

TRAVMATİK RESÜSİTASYONDA KAN YÖNETİMİ

Hüseyin Ulaş PINAR

KTO Karatay Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Konya, Türkiye

Yazarın ORCID Kimliği: [0000-0003-0473-6763](https://orcid.org/0000-0003-0473-6763)

Özet

Travmaya bağlı hemoraji, önlenebilir ölümler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Kan kaybıyla birlikte hastaların 1/3’ünde görülebilen travmatik koagülopati mortalite oranlarını artırımaktadır. Kanamanın kontrol altına alınmasıyla birlikte hızlı ve uygun kan ürünlerinin verilmesini sağlayabilmek için sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Hastane öncesi kısıtlayıcı sıvı tedavisi, antifibrinolitik tedavi, hastaneye kabul sonrası laboratuar testleriyle hedefe yönelik kan ürünlerinin uygulanması başarı şansını artırmaktadır. Bu derlemede, majör kanamanın tannılması, uygun laboratuar testleriyle hangi kan ürünlerinin uygulanması gerekiği mevcut kanıtlar eşliğinde aktarılmaya çalışılmıştır.

Giriş

Travma, 45 yaş altında ölüm nedenleri arasında ilk sıradada yer almaktadır. Travmatik kardiyak arreste yol açan hipovolemi, hipoksi, kardiyak tamponat ve pnömotoraks gibi geri döndürebilir nedenler arasında ise kanamaya bağlı hipovolemi başta yer almaktadır.⁽¹⁾ Ağır travma hastalarının yaklaşık 1/3’ünde hastaneye geldikleri sırada travmatik koagülopati durumu da mevcuttur. Kanama ve koagülopatiye hızlı müdahale edilmemesi ölümün kaçınılmaz olmasına neden olmaktadır.⁽²⁾ Bu nedenle ciddi travma hastaları olay yerinden en yakın donanımlı sağlık kuruluşuna hızlıca sevk edilmelidir.⁽³⁾

Travmalı hastaya yaklaşım

Travma hastasında kanamayı durdurmak hayat kurtarıcı önlemlerin başında gelmektedir. Bu amaçla hastane öncesinde açık yaralara lokal bası uygulamak ve ekstremite kanamalarında süreye dikkat ederek turnike uygulaması önerilmektedir. Hastanede ise hasar kontrol cerrahisi, pelvik stabilizasyon, anjioembolizasyon, aortanın balon ile resüsitatif oklüzyonu (REBOA), hemostatik ajanların uygulanması gibi yöntemlerle kanamanın mutlaka durdurulması gerekmektedir.⁽³⁾

Travma hastasında kanama miktarını ve transfüzyon ihtiyacını belirlemek için hastanın fizyolojik durumundaki değişiklikleri değerlendiren American College of Surgeons Adult Trauma Life Support (ATLS) sınıflaması kullanılabilir (Tablo 1).⁽⁴⁾

Tablo 1. American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support / Kan kaybı miktarına göre hastaların sınıflaması

Parametreler	Class I	Class II	Class III	Class IV
Kan kaybı	<%15	%15-30	%31-40	>%40
Kalp Atım Hızı	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Kan basıncı	↔	↔	↔/↓	↓
Nabız Basıncı	↔	↔	↔/↓	↓
Solunum sayısı	↔	↔	↔/↑	↑
İdrar çıkışı	↔	↔	↓	↓↓
Glasgow Koma Skalası Skoru	↔	↔	↓	↓
Baz Açığı	0(-2) mEq L-1	-2 -(-6) mEq L-1	-6 -(-10) mEq L-1	<-10 mEq L-1
Kan ürünü İhtiyacı	Gözlem	Muhtemel	Evet	Masif Transfüzyon Protokolü

Bu tabloda Class IV grubunda masif transfüzyon protokolünün aktifleşmesi önerilmektedir. Masif transfüzyonun en sık kullanılan tanımı 24 saat içinde 10 Ünite eritrosit süspansiyonu verilmesidir. İlk bir saat içinde 4 ve üzeri kan transfüzyonu uygulanması ya da toplam kan hacminin yarısından fazlasının ilk 4 saat içinde verilmesi de daha kısa süreler içinde masif transfüzyonu belirten tanımlamalıdır. Masif transfüzyon ya da travmatik koagülopatiyi belirlemeye çalışan bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Hastane öncesi daha basit ve pratik olan şok indeksi ve/veya nabız basıncı gibi yöntemler kanama miktarının belirlenmesinde yararlıdır. Şok indeksi, kalp atım hızının sistolik kan basıncına olan oranıdır. Sağlıklı kişilerde 0.5-0.7 olan bu oran 0.9-1’in üzerine çıktığında yüksek oranda masif transfüzyon ihtiyacı olan bir kanamaya işaret etmektedir.⁽⁵⁾ Benzer şekilde nabız basıncının

30-40 mmHg'ının altına daralması da masif transfüzyon ihtiyacını belirtmektedir.⁽⁶⁾ Masif transfüzyon ihtiyacı olan bir hastanın karşılanması için travma merkezlerinin kendi bölgesel özelliklerine göre hazırlıklı olmaları gereklidir. Masif kan transfüzyonunda ilk etapta belirli miktarlarda eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma kanama devam ediyorsa trombosit süspansiyonu, kriyopresipitat gibi ürünlerin içeren paketlerin bulunması düşünülebilir. Travma hastasında kan ve sıvı resüsitasyonunun yönetimini hastane öncesi ve hastaneye kabul sonrası olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Hastane öncesi kan yönetimi

Hastane öncesi kan yönetimi, travmanın başlangıç aşamasında hedef sistolik kan basincının 90 mmHg (ortalama kan basıncı 50-60 mmHg) olarak belirlendiği restriktif sıvı tedavisi ile yapılmalıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışma ve meta-analizlerde, geleneksel agresif sıvı tedavisine göre mortalitenin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.^(7,8,9) Ayrıca agresif sıvı tedavisinin, hasar kontrol laparatomisi, koagülopati, çoklu organ yetmezliği, hastane enfeksiyonları, transfüzyon ihtiyacında artış, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini artırdığı görülmüştür.^(10,11)

Ancak, ağır travmatik beyin hasarı veya spinal hasarı olan hastalarda restriktif sıvı tedavisi kontrendikedir. Bu tür durumlarda, hipotansiyon devam ediyorsa, hedef kan basıncını sağlamak için noradrenalin infüzyonu uygulanabilir.⁽¹²⁾

Sıvı resüsitasyonunda, dengeleyici kristaloid veya ciddi asidoz tablosu yoksa %0.9 NaCl solüsyonu tercih edilmelidir. Ringer laktat gibi hipotonik solüsyonlar veya kristaloid ve vazopressöre yanıtız olup kan ürünü gelinceye kadar son çare olarak başvurulması dışında, kolloid solüsyonlar koagülopatiyi artırabileceğin öncelikli seçenekler değildir.⁽¹³⁾

Hastane öncesi kan ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşsa da bu konuda yeterli kanıt düzeyi bulunmamaktadır. İlk olarak askeri müdüahalelerde kullanılan bu uygulamanın son yıllarda A.B.D., İngiltere başta olmak üzere Avrupa'da sivil travma hastalarında da kullanımı artmaktadır. 2016 yılında yayınlanan bir derlemede 16 vaka serisi ve 11 retrospektif çalışma incelenmiş ve hastane öncesi kan ürünleri kullanımının mortalite oranlarını azaltmadığı saptanmıştır.⁽¹⁴⁾ Bunun arkasından 2018 yılında yayınlanan randomize kontrollü PAMPer çalışmada hemorajik şok riski bulunan travma hastalarında 2 ünite eritilmiş plazmanın standart sıvı resüsitasyonuna göre mortaliteyi %33'ten %23'e azalttığı gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾ Hastane öncesi travma hastalarına 2 ünite plazma ile normal salının karşılaşıldığı COMBAT çalışmada ise 28 günlük mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir ancak bu çelişkili iki çalışmanın verileri ortak analiz edildiğinde 24 saatlik mortalitenin azaldığı gösterilse de uzun dönem sonuçlar açısından anlamlı fark gösterilememiştir. PAMPer ve COMBAT çalışmalarının verileri ortak analiz edildiğinde olay yerinden hastaneye ulaşma süresi 20 dakikanın üzerindeyse kan

ürünü verilen hastalarda mortalitenin azaldığı saptanmıştır.^(16,17) 2022 yılında yayınlanan çok merkezli RePHILL çalışmada ise hemorajik şok halindeki travma hastalarında hastane öncesi 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve liyofilize plazma verilen hastalarla salin verilen hastalar karşılaştırılmış mortalite veya laktat klirensi üzerine anlamlı bir fark saptanamamıştır.⁽¹⁸⁾

Sonuç olarak, hastane öncesi eritrosit süspansiyonu, plazma gibi kan ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşsa da, kan ürünü verme sistemlerinin acil medikal sistemlere entegrasyonun maliyeti, bu kan ürünlerinin temini için gereken lojistik zorluklar ve hangi hasta grubuna tam olarak uygulanması gerektiği ile ilgili net çalışma sonuçları bulunmadığı için kılavuzlarda uygulanması henüz önerilmemektedir.

Travma ilişkili koagülopati (TİK)

Gerek altında yatan potansiyel mekanizmaların karmaşıklığı, gerekse tanı ve yönetimindeki farklılıklar nedeniyle günümüzde hala çözülememiş bir sorundur. Ağır travma hastalarının %20-25 inde gelişen TİK, pihtlaşma sisteminin majör yaralanmadan sonra hemostazi sürdürmedeki genel başarısızlığı olarak adlandırılabilir. Kanama ile indüklenen şokun yarattığı hipoperfüzyon ve doku hasarıyla birlikte oluşan hasar ilişkili moleküler kalıplar (DAMP) olan histon ve DNA, polifosfat gibi yapıların dolaşma salınmasıyla çeşitli mediatörler açığa çıkar. Bunların sonucunda trombomodülin artışı, antikoagulan ve fibrinolitik yolakların aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. TİK'te endotelial glikokaliks'in bozulmasıyla heparan sülfat dolaşma salınır otoheparinizasyon gelişir. Şiddetli doku hasarıyla oluşan trombin, Protein C aktivasyonu ve fibrinoliz ile sonuçlanan trombin-trombomodülin kompleks oluşumuna neden olur. Fibrinojen yıkımının artmasıyla hipofibrinojenemi ve hastanın resüsitasyonu aşamasında iyatrojenik olarak oluşan "lethal triad" olarak adlandırılan asidoz, hipotermi ve diltüsyonla birlikte vasküloendotelial fonksiyonlar daha da bozulur.

Tüm bu olaylar sonucunda hastada erken dönemde hiperfibrinoliz, platelet disfonksiyonu, hipofibrinojenemi ve azalmış trombin oluşumuyla karakterize kanamaya eğilimle sonuçlanan travma ilişkili koagülopati meydana gelir. İlerleyen süreçte bunun tam tersi olan pihtlaşmaya eğilimin arttığı trombotik fenotipteki TİK'te meydana gelebileceği için travma hastalarında tromboz profilaksi kanama kontrol altına alındıktan sonra düşünülmelidir.⁽¹⁹⁾

Hastanede kan yönetimi

Ağır travma hastaları, hastaneye ulaştığında genellikle hemorajik şok tablosuyla karşılaşılır ve bu hastalar için hastanelerin masif transfüzyon protokollerini içeren doz ve zamanlama planlarının hazır olması gerekmektedir. Hedefe yönelik transfüzyon protokoller için laboratuvar değerleri elde edilene kadar, empirik olarak kan bileşenlerinin belirli oranlarda verilmesi gerekebilir. Bu protokollerin amacı, hızlı ve etkili bir şekilde kanama kontrolü ve koagülopatinin düzeltilmesi için gerekli kan ürünlerinin doğru miktarda ve doğru zamanda verilmesini sağlamaktır. Bu şekilde,

travma hastalarının kanama ile ilişkili komplikasyonları minimize edilir ve hayatı kalma şansları artar. Kan yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve hastanede çalışan tüm sağlık ekibinin koordinasyonunu içerir.

Ampirik tedavi (Hasar Kontrol Resüsitasyonu)

Kan bileşenlerinin hangi oranlarda verileceği ile ilgili veriler ilk olarak askeri deneyimlerden elde edilmiştir. 2007 yılında masif transfüzyon ihtiyacı olan savaş kaynaklı travma hastalarında plazma: eritrosit süspansiyonu oranı 1:1.4 olan grupta daha az plazma alan gruplara göre mortalitenin azaldığı saptanmıştır.⁽²⁰⁾ 2011 yılında yayınlanan prospektif gözlemlsel çok merkezli PROMMTT çalışmasında 24 saat içinde en az üç ünite eritrosit süspansiyonu verilen hastalarda özellikle ilk 6 saat içinde yüksek oranda plazma ve trombosit süspansiyonu verilmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.⁽²¹⁾ Bu konuda ilk randomize kontrollü çalışma olan PROPPR çalışmasında ise kanamalı travma hastalarında 1:1:1 veya 1:1:2 plazma: platelet süspansiyonu: eritrosit süspansiyonu oranları karşılaştırılmış ve 24 saat ve 30 günlük mortalite oranları benzer olsa da 1:1:1 grubunda hemostazın sağlanması ve kanamaya bağlı ölümün azalması daha iyi sonuçlanmıştır.⁽²²⁾ Ampirik olarak bu kan bileşenlerinin verilmesine hasar kontrol resüsitasyonu da denilmektedir. Mevcut kanıtlar ışığında hedefe yönelik tedavi için kan örneklerinin alınmasından sonra plazma:trombosit:eritrosit konsantresi oranı en az 1:1:2 olacak şekilde verilmesi uygundur. Ancak kan ürünlerinin doğru bir şekilde verilmesi için asıl amaç hedefe yönelik tedavi dediğimiz laboratuar ve hastanın durumunun beraber değerlendirildiği tedavi protokolleridir.

Hedefe Yönerek Tedavi

Konvansiyonel testler

Travma hastalarında vakit kaybedilmeden tam kan sayımı, protrombin zamanı/internasyonel normalized ratio (INR) ve Clauss yöntemiyle fibrinojen düzeyleri çalışılmalıdır. Hemoglobin ve/veya hematokrit ölçümleri kanayan travma hastalarında mutlaka ölçülmelidir. Erken dönemde normal sonuçlar hatalı olabilir bu nedenle sık aralıklarla tekrarlanan ölçümler daha değerlidir. Başlangıçtaki düşük değerler hemorajik şokun varlığını göstermektedir. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için hedef hemoglobin değerleri 7-9 gr dL⁻¹ düzeylerinde olmalıdır. Travmatik koagülopati tanısı için eşik değer genellikle INR değerinin 1.2 nin üzerine çıkması olarak kabul edilmektedir. INR>1.5 olması ise şiddetli koagülopatinin varlığını göstermektedir. Başlangıçtaki koagülopatinin taze domuş plazma yada protrombin kompleks

konsantresi ile tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır.⁽²³⁾ Yine hipofibrinojenemi tespit edilmişse fibrinojen konsantresi yada kriyopresipitat ile müdahale edilmelidir. (Şekil 1)

Şekil 1. Konvansiyonel testlere göre kan yönetimi

Hb 7-9 gr dL ⁻¹		
INR>1.5	Platelet<50000 mL ⁻¹	Fibrinojen<150-200 mg dL ⁻¹
<ul style="list-style-type: none">• 6-8 Ü Taze domuş plazma• Protrombin kompleks konsantresi	<ul style="list-style-type: none">• 6 Ü Random• 1 Ü aferez trombosit	<ul style="list-style-type: none">• Fibrinojen konsantresi 3-4 gr• Kriyopresipitat 15-20 Ü
30-60 dk aralıklarla testlerin tekrar edilmesi		

Viskoelastik testler

Konvansiyonel testlerin daha uzun sürede sonuç vermesi, hastanın hemostatik durumunu tam yansıtmasının nedenlerle son yıllarda travma hastalarında yatak başı çalışılabilen rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) ve tromboelastogram (TEG) gibi viskoelastik testlere olan ilgi giderek artmaktadır. Bu testler, tam kan örneğinde sürekli bir rotasyonel kuvvet uygulayarak oluşturulan pihti miktarındaki değişimleri tespit edip elektromekanik bir dönüştürücü sistemine aktarır ve böylece pihti oluşumu ve erimesinin kinetğini ve pihtının sertliğini değerlendirir. Tablo 2'de TEG ve ROTEM cihazlarındaki ölçümlerin hangi bilgileri oluşturduğu gösterilmektedir. ROTEM cihazı genellikle 4-5 adet grafik çizmektektir. İntrinsik aktivasyonu gösteren INTEM, ekstrinsik aktivasyonu gösteren EXTEM, pihtının fibrin komponentini gösteren FIBTEM, aprotinin eklenen APTEM ve mevcut heparin aktivitesini engellemek için heparinaz içeren HEPTEM. Değerlendirme genellikle EXTEM ve FIBTEM değerleri üzerinden yapılmaktadır.⁽²⁴⁾ Travma merkezleri kendi pratik uygulamalarına göre koagülasyonun hangi aşamasında sorun olduğuna karar verip uygun kan ürününün uygulanacağına karar vermektedirler. Eşik değerler için tam olarak kesin değerler henüz belirlenmemiştir. Tablo 3'te elde edilen viskoelastik test sonuçlarına göre hangi kan ürünlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir.⁽²⁵⁾

Tablo 2 - Viskoelastik testler

Hemostatik fonksiyon	Primer kan komponenti	Değişken	Ölçüm
Pihti oluşumu	Plazma koagülasyon faktörleri	2 mm'ye kadar ilk pihti oluşumu	TEG: R/ACT ROTEM: CT
Pihti yayılımı	Fibrinojen	Pihtının 2 mm'den 20 mm'ye ulaşma zamanı	TEG: K ROTEM: CFT (clot firmness time)
	Fibrinojen	Pihti artış oranı	TEG: α açısı ROTEM: CA5 (Clot amplitude time)
Pihti Gücü	Platelet	Maksimum pihti gücü	TEG: MA (maximal amplitude) ROTEM: MCF (Maximal clot firmness)
Fibrinoliz	Plazmin	Pihti yıkımı	TEG: Ly30 ROTEM: LI (Lysis Index)

Tablo 3. Viskoelastik test sonuçlarına göre kan ürünlerinin uygulanması

Hemostatik tedavi	Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM)	Tromboelastogram (TEG)
Fibrinojen (Fibrinojen konsantresi yada kriyopresipitat)	EXTEM A10<45 mm veya MCF< 55 mm ve FIBTEM A10<10 mm veya MCF<12 mm	MA< 14 mm kriyopresipitat 3-5 ml kg-1 veya 1-2 gr fibrinojen konsantresi
Plazma (Taze Donmuş plazma yada protrombin kompleks konsantresi)	CT> 80 sn ve A10< 45 mm veya MCF>55 mm ve normal FIBTEM A10 veya normal MCF	R 10-14 dk. İse taze donmuş plazma 10-20 ml kg-1 R>14 dk. ise taze donmuş plazma 30 ml kg-1
Platelet süspansiyonu	A10<45 mm veya MCF<55 mm ve normal FIBTEM A10 veya normal MCF	Kaolin TEG MA 45-49 mm 1 ünite havuz MA<45 mm 2 Ünite havuz trombosit süspansiyonu
Antifibrinolitik (Traneksamik Asit)	EXTEM ve FIBTEM'de antifibrinolitik aktivite (genellikle Lizis İndeksiyle değerlendirilir)	TEG Ly30> %4 Traneksamik asit 1-2 gr

EXTEM: Ekstrinsik olarak aktive edilmiş test, A10: 10. dakikadaki pihti amplitüsü, MCF: maksimum pihti gücü , FIBTEM: Fibrin bazlı ekstrinsik olarak aktive edilmiş test MA: Maksimum amplitüd, CT: Pihti oluşum zamanı, R: Pihti oluşum ortalama zamanı; Ly30: 30. dk. da pihti lizis oranı

Kılavuzlarda konvansiyonel testler ve/veya viskoelastik testlerin kullanılabileceği belirtilmektedir ancak bu iki yöntemi karşılaştırın az sayıda çalışma mevcuttur. 2016 yılında yayınlanan çalışmada 111 masif transfüzyon gerektiren travma hastasında konvansiyonel testler ve TEG kullanımı karşılaştırılmış ve TEG grubunda 28 günlük mortalitede ve eritrosit süspansiyonu kullanımında benzerlik saptansa da plazma ve platelet kullanımında azalma görülmüş.⁽²⁶⁾ 2021 yılında yayınlanan çok merkezli ITACTIC çalışmásında ise konvansiyonel test ve viskoelastik test kullanımı sonucu 24 saatlik mortalite ve masif transfüzyondan kaçınılan hasta sayıları benzer bulunmuştur.⁽²⁷⁾

Tam kan kullanımı

1970'li yıllara kadar özellikle askeri travma hastalarında kullanılan tam kan daha sonra yerini komponent kan ürünlerini olan eritrosit süspansiyonu, plazma ve platelet kullanımına bırakmıştır. Son yıllarda bu ürünlerin travma hastalarında neredeyse 1:1:1 oranında kullanımını destekleyen PROPPR gibi çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte tam kan kullanımının daha iyi sonuç verebileceğine yönelik düşünceler ortaya atılmıştır. Özellikle A.B.D. 'de düşük titreli 0 grubu tam kan kullanımı evrensel donör olarak kullanılmaktadır. Kullanım ömrü yaklaşık 14-21 gün olan tam kan yaklaşık 500 ml hacimde %38-50 oranında hematokrit, 150-400 bin platelet, %100 plazma koagülasyon faktörü ve 1000 mg fibrinojen içerirken komponent kan ürünlerinden birer ünite eritrosit süspansiyonu, plazma, platelet süspansiyonu ve kriyopresipitat ise 675 ml hacimde sadece %29 hematokrit, 88 bin platelet, %80 koagülasyon faktörü ve 150 mg fibrinojen içermektedir.⁽²⁸⁾ Ayrıca tam kan komponent ürün toplamına göre neredeyse 1/3 oranında daha az koruyucu solusyon içermektedir. 2023 yılında yayınlanan bir meta-analizde tam kan ve komponent kan ürünlerinin birlikte kullanımının sadece komponent tedaviye göre mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı ve tam kan kullanımının 6 ve 24 saatlik kan ürünü kullanım miktarını azalttığını gösterilmiştir.⁽²⁹⁾ Kan bankalarının tam kan merkezine dönüştürülmesindeki zorluklar, donör sayısının yetersizliği ve saklama koşulları gibi ek maliyetler tam kan kullanımını sınırlayan nedenlerdir. Ayrıca travmada tam kan kullanımıyla ilgili devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçlanmasıyla daha kesin veriler elde edilecektir.

Traneksamik asit (TXA)

Antifibrinolitik bir ajan olan traneksamik asit, plazminojenin plazmine dönüşmesini engelleyerek hiperfibrinolizi önlemektedir. CRASH-2 çalışmásında travmaya bağlı kanamada ilk 3 saat içerisinde olabildiğince erken dönemde 1 gr yüklemeye dozunun 10 dakikada verilmesini takiben 1 gr idame dozunun 8 saatte verilmesinin mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir.⁽³⁰⁾ Travmatik beyin hasarında da mortaliteyi azalttığını gösteren CRASH-3 çalışmásıyla birlikte mümkünse hastane öncesi dönemde başlanacak şekilde kuvvetli öneri olarak kılavuzlarda yer almıştır.⁽³¹⁾ 2023 yılında yayınlanan PATCH çalışmásında ise hastane öncesi uygulanan traneksamik asitin travmatik koagülopati riski bulunan travma hastalarında 6 aylık fonksiyonel

olumlu sonuç sağlamadığı ve 28 günlük ve 6 aylık mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.⁽³²⁾

Kalsiyum

İyonize kalsiyum, fibrin polimerizasyonu ve plateletlerin normal fonksiyonu için gereklidir. Aynı zamanda eksikliğinde kardiyak kontraktilite ve sistemik vasküler rezistans azalmaktadır. Normal kan düzeyi 1.1-1.3 mmol L-1 olan iyonize kalsiyum düzeyinde azalma özellikle masif transfüzyon da uygulanmışsa travma hastalarında sık görülmektedir. Hastaneye girişte düşük kalsiyum konsantrasyonları platelet aktivasyon ve agregasyonunda azalma, artmış kan transfüzyonu ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.^(33,34) Eritrosit süspansiyonu ve plazmada koruyucu olarak bulunan sitrat kalsiyumu yaşadığı için masif transfüzyonda hipokalsemi sikliği artmaktadır. İyonize kalsiyum seviyesinin 0.9 mmol L-1, düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesinin 7.5 mg dL-1 altına inmesi durumunda tercihen 10 ml'sinde 270 mg kalsiyum içeren kalsiyum klorid yoksa 90 mg kalsiyum içeren kalsiyum glukonat uygulanması önerilmektedir.⁽³⁾

Rekombinan Faktör VIIa

Yeterli platelet ve fibrinojen varlığında endojen koagülasyon sisteminin bir parçası olarak çalışan rekombinan faktör VIIa asidoz ve düşük platelet sayısında yeterli etkiye göstermemektedir.⁽³⁵⁾ Yeterli kanıt olmaması ve trombembolik komplikasyonlar nedeniyle rekombinan Faktör VIIa kullanımının ilk seçenek kullanımı önerilmese de zayıf öneri olarak majör kanama ve travmatik koagülopatinin tedavisi tüm tedavilere dirençli ise endikasyon dışı olarak kullanılabileceği önerisi mevcuttur.⁽³⁾

Antitrombotik ajan kullanan hastalar

Warfarin gibi vitamin K bağımlı oral antikoagulan kullanan kanayan travma hastalarının 5-10 mg i.v. vitamin K1 ve 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresi INR düzeyine göre 25-50 U kg-1 dozunda kullanılarak reverse edilmesi önerilmektedir. Protrombin kompleks konsantresi etkisi kısa süreli olduğu için vitamin K1 eş zamanlı olarak uygulanarak faktör üretimi başlatılmalıdır. İhtiyaç duyulan faktörler taze donmuş plazma içinde dilüe olarak bulunması nedeniyle öncelikli kullanımı önerilmemektedir.⁽³⁾

Apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban gibi direk faktör Xa inhibitörü oral antikoagulan kullanan hastalarda kan düzeyi ölçümü ile birlikte, hayatı tehdit eden kanamalarda hasta apiksaban ve rivaroksaban kullanıyorsa andeksanat alfa kullanımı, andeksanat yoksa veya edoksaban kullanan hastalarda ise 25-50 U kg-1 Protrombin kompleks konsantresi kullanımı önerilmektedir.⁽³⁶⁾ Direk trombin inhibitörü kullanan hastalarda dabigatran plazma ölçümü, yoksa trombin zamanı ölçümü ile birlikte hayatı tehdit eden kanamalarda 5 gr i.v. idarucizumab kullanımı önerilmektedir.⁽³⁷⁾

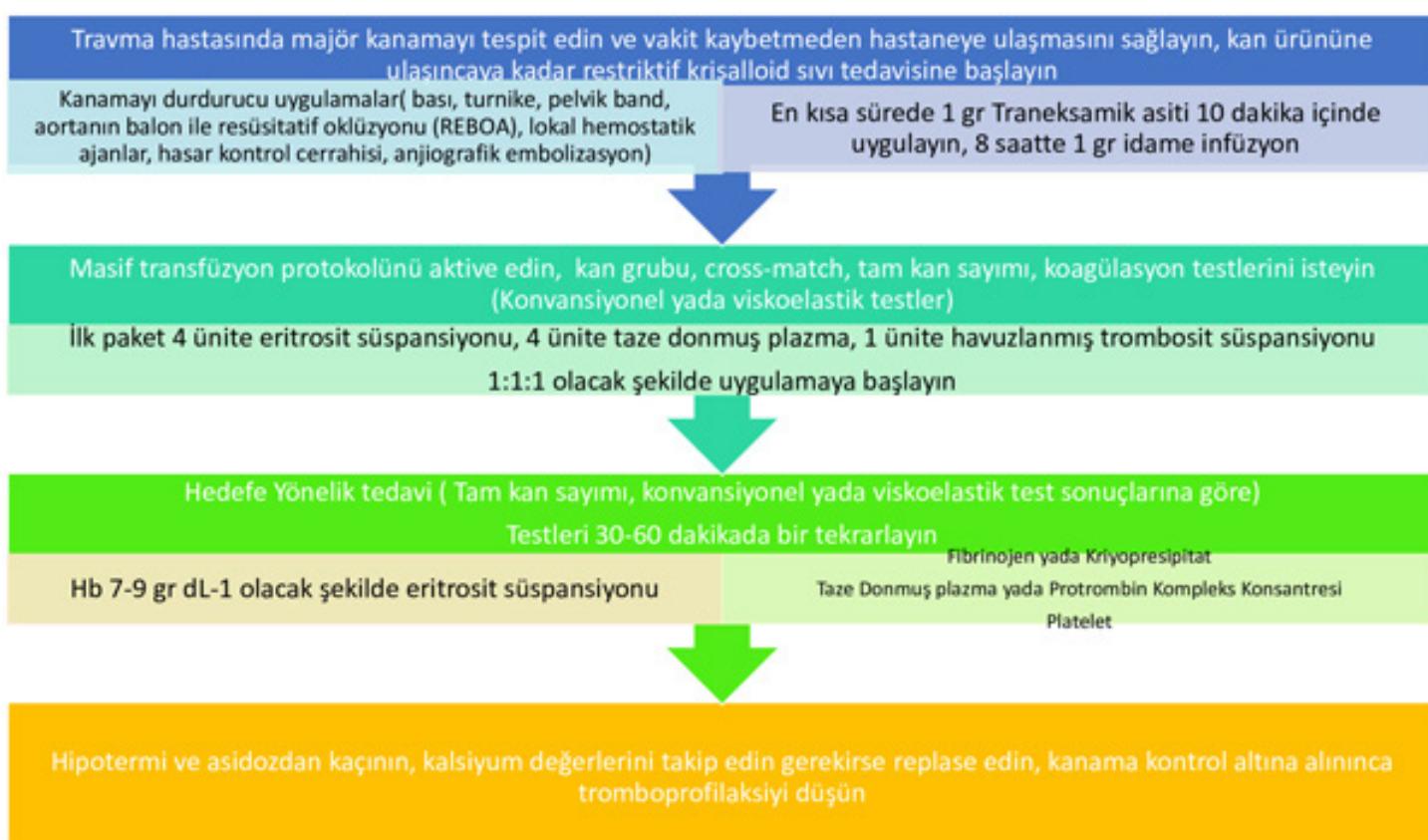
Antiplatelet ajan kullanan hastalarda rutin platelet transfüzyonundan kaçınılması önerilmektedir ve desmopressin kullanımıyla ilgili net veriler yoktur.⁽³⁾

Tromboprofilaksi

Travma ilişkili koagülopatide erken dönemde kanamaya eğilimle sonuçlansa da 24. saatte doğru kanamanın kontrol altına alınmasıyla birlikte tromboza eğilim yaratan bir durum oluşmaya başlar. Bunun ortaya çıkışını engellemek için tromboz profilaksisine başlanmalıdır.⁽³⁸⁾ Hastanın kanama riskinin devam ettiği dönemde sadece aralıklı pnömatik kompresyon cihazı kullanılmalı, kanama riski ortadan kalkar kalmaz buna farmakolojik tedavi eklenmelidir. Kompresyon çorapları yada inferior vena cava filtrelerinin rutin kullanımı önerilmemektedir.⁽³⁾

Sonuç

Sekil 2. Örnek algoritma



artıracaktır.

Kaynaklar

1. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
2. Cole E, Weaver A, Gall L, et al. A Decade of Damage Control Resuscitation: New Transfusion Practice, New Survivors, New Directions. *Ann Surg*. 2021;273(6):1215-1220.
3. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):80.
4. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation*. 2013;84(3):309-13.
5. El-Menyar A, Goyal P, Tilley E, Latifi R. The clinical utility of shock index to predict the need for blood transfusion and outcomes in trauma. *J Surg Res*. 2018;227:52-59.
6. Priestley EM, Inaba K, Byerly S, et al. Pulse Pressure as an Early Warning of Hemorrhage in Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2019;229(2):184-191.
7. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.
8. Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):802-808.
9. Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2022;29(3):463-471.
10. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Care Med*. 2014;42(4):954-61.
11. Kasotakis G, Sideris A, Yang Y, et al. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(5):1215-21.
12. Gauss T, Gayat E, Harrois A, et al. Effect of early use of noradrenaline on in-hospital mortality in haemorrhagic shock after major trauma: a propensity-score analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1237-1244.
13. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care*. 2020;24(1):693.
14. Smith IM, James RH, Dretzke J, Midwinter MJ. Prehospital Blood Product Resuscitation for Trauma: A Systematic Review. *Shock*. 2016;46(1):3-16.
15. Sperry JL, Guyette FX, Adams PW et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1783.
16. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10144):283-291.
17. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. *JAMA Surg*. 2020;155(2):e195085.
18. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e250-e261.
19. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):30.
20. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13.
21. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127-36.
22. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-82.
23. Hilbert-Carius P, Hofmann G, Stuttmann R. Hemoglobin-oriented and coagulation factor-based algorithm : Effect on transfusion needs and standardized mortality rate in massively transfused trauma patients]. *Anaesthetist*. 2015;64(11):828-38.
24. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):114.
25. Sayce AC, Neal MD, Leeper CM. Viscoelastic monitoring in trauma resuscitation. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 6:S33-S51.
26. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051-9.
27. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):49-59.
28. Hanna M, Knittel J, Gilligan J. The Use of Whole Blood Transfusion in Trauma. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022;12(2):234-

- 239.
29. Ngatuva M, Zagales I, Sauder M, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2023;287:193-201.
30. Shakur H, Roberts I, Bautista R, 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(9734):23-32.
31. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10210):1713-1723.
32. Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med.* 2023;389(2):127-136.
33. Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, et al. Dynamic effects of calcium on in vivo and ex vivo platelet behavior after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(5):871-879.
34. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2011;70(2):391-5.
35. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1791-800.
36. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.
37. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
38. Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini JA, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD005258.

BLOOD MANAGEMENT IN TRAUMATIC RESUSCITATION

Hüseyin Ulaş PINAR

KTO Karatay University, Department of Anesthesiology and Reanimation, Konya, Türkiye

ORCID ID of the author: [0000-0003-0473-6763](https://orcid.org/0000-0003-0473-6763)

Abstract

Trauma-related hemorrhage ranks among the top preventable causes of death. Traumatic coagulopathy, observed in approximately one-third of patients with hemorrhage, contributes to increased mortality rates. To effectively manage bleeding and promptly administer appropriate blood products, a systematic approach is essential. Implementing pre-hospital restrictive fluid therapy, antifibrinolytic treatment, and targeted blood product administration based on post-admission laboratory tests enhances the chances of successful outcomes. This review aims to provide insights into the recognition of major bleeding and the appropriate administration of blood products, guided by current evidence.

Background

Trauma ranks first among the causes of death in individuals under the age of 45. Among the reversible causes leading to traumatic cardiac arrest are hypovolemia, hypoxia, cardiac tamponade, and pneumothorax, with bleeding-related hypovolemia being the most prominent.⁽¹⁾ Approximately one-third of severely injured trauma patients also exhibit traumatic coagulopathy upon arrival at the hospital. Failure to promptly address bleeding and coagulopathy leads to inevitable mortality.⁽²⁾ Therefore, critically injured trauma patients should be rapidly transported from the scene to the nearest well-equipped healthcare facility.⁽³⁾

Approach to a Trauma Patient

Stopping bleeding is one of the life-saving measures that take precedence in the management of a trauma patient. For this purpose, applying direct pressure to open wounds and, in the case of extremity bleeding, using tourniquets with attention to the duration are recommended before reaching the hospital. Upon arrival at the hospital, various methods such as damage control surgery, pelvic stabilization, angiographic embolization, resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA), and the application of hemostatic agents must be employed to definitively stop the bleeding.⁽³⁾

In a trauma patient, the American College of Surgeons Adult Trauma Life Support (ATLS) classification can be used to assess changes in the patient's physiological condition and determine the amount of bleeding and transfusion requirements (Table 1).⁽⁴⁾

Table 1. American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support (ATLS) classification of blood loss based on initial patient presentation.

Parameter	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood Loss	<%15	%15-30	%31-40	>%40
Heart Rate	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Blood Pressure	↔	↔	↔/↓	↓
Pulse Pressure	↔	↔	↔/↓	↓
Respiratory Rate	↔	↔	↔/↑	↑
Urine Output	↔	↔	↓	↓↓
Glasgow Coma Scale score	↔	↔	↓	↓
Base Excess	0-(-2) mEq L-1	-2 -(-6) mEq L-1	-6-(-10) mEq L-1	<-10 mEq L-1
Need for Blood Products	Monitor	Possible	Yes	Massive transfusion Protocol

In Class IV group of this table, activation of the massive transfusion protocol is recommended. The most commonly used definition of massive transfusion is the administration of 10 units of packed red blood cells within 24 hours. Other definitions indicating massive transfusion involve the administration of 4 or more units of blood within the first hour or giving more than half of the total blood volume within the first 4 hours. Several scoring systems have been developed to identify massive transfusion or traumatic coagulopathy. Prehospital assessment can benefit from simpler and more practical methods like the shock index and/or pulse pressure to determine the amount of bleeding. The shock index is the ratio of heart rate to systolic blood pressure. In healthy individuals, this ratio is 0.5-0.7, but when it exceeds 0.9-1, it indicates a high

likelihood of massive transfusion requirement due to significant bleeding.⁽⁵⁾ Similarly, a decrease in pulse pressure below 30-40 mmHg also indicates the need for massive transfusion.⁽⁶⁾

To meet the needs of a patient requiring massive transfusion, trauma centers should be prepared based on their regional characteristics. In cases of massive blood transfusion, it may be considered to have packages that include specific quantities of packed red blood cells, fresh frozen plasma, platelet suspension, cryoprecipitate, and other products if bleeding continues.

The management of blood and fluid resuscitation in a trauma patient can be divided into prehospital and post-admission phases.

Prehospital Blood Management

Pre-hospital blood management should be conducted with a restrictive fluid therapy, aiming for a target systolic blood pressure of 90 mmHg (mean arterial pressure of 50-60 mmHg) during the initial phase of trauma. Randomized controlled trials and meta-analyses have shown lower mortality rates with this approach compared to traditional aggressive fluid therapy.^(7,8,9) Moreover, aggressive fluid therapy has been found to be associated with damage control laparotomy, coagulopathy, multiple organ failure, hospital-acquired infections, increased transfusion requirements, longer intensive care unit (ICU) and hospital stays.^(10,11)

However, restrictive fluid therapy is contraindicated in patients with severe traumatic brain injury or spinal injury. In such cases, if the patient remains hypotensive, norepinephrine infusion can be used to achieve the target blood pressure.⁽¹²⁾

In fluid resuscitation, balanced crystalloids or 0.9% NaCl solution should be preferred unless there is severe acidosis. Colloid solutions due to theirs potential to exacerbate coagulopathy, except as a last resort in the absence of response to crystalloids and vasopressors, or hypotonic solutions like Ringer's lactate should not be prioritized until blood products are available.⁽¹³⁾

The use of pre-hospital blood products is becoming increasingly common; however, there is still insufficient evidence in this regard. Initially employed in military interventions, this practice has gained popularity in recent years in civilian trauma patients, particularly in the United States, the United Kingdom, and Europe. In a review published in 2016, 16 case series and 11 retrospective studies were analyzed, and it was found that the use of pre-hospital blood products did not reduce mortality rates.⁽¹⁴⁾ Subsequently, the randomized controlled PAMPer study published in 2018 demonstrated that the administration of 2 units of thawed plasma in trauma patients at risk of hemorrhagic shock reduced mortality from 33% to 23% compared to standard fluid resuscitation.⁽¹⁵⁾ In the COMBAT study, where prehospital trauma patients were compared with 2 units of plasma and normal saline, a reduction in 28-day mortality was not observed. However, when the data from these two conflicting studies were jointly analyzed, a decrease in

24-hour mortality was demonstrated. Nevertheless, no significant difference was found in long-term outcomes. Moreover, when the data from these two studies were analyzed, it was observed that if the time to reach the hospital exceeded 20 minutes, mortality was reduced in transfusion group.^(16,17)

In the multicenter RePHILL study published in 2022, trauma patients in hemorrhagic shock who received 2 units of prehospital packed red blood cells and lyophilized plasma were compared with those who received saline. No significant difference was found in terms of mortality or lactate clearance.⁽¹⁸⁾

As a conclusion, while the use of pre-hospital blood products such as packed red blood cells and plasma is becoming increasingly common, guidelines do not yet recommend their application due to the lack of clear study results regarding the integration cost of blood delivery systems into emergency medical systems, logistical challenges in procuring these blood products, and the specific patient groups for which they should be fully implemented. Further research is needed to establish evidence-based recommendations for the use of pre-hospital blood products in trauma care. Until more conclusive data is available, their application in prehospital settings remains under evaluation.

Trauma-induced Coagulopathy

Trauma-induced coagulopathy (TIC) remains an unresolved problem in modern medicine due to the complexity of the underlying potential mechanisms and the variations in its diagnosis and management. TIC, which develops in about 20-25% of severely injured trauma patients, can be described as the overall failure of the coagulation system to maintain hemostasis after major injury. It occurs as a result of the hypoperfusion and mediators released because of damage-associated molecular patterns (DAMP) like histones, DNAs and polyphosphates released in the circulation as a result of tissue damage caused by bleeding-induced shock. Consequently, an increase in thrombomodulin occurs along with the activation of anticoagulant and fibrinolytic pathways.

In TIC, the disruption of endothelial glycocalyx leads to the release of heparan sulfate into circulation, resulting in autoheparinization. Severe tissue damage generates thrombin, leading to the formation of the thrombin-thrombomodulin complex, which subsequently activates protein C and results in fibrinolysis. The increased breakdown of fibrinogen leads to hypofibrinogenemia, and during the patient's resuscitation phase, iatrogenic acidosis, hypothermia, and dilution which called "lethal triad" further impair vascular endothelial functions.

All these events culminate in trauma-induced coagulopathy, characterized by early hyperfibrinolysis, platelet dysfunction, hypofibrinogenemia, and decreased thrombin generation, resulting in a tendency towards bleeding. However, as the condition progresses, a shift towards a pro-thrombotic phenotype may

occur, leading to thrombotic TIC. Therefore, in trauma patients, thrombosis prophylaxis should be considered once bleeding is under control.⁽¹⁹⁾

In-hospital blood management

It involves preparing hospitals with massive transfusion protocols that include dosing, timing, and component ratios for severely injured trauma patients presenting with hemorrhagic shock. Targeted transfusion protocols may require empirically administering blood components in specific ratios until laboratory values are obtained for each patient. The aim of these protocols is to ensure the rapid and effective control of bleeding and correction of coagulopathy by providing the necessary blood products in the right amounts and at the right time. This approach minimizes bleeding-related complications and improves the chances of survival for trauma patients. Blood management requires a multidisciplinary approach and involves coordination among all healthcare team members working in the hospital.

Empiric treatment (Damage Control Resuscitation)

The data regarding the ratios of blood components to be administered were initially obtained from military experiences. In 2007, in combat-related trauma patients requiring massive transfusion, it was found that the group with a plasma: packed red blood cells ratio of 1:1.4 had a reduced mortality compared to groups receiving less plasma.⁽²⁰⁾ In the prospective observational multicenter PROMMTT study published in 2011, it was demonstrated that giving a high proportion of plasma and platelet suspension, especially within the first 6 hours, to patients receiving at least three units of packed red blood cells within 24 hours, reduced mortality.⁽²¹⁾

The first randomized controlled trial on this subject, the PROPPR study, compared plasma: platelet suspension: packed red blood cells ratios of 1:1:1 and 1:1:2 in bleeding trauma patients. Although the 24-hour and 30-day mortality rates were similar, the 1:1:1 group achieved better outcomes in terms of achieving hemostasis and reducing bleeding-related deaths.⁽²²⁾ Empirically, this administration of blood components is also referred to as damage control resuscitation. Based on the current evidence, it is appropriate to administer plasma: platelet: packed red blood cell concentrates in a ratio of at least 1:1:2 after obtaining blood samples for targeted treatment. However, the administration of the actual blood products is determined based on targeted treatment protocols, where laboratory results and the patient's condition are evaluated together.

Goal-Directed Therapy

Conventional Tests

In trauma patients, complete blood count, prothrombin time/international normalized ratio (INR), and fibrinogen levels measured using the Clauss method should be evaluated without delay. Hemoglobin and/or hematocrit measurements must be taken in bleeding trauma patients. Early normal results may be

misleading; therefore, repeated measurements at frequent intervals are more valuable. Low values at the beginning indicate the presence of hemorrhagic shock. The target hemoglobin levels for red blood cell transfusion should be around 7-9 g dL⁻¹. A threshold value generally accepted for diagnosing traumatic coagulopathy is an INR value above 1.2, while an INR>1.5 indicates the presence of severe coagulopathy. The treatment of initial coagulopathy with fresh frozen plasma or prothrombin complex concentrates reduces mortality.⁽²³⁾ Similarly, if hypofibrinogenemia is detected, intervention should be made using fibrinogen concentrate or cryoprecipitate. (Figure 1)

Figure 1. Blood Management According to Conventional Tests

Hb 7-9 gr dL ⁻¹		
INR>1.5	Platelet<50000 mL ⁻¹	Fibrinogen<150-200 mg dL ⁻¹
<ul style="list-style-type: none">• 6-8 Ü Fresh Frozen Plasma• Prothrombin Complex Concentrate	<ul style="list-style-type: none">• 6 Ü Random• 1 Ü aphaeresis platelet	<ul style="list-style-type: none">• Fibrinogen concentrate 3-4 gr• Cryopresipitate 15-20 Ü
Repeating the tests at 30-60 minute intervals		

Viscoelastic Tests

In recent years, there has been an increasing interest in viscoelastic tests such as rotational thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG) in trauma patients due to reasons such as the longer turnaround time and limited reflection of the patient's hemostatic status by conventional tests. These tests detect changes in the amount of clot formation by continuously applying a rotational force to a whole blood sample and transfer the data to an electromechanical transducer system, thus evaluating the kinetics and firmness of clot formation and dissolution. Table 2 shows the information provided by measurements obtained from TEG and ROTEM devices. Typically, the ROTEM device generates 4-5 graphs, including INTEM (showing intrinsic activation), EXTEM (showing extrinsic activation), FIBTEM (showing the fibrin component of the clot), APTEM (with aprotinin added), and HEPTEM (containing heparinase to neutralize heparin activity). The evaluation is usually based on EXTEM and FIBTEM values.⁽²⁴⁾

Trauma centers decide at which stage of coagulation there is a problem and determine the appropriate blood product to be administered based on their own practical applications. Exact threshold values have not been determined yet. Table 3 indicates which blood products can be used based on the results obtained from viscoelastic tests.⁽²⁵⁾

Table 2. Viscoelastic Tests

Hemostatic Function	Primary Blood Component	Variable	Measurement
Clot Formation	Plasma coagulation factors	Time to initial clot formation up to 2 mm	TEG: R/ACT ROTEM: CT
Clot Propagation	Fibrinogen	Time for clot to propagate from 2 mm to 20 mm	TEG: K ROTEM: CFT(clot firmness time)
	Fibrinogen	Rate of clot increase	TEG: α angle ROTEM: CA5 (Clot amplitude time)
Clot Strength	Platelet	Maximum clot strength	TEG: MA (maximal amplitude) ROTEM: MCF (Maximal clot firmness)
Fibrinolysis	Plasmin	Clot Lysis	TEG: Ly30 ROTEM: LI (Lysis Index)

Table 3. Administering blood products based on viscoelastic test

Hemostatic Treatment	Rotational Thromboelastometry (ROTEM)	Thromboelastography (TEG)
Fibrinogen (Fibrinogen concentrate or cryoprecipitate)	EXTEM A10<45 mm or MCF< 55 mm and FIBTEM A10<10 mm or MCF<12 mm	MA< 14 mm cryoprecipitate 3-5 ml kg ⁻¹ veya 1-2 gr Fibrinogen concentrate
Plasma (Fresh Frozen Plasma or Prothrombin Complex Concentrate)	CT> 80 sn and A10< 45 mm or MCF>55 mm and normal FIBTEM A10 or normal MCF	R<10-14 min: Fresh Frozen Plasma 10-20 ml kg ⁻¹ R>14 min: Fresh Frozen Plasma 30 ml kg ⁻¹
Platelet Concentrate	A10<45 mm or MCF<55 mm and normal FIBTEM A10 or normal MCF	Kaolin TEG MA 45-49 mm: 1 pool unit of platelet concentrate MA<45 mm: 2 pool units of platelet concentrate
Antifibrinolytic (Tranexamic Acid)	Antifibrinolytic activity on EXTEM and FIBTEM (usually assessed by the Lysis Index)	TEG Ly30> %4 Tranexamic acid 1-2 gr

EXTEM: Extrinsically activated test A10: Clot amplitude at 10 minutes, MCF: Maximum clot firmness, FIBTEM: Fibrin-based extrinsically activated test, MA: Maximum amplitude, CT: Clotting time, R: Reaction time, Ly30: Percentage of clot lysis at 30 minutes.

Guidelines state that both conventional and viscoelastic tests can be used, but there are limited studies comparing these two methods. In a study published in 2016, 111 trauma patients requiring massive transfusion were compared in terms of conventional tests and TEG usage. Although the 28-day mortality and red blood cell transfusion usage were similar in the TEG group, a reduction was observed in plasma and platelet usage.⁽²⁶⁾ In the multicenter ITACTIC study published in 2021, the use of conventional and viscoelastic tests resulted in similar 24-hour mortality rates and numbers of patients avoiding massive transfusion.⁽²⁷⁾

Whole Blood

Until the 1970s, whole blood, especially used in military trauma patients, was replaced by the use of component blood products such as packed red blood cells, plasma, and platelets. In recent years, with the increase in studies like PROPPR that support the almost 1:1:1 ratio use of these products in trauma patients, there have been suggestions that whole blood usage may lead to better outcomes. Particularly in the U.S., low-titer group O whole blood is used as a universal donor. Whole blood, with a shelf life of approximately 14-21 days, contains about 500 ml volume with a hematocrit level of 38-50%, 150-400 thousand platelets, 100% plasma coagulation factor, and 1000 mg fibrinogen. Whereas one unit each of packed red blood cells, plasma, platelet suspension, and cryoprecipitate, totaling 675 ml volume, contains only 29% hematocrit, 88 thousand platelets, 80% coagulation factor, and 150 mg fibrinogen. Additionally, whole blood contains about 1/3 less preservative solution compared to the total of component blood products. In a meta-analysis published in 2023, it was shown that the combined use of whole blood and component blood products significantly reduced mortality compared to component therapy alone and that the use of whole blood reduced the amount of blood product usage at 6 and 24 hours.⁽²⁹⁾ Challenges in transforming blood banks into whole blood centers, inadequacy of donor numbers, and additional costs such as storage conditions are reasons limiting whole blood usage. Moreover, with the completion of ongoing randomized controlled trials regarding the use of whole blood in trauma, more definitive data will be obtained.

Tranexamic Acid

Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic agent that prevents the conversion of plasminogen to plasmin, thus inhibiting hyperfibrinolysis. The CRASH-2 trial demonstrated that early administration of 1 gram loading dose of TXA within the first 3 hours of trauma, followed by a maintenance dose of 1 gram over 8 hours, reduced mortality.⁽³⁰⁾ With the CRASH-3 trial, which showed a reduction in mortality in traumatic brain injury, TXA has been included in guidelines as a strong recommendation, preferably initiated in the pre-hospital period, if possible.⁽³¹⁾ However, the PATCH trial published in 2023 showed that pre-hospital administration of TXA did not provide a 6-month functional benefit in trauma patients at risk of traumatic coagulopathy and did not reduce 28-day and 6-month mortality.⁽³²⁾

Calcium

Ionized calcium is essential for normal fibrin polymerization and platelet function. Additionally, its deficiency can lead to decreased cardiac contractility and systemic vascular resistance. The normal blood level of ionized calcium is 1.1-1.3 mmol L⁻¹, and it is frequently observed to be low in trauma patients, especially in cases of massive transfusion. Low calcium concentrations upon hospital admission have been associated with reduced platelet activation and aggregation, increased blood transfusion requirements, and higher mortality rates.^(33,34) The frequency of hypocalcemia increases during massive transfusion because citrate, which is present in packed red blood cells and plasma as a preservative, binds to calcium. When the ionized calcium level falls below 0.9 mmol L⁻¹ or the corrected serum calcium level drops below 7.5 mg dL⁻¹, it is recommended to administer 10 mL of calcium chloride containing 270 mg of calcium, or if not available, 90 mg of calcium gluconate.⁽³⁾

Recombinant factor VIIa

Recombinant factor VIIa functions as part of the endogenous coagulation system when there is sufficient availability of platelets and fibrinogen. However, it does not demonstrate sufficient efficacy in cases of acidosis and low platelet count.⁽³⁵⁾ Due to the lack of sufficient evidence and the risk of thromboembolic complications, the use of recombinant factor VIIa is not recommended as the first-line treatment. However, there is a weak recommendation that it may be considered for off-label use in the treatment of major bleeding and traumatic coagulopathy if all other treatments have been ineffective.⁽³⁾

Patients using antithrombotic agents

For bleeding trauma patients using vitamin K-dependent oral anticoagulants such as Warfarin, it is recommended to reverse the effects by administering 5-10 mg of i.v. vitamin K1 and 25-50 U/kg dose of 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC) based on the INR level. Vitamin K1 should be given simultaneously with PCC to initiate factor production, as the effect of PCC is short-lived. The use of fresh frozen plasma is not recommended as the primary choice due to the dilution of necessary factors within it.⁽³⁾

In patients using direct factor Xa inhibitors oral anticoagulants such as Apixaban, Edoxaban, and Rivaroxaban, in life-threatening bleeding situations, andexanet alfa is recommended if the patient is using Apixaban or Rivaroxaban. If andexanet is not available or the patient is using Edoxaban, 25-50 U/kg of PCC is recommended, along with measurement of blood levels.⁽³⁶⁾

For patients using direct thrombin inhibitors like Dabigatran, plasmatic measurement of Dabigatran or measurement of thrombin time is recommended. In life-threatening bleeding situations, the use of 5 g of i.v. idarucizumab is recommended.⁽³⁷⁾

For patients using antiplatelet agents, routine platelet transfusion is not recommended, and there is no clear data on the use of desmopressin.⁽³⁾

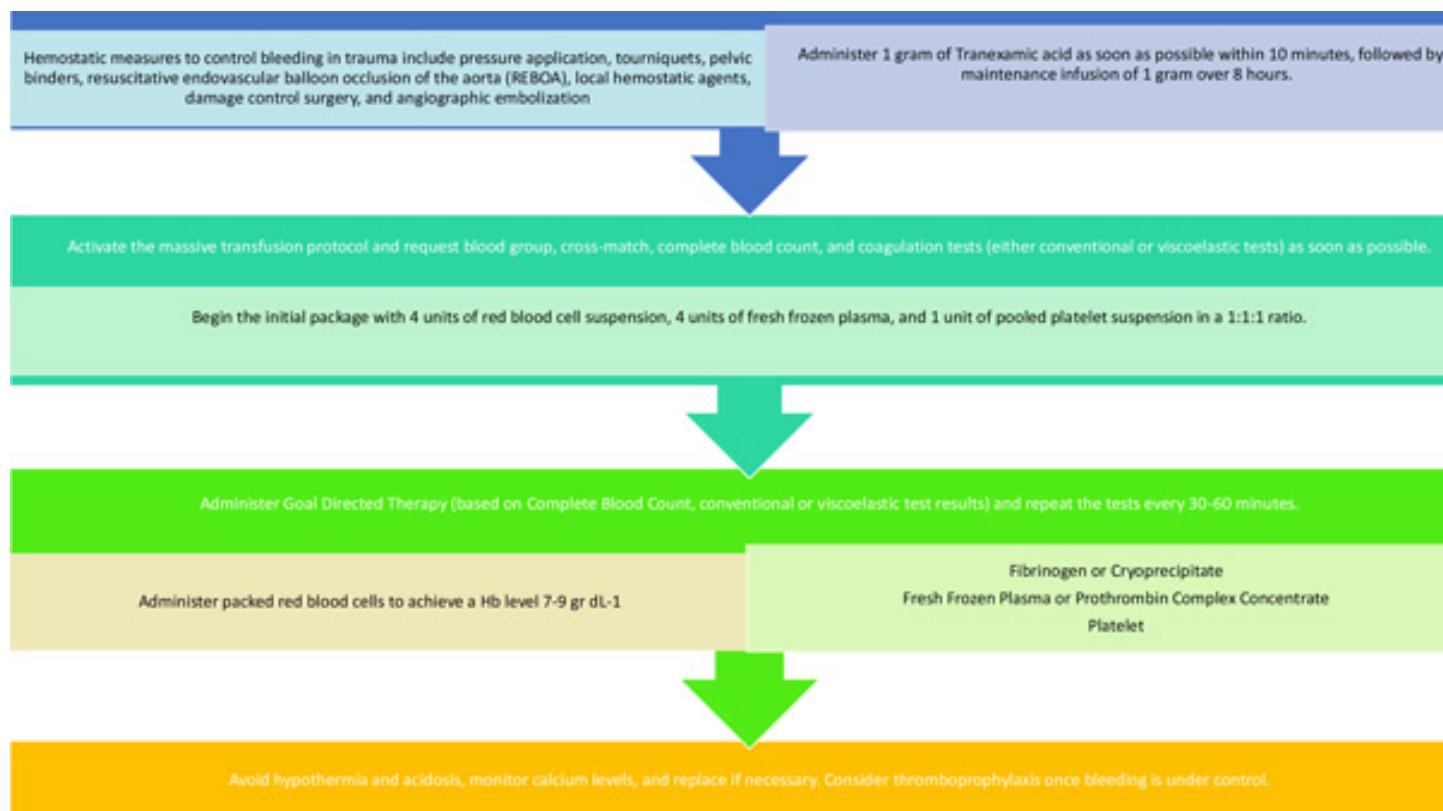
Thromboprophylaxis

In trauma-associated coagulopathy, there is an initial tendency for bleeding, but as bleeding comes under control around the 24th hour, a predisposition to thrombosis begins to develop. To prevent this condition from occurring, thromboprophylaxis should be initiated.⁽³⁸⁾ During the period when the patient is still at risk of bleeding, only intermittent pneumatic compression devices should be used, and pharmacological treatment should be added as soon as the bleeding risk subsides. The routine use of compression stockings or inferior vena cava filters is not recommended.⁽³⁾

Conclusion

To reduce mortality associated with hemorrhage in trauma patients, early recognition of bleeding, prompt intervention for hemorrhage, and rapid and accurate administration of blood products are of paramount importance. For this purpose, each institution should have its own massive transfusion and bleeding management algorithms, guided by current documents such as the European trauma-induced major bleeding and coagulopathy management guidelines (Figure 2). Structured blood management based on guidelines, along with pre-hospital approaches for bleeding trauma patients, has been shown to be associated with decreased mortality rates.⁽²⁾ Continuous education of personnel in trauma centers and the implementation of randomized controlled trials will contribute to stronger evidence-based recommendations in guidelines, ultimately improving the survival chances of trauma patients.

Figure 2. Example Algorithm



References

1. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
2. Cole E, Weaver A, Gall L, et al. A Decade of Damage Control Resuscitation: New Transfusion Practice, New Survivors, New Directions. *Ann Surg*. 2021;273(6):1215-1220.
3. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):80.
4. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation*. 2013;84(3):309-13.
5. El-Menyar A, Goyal P, Tilley E, Latifi R. The clinical utility of shock index to predict the need for blood transfusion and outcomes in trauma. *J Surg Res*. 2018;227:52-59.
6. Priestley EM, Inaba K, Byerly S, et al. Pulse Pressure as an Early Warning of Hemorrhage in Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2019;229(2):184-191.
7. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.
8. Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):802-808.
9. Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2022;29(3):463-471.
10. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Care Med*. 2014;42(4):954-61.
11. Kasotakis G, Sideris A, Yang Y, et al. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(5):1215-21.
12. Gauss T, Gayat E, Harrois A, et al. Effect of early use of noradrenaline on in-hospital mortality in haemorrhagic shock after major trauma: a propensity-score analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1237-1244.
13. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care*. 2020;24(1):693.
14. Smith IM, James RH, Dretzke J, Midwinter MJ. Prehospital Blood Product Resuscitation for Trauma: A Systematic Review. *Shock*. 2016;46(1):3-16.
15. Sperry JL, Guyette FX, Adams PW et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1783.
16. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10144):283-291.
17. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. *JAMA Surg*. 2020;155(2):e195085.
18. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e250-e261.
19. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):30.
20. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13.
21. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127-36.
22. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-82.
23. Hilbert-Carius P, Hofmann G, Stuttmann R. Hemoglobin-oriented and coagulation factor-based algorithm : Effect on transfusion needs and standardized mortality rate in massively transfused trauma patients]. *Anaesthesist*. 2015;64(11):828-38.
24. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):114.
25. Sayce AC, Neal MD, Leeper CM. Viscoelastic monitoring in trauma resuscitation. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 6:S33-S51.
26. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051-9.
27. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):49-59.
28. Hanna M, Knittel J, Gillihan J. The Use of Whole Blood Transfusion in Trauma. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022;12(2):234-239.

- 29.** Ngatuva M, Zagales I, Sauder M, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2023;287:193-201.
- 30.** Shakur H, Roberts I, Bautista R, 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(9734):23-32.
- 31.** CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10210):1713-1723.
- 32.** Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med.* 2023;389(2):127-136.
- 33.** Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, et al. Dynamic effects of calcium on in vivo and ex vivo platelet behavior after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(5):871-879.
- 34.** Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2011;70(2):391-5.
- 35.** Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1791-800.
- 36.** Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.
- 37.** Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
- 38.** Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini JA, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD005258.