyonu sağlanmalıdır. Masif RBC transfüzyonunun da asit yükünü arttıracığı unutulmalıdır (15,16).

İyonize kalsiyumun düzeltilmesi: Transfüzyonu takiben iyonize kalsiyumda azalma sitrata bağlıdır ve özellikle TDP kullanımı sırasında görülür. 0.9 mmol/L altında hipokalsemi-den mutlaka kaçınılmalı ve tedavi edilmelidir (16).

Transfüzyon protokolünün uygulanması

Travma hastalarında RBC kullanılmasının hayat kurtarıcı etkilerinin olduğu gösterilmesi rağmen kan ve kan ürünü kullanımı ile ortaya çıkan komplikasyonlarla ilgili çok sayıda yayın mevcuttur (17,18). Bu nedenle kan ürünleri kullanılırken fayda-zarar hesabı iyi yapılmalıdır. Fakat travma hastalarında optimal kan transfüzyonunun nasıl olacağı konusunda ne yazık ki ortak bir fikir birliği yoktur.

TDP/RBC oranı

Yüksek TDP/RBC oranının hayatı tehdit eden ciddi kanaması olan hastalarda yararlı olacağı konusunda prospektif randomize çalışmalar bulunmasa da, 135 travma hastasını içeren 4 yıllık bir retrospektif çalışmada bu oranın artışının sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (19).

Masif transfüzyon protokolü

Masif transfüzyon deyimi genellikle 24 saat içerisinde 10 ünitenden fazla RBC verilmesi olarak tanımlanır. 1:1,5 oranında TDP/RBC ile masif transfüzyon protokolü uygulamasının mortalitede %74 oranında azalmayla beraber 30 günlük sağkalımda artışa, ventilasyon ve hospitalizasyon süresinde kısaltmaya yol açtığı gösterilmiştir (20,21).

Trombosit transfüzyonu

Akut kan kaybı esnasında başlangıçta kemik iliği ve dalak tarafından trombosit salınımı artar. Kanamanın sonraki dönemlerinde salınımında azalma olur. Transfüzyon sonrası trombositler dalak ve kanda tutulur; artmış trombosit tüketimi söz konusu olduğu durumlarda periferik trombosit sayısı %60-70 ve hatta daha fazla azalır. Retrospektif çok merkezli bir çalışmada >1:2 oranında PLT/RBC transfüzyonunun 30 günlük sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.

Transfüzyona bağlı kanamalarda trombosit sayısı <100,000/mm³ ise trombosit süpsansiyonu verilmesi önerilmektedir (22).

Fibrinojen (Faktör I) tedavisi

Fibrin ağı oluşumu ve trombositlerin yüzeyinde bulunan GP IIb-IIIa reseptörlerinin ligandı olarak agregasyon için gereklidir. Aşırı kan kayıplarında düzeyi ilk azalan prokoagülan faktörlerdendir. Hemodilüzyon, hipotermi, asidoz ve hiperfibrinoliz, fibrinojen düzeyini azaltmakta ve koagülasyonda bozulma meydana getirmektedir. Prospektif çalışmalarda fibrinojen konsantrasyonunun kullanımının peri-operatif kanamayı %32 azalttığı ve transfüzyon ihtiyacını düşürdüğü gösterilmiştir (23,24).

Antifibrinolitikler

Çalışmalarda travma hastalarında hiperfibrinoliz geliştiği açıkça gösterilmiştir. 2010 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmada antifibrinolitik ajan olarak traneksamik

asit (TxA) kullanılmış; TxA tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kanamaya bağlı mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır (25).

Travmaya bağlı kanamalarda 10 dakikada 1 g TxA'nın verilmesi ve 8 saat sonra dozun tekrarlanması önerilmektedir (15).

Desmopressin tedavisi

Desmopressin trombositlerin damar duvarına tutunmasını artırır ve FVIII ile von Willebrand faktörün serum seviyelerini yükseltir. Travma hastalarında faydasını gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte kullanımı önerilmektedir (15).

Rekombinant faktör VIIa tedavisi

Rekombinant aktive FVII'nin (rFVIIa) suprafizyolojik dozları doku faktör molekülünün hemen hepsinin kompleksler oluşturmalarını ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu sağlar. Travma sonrası 2,5 saat içerisindeki erken rFVIIa kullanımı, masif transfüzyon gerektiren ciddi travma olgularında 24 saatlik ve 30 günlük mortaliteyi azaltmıştır (26). Boffard ve ark. ciddi travma hastalarında kanama kontrolüne destek amacıyla 400 µg/kg dozunda rFVIIa kullanımını incelemiştir. Bu çalışmanın sonunda ciddi künt travmalı hastalarda RBC ve masif transfüzyon ihtiyacında anlamlı azalma olduğu, yan etkilerde ise artış olmadığı gözlenmiştir (27). 2009 yılında yapılan geniş, çok uluslu, faz 3 deneysel çalışmada, travma hastalarında rFVIIa kullanımının mortalitede planlanan azalmayı sağlamaması nedeniyle gereksiz olarak değerlendirilmiş ve çalışma erken sonlandırılmıştır (28).

Sonuç olarak; travma hastalarında antikoagülan ve fibrinolitik aktivitede bir artış söz konusudur. Koagülasyon gelişiminden sorumlu primer faktör ise doku travması ve hipoperfüzyonla seyreden şoktur. Tedavisinde çeşitli ilaçlar ve faktörler önerilse de bunların faydalarını gösteren kontrollü randomize çalışmalar mevcut değildir. Önlemek amacıyla hasar kontrol resüsitasyonu ve kan transfüzyonu protokolleri uygulanabilir.

Kaynaklar

- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma 2003;54:1127-30.
- MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003;55:39-44.
- Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury 2007;38:298-304.
- Stahel PF, Moore EE, Schreier SL, Flierl MA, Kashuk JL. Transfusion strategies in postinjury coagulopathy. Curr Opin Anaesthesiol 2009;22:289-98.
- Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. Curr Opin Crit Care 2007;13:680-5.
- Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. J Trauma 2008;64:1459-63.
- Brummel-Ziedins K, Whelihan MF, Ziedins EG, Mann KG. The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. J Trauma 2006;61:1350-58.
- Ho AM, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? Am J Surg 2005;190:479-84.
- Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. J Trauma 2004;56:1221-8.
- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. J Trauma 2003;55:886-91.
- Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. Semin Thromb Hemost 2006;32:49-60.
- Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:69-74.
- Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, Euler E, Kay MV, Mutschler W, et al. Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. Vox Sang 2007;92:69-78.
- Esmon CT. Protein C pathway in sepsis. Ann Med 2002;34:598-605.
- Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. Intensive Care Med 2011;37:572-82.
- Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. J Trauma 2008;65:951-60.
- Khan H, Belsher J, Yılmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. Chest 2007;131:1308-14.
- Yılmaz M, Keegan MT, Iscimen R, Afessa B, Buck CF, Hubmayr RD, et al. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. Crit Care Med 2007;35:1660-6.
- Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? J Trauma 2008;65:272-6.
- Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. J Trauma 2009;66:1616-24.
- Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. J Trauma 2009;66:41-8.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2010;14:52.
- Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. Thromb Haemost 2009;102:137-44.
- Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. Br J Anaesth 2009;102:785-92.

25. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
26. Spinella PC, Perkins JG, McLaughlin DF, Niles SE, Grathwohl KW, Beekley AC, et al. The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion. *J Trauma* 2008;64:286-93.
27. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15.
28. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 2009;23:231-40.