

## TINJAUAN PUSTAKA

### Strategi Resusitasi pada Traumatik Syok Hemoragik

Mia Supandji, Dhany Budipratama, Erwin Pradian

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Hasan Sadikin

#### Abstrak

Trauma dan cedera kepala yang banyak terjadi pada pasien-pasien muda dengan angka kematian yang tinggi. Tritunggal penyebab kematian klasik dari suatu trauma meliputi hipotermia, asidosis dan gangguan koagulasi. Kelainan fisiologis ini sangat berperan dalam eksanguinasi dan kematian pada pasien dengan trauma, bila tidak segera diketahui dan diterapi dengan agresif. Namun strategi yang optimal masih terus diperdebatkan. *Damage control resuscitation* (DCR) bila digabungkan dengan *damage control surgery* terbukti memperbaiki survival pasien. DCR merupakan penatalaksanaan pasien trauma dengan luka berat yang dimulai dari ruang gawat darurat berlanjut ke kamar operasi dan ruang perawatan intensif. Lima tiang dari DCR adalah 1. Pemanasan tubuh, 2. Koreksi asidosis, 3. *Permissive hypotension*, 4. Pemberian cairan yang dibatasi dan 5. Resusitasi hemostatik. Transfusi darah dan produk darah yang dini dan agresif dengan perbandingan PRC: FFP: Thrombosit = 1:1:1, bila *whole blood* tidak tersedia dapat memperbaiki hasil akhir dan angka survival pasien.

**Kata kunci:** damage control resuscitation, resusitasi, syok hemoragik, transfusi darah dan produk darah, trauma

### Resuscitative Strategies in Traumatic Hemorrhagic Shock

#### Abstract

Trauma and brain injury are common in young patients with a high incidence of mortality. The classic triad of death in a trauma involves hypothermia, acidosis and coagulopathy. This physiologic derangement plays an important role in exsanguination and death of trauma patients, if it is not promptly diagnosed and aggressively treated. However, the optimal strategy is still debatable. Damage Control Resuscitation along with damage control surgery has been proven to increase patients survival. DCR is a management of patients with trauma started from the emergency room up to the operating room and the intensive care unit (ICU). Five pillars of DCR are 1. Body rewarming, 2. Correction of acidosis, 3. Permissive hypotension, 4. Restrictive fluids administration and 5. Hemostatic resuscitation. Early and aggressive transfusion of blood and blood products, with comparison of PRC, FFP and platelets of 1:1:1, if no whole blood available, can improve the outcome and survival of the patients.

**Key words:** damage control resuscitation, hemorrhagic shock, resuscitation, transfusion of blood and blood products, trauma.

---

**Korespondensi:** Mia Supandji dr., SpAn., Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Perumahan IJEN Nirwana Blok D4/18 Malang 65116  
Mobile 082244525348, Email miasupandji@gmail.com

## Pendahuluan

Perdarahan merupakan penyebab kematian akibat dari trauma maupun non trauma yang tetap dapat dicegah. Syok hemaoragik adalah suatu keadaan patologis dimana volume intravaskular dan hantaran oksigen terganggu. Penatalaksanaan yang baik dari pasien dengan trauma perdarahan yang masif meliputi identifikasi dini dari sumber perdarahan, diikuti dengan tindakan-tindakan segera untuk menghentikan perdarahan, memulihkan perfusi jaringan dan mencapai status hemodinamik yang stabil. Prosedur ini meliputi resusitasi cairan, penggunaan vasopresor dan transfusi darah untuk mencegah atau memperbaiki gangguan koagulasi akibat dari trauma. Namun, strategi resusitasi yang optimal masih diperdebatkan; dimana pilihan cairan resusitasi, target hemodinamik untuk mengontrol perdarahan dan pencegahan gangguan koagulasi akibat dari trauma yang optimal masih dipertanyakan.

Akhir-akhir ini *the resuscitation outcomes consortium, trauma outcome groups dan the prospective observational multicentre major trauma transfusion (PROMTT)* menyusun suatu *guidelines* tentang transfusi (*damage control resuscitation*) untuk menatalaksana trauma hemoragik. Penurunan angka mortalitas dan penurunan terbuangnya produk darah tampak sangat jelas dengan adanya strategi resusitasi ini.

## Tinjauan Pustaka

### Cairan Resusitasi.

#### Fisiologi Resusitasi Cairan.

Bertahun-tahun lamanya, para klinisi memilih cairan resusitasi berdasarkan model kompartemen yang klasik, yaitu ruangan intraselular, interstisial dan intravaskular dan faktor-faktor yang mengatur distribusi melalui kompartemen-kompartemen ini. Pada tahun 1986, Ernest Starling menemukan bahwa kapiler dan venul post kapiler berperan sebagai membran semipermeabel yang menyerap cairan dari ruang interstisial.<sup>1</sup>

Namun, penemuan terakhir tentang glycocalyx mempertanyakan model klasik ini. Jaringan dari membran yang penuh dengan glycoprotein dan proteoglycan pada bagian lumen dari sel endotel

telah diidentifikasi sebagai lapisan glycocalyx endotel (Gambar 1).<sup>2</sup>

Ruang subglycocalyx mempunyai tekanan onkotik yang berperan penting pada aliran transkapiler. Terlihatnya kapiler yang tidak berfenestrasi membuktikan bahwa penyerapan cairan di ruang interstisial tidak terjadi melalui sistem venul. Struktur dan fungsi dari lapisan glycocalyx endotelial menjadi penentu dari permeabilitas membran vaskular dari bermacam-macam organ. Integritas atau kebocoran lapisan ini, berpotensi untuk terjadinya edema interstisial dan bervariasi antara jenis organ. Kebocoran lapisan ini timbul terutama pada reaksi inflamasi, seperti sepsis, postoperatif dan trauma.

Kerusakan glycocalyx dapat disebabkan oleh: TNF-a dan liposakarida bakteri pada *systemic inflammatory response syndrome (SIRS) atrial natriuretic peptide (ANP)*, yang timbul karena peregangan atrium pada hipervolemia, dan hiperglikemia.

### Cairan Resusitasi Ideal.

Cairan resusitasi yang ideal harus dapat menaikkan volume intravaskular yang terprediksi dan bertahan lama, mempunyai komposisi kimia yang mendekati cairan ekstraselular, dapat di metabolisme dan diekskresi secara tuntas tanpa akumulasi di jaringan, tidak menimbulkan efek samping pada metabolik dan sistemik dan *cost effective*. Namun, pada saat ini tidak tersedia cairan buatan dengan karakteristik seperti ini.<sup>3</sup>

### Trauma syok hemoragik.

Trauma dan cedera mencakup 38% dari beban operasi, yang banyak terjadi pada pasien-pasien usia muda dengan angka kematian yang tinggi.<sup>4</sup> Penyebab kematian pada trauma pada umumnya adalah akibat dari perdarahan yang tidak terkontrol dan berakibat terjadinya gangguan koagulasi.

### Patofisiology dari trauma.

Tritunggal penyebab kematian klasik dari suatu trauma meliputi hipotermia, asidosis dan gangguan koagulasi. Kelainan-kelainan fisiologis ini sangat berperan dalam eksanguinasi dan kematian pada pasien dengan trauma, bila tidak segera di diagnosa dan diterapi dengan agresif.

### Hipotermia

Penyebab hipotermia pada pasien dengan trauma adalah multifaktorial. Hipotesa etiologi termasuk pemaparan terhadap dingin dan hilangnya panas tubuh di tempat kejadian, selama transport dan di ruang gawat darurat.

Pemberian cepat dari cairan infus yang dingin. Efek sedasi/anestesi pada pasien yang memerlukan intubasi. Ditambah, metabolisme anerob yang terjadi seiring perdarahan (dan menyebabkan asidosis laktat) kurang exotermik dibanding dengan metabolisme aerob. Hipotermia diklasifikasikan sebagai ringan bila suhu tubuh pusat berkisar antara 34°C dan 36°C, sedang bila suhu tubuh pusat berkisar antara 32°C dan 34°C dan berat bila suhu menurun di bawah 32°C.

Hipotermia meningkatkan perdarahan karena mengganggu adhesi trombosit (akibat penurunan produksi trombosit), disregulasi faktor koagulasi dan mengganggu fibrinolisis.<sup>5</sup> Efek hipotermia in vivo pada koagulasi sering kali tidak tergambarkan pada parameter test-test koagulasi (*prothrombin, activated partial thromboplastin time dan bleeding time*) karena sebelum melakukan test-test diatas *sample* darah dipanaskan in vitro pada suhu 37 °C. Secara klinis, hipotermia pada trauma dapat memperburuk gangguan koagulasi, asidosis metabolik, gangguan irama jantung dan gangguan elektrolit yang berat.

### Asidosis

Pada pasien dengan syok, asidosis metabolik terjadi karena perfusi ke jaringan yang tidak mencukupi; mengakibatkan timbulnya asidosis laktat. Aktivitas dari faktor-faktor koagulasi seperti enzim-enzim dengan dasar protein sangat tergantung pada pH lingkungannya. Beberapa penelitian membuktikan hal diatas, misalnya pH yang menurun dari 7.4 menjadi 7.0 mengurangi aktivitas faktor VIIa sebanyak 90% dan aktivitas faktor Xa/Va sebanyak 70%.<sup>6</sup>

Secara klinis, nilai *base deficit* (seperti asidosis) dan kadar laktat pada saat pasien masuk RS sangat erat hubungannya dengan mortalitas pasien.

### Gangguan Koagulasi

Penyebab terjadinya gangguan koagulasi

pada pasien dengan trauma sangat kompleks, merupakan kombinasi dari: dilusi akibat resusitasi cairan kristaloid atau koloid *dilutional coagulopathy* (DC) dan non-dilusi koagulopati traumatik akut *acute traumatic coagulopathy* (ATC).

Analisa dari *database* trauma di Jerman membuktikan bahwa jumlah cairan resusitasi yang diberikan sebanding dengan angka kejadian koagulopati, dimana koagulopati timbul pada 40% dari pasien yang menerima >2 L cairan intravena, pada 50% dari pasien yang menerima >3 L cairan dan pada 70% pasien yang menerima >4 L cairan.<sup>7</sup>

DC juga timbul bila jumlah *fresh frozen plasma* (FFP) yang diberikan tidak cukup pada *massive blood transfusion*. ATC timbul sebelum terjadinya hemodilusi dari faktor koagulasi dan mengenai 1/3 pasien dengan trauma major. Diduga bahwa ATC tersebut timbul sebagai akibat dari aktivasi langsung jalur protein-C oleh trauma jaringan dan hipoperfusi.<sup>8</sup> *Activated protein C* adalah protease serin yang menghabiskan plasminogen aktivator, menghambat faktor V dan VII sehingga mencegah pembekuan dan memperbanyak fibrinolisis.

Hipotesa lain tentang penyebab terjadinya koagulopati meliputi: Defek trombosit yang kualitatif (terutama setelah trauma cedera kepala akut), cedera sel endotelial yang difus, habisnya faktor koagulasi dan trombosit melalui perdarahan dan endapan pada luka, konsumsi trombosit dan faktor koagulasi sekunder dari *disseminated intravascular coagulation* (DIC) atau hiperfibrinolisis.

### Damage Control Resuscitation (DCR).

#### Sejarah

Dalam beberapa tahun terakhir ini, terjadi pergeseran paradigma pada penatalaksanaan pasien dengan trauma berat. Konsep dari DCR terlahir dari pengetahuan tentang proses koagulopati akibat trauma dan dari pengalaman trauma akibat perang di Irak dan Afganistan. Istilah *damage control* sendiri berasal dari Perang Dunia ke 2 yaitu dari strategi angkatan laut Amerika untuk menyelamatkan kapal yang sedang tenggelam. Strategi ini mencegah perbaikan definitif dari kapal yang rusak, tetapi menyelamatkan apa yang diperlukan untuk

**Tabel 1 Klasifikasi Perdarahan berdasarkan Gambaran Awal Pasien Menurut ATLS untuk BB 70 kg**

	<b>Kelas I</b>	<b>Kelas II</b>	<b>Kelas III</b>	<b>Kelas IV</b>
<i>Blood loss</i> (mL)	Hingga 750	750–1500	1500–2000	>2000
<i>Blood loss (% blood volume)</i>	Hingga 15%	15%–30%	30%–40%	>40%
<i>Pulse rate</i> (bpm)	<100	100–120	120–140	>140
<i>Systolic blood pressure</i>	normal	normal	menurun	menurun
<i>Pulse pressure (mmHg)</i>	normal/naik	menurun	menurun	menurun
<i>Respiratory rate</i>	14–20	120–30	30–40	>35
<i>Urine output</i> (mL/h)	>30	20–30	5–15	hampir 0
CNS/ mental status	gelisah	lebih gelisah	delirium	lethargi
<i>Intial fluid replacement</i>	kristaloid	kristaloid	kristaloid +darah	kristaloid +darah

membawa kapal tersebut kembali dengan selamat ke pelabuhan untuk diperbaiki secara definitif.

### Definisi

DCR merupakan penatalaksanaan pasien trauma dengan luka berat secara sistematik, yang dimulai di ruang gawat darurat berlanjut ke kamar operasi dan ruang perawatan intensif (ICU). Sistem ini dibuat bersamaan dengan *damage control surgery* untuk mengatasi tritunggal trauma yang mematikan dari koagulopati, asidosis dan hipotermi tepat pada waktunya dan secara agresif.

### Algoritme

DCR bila digabungkan dengan *damage control surgery* terbukti memperbaiki *30 day survival* pasien. Lima tiang dari DCR adalah pemanasan tubuh, koreksi dari asidosis, *permissive hypotension*, pemberian cairan yang dibatasi, dan resusitasi hemostatik.<sup>12</sup>

### Pemanasan Tubuh

Pemanasan dari batang tubuh dari pada ekstremitas sangat penting untuk mencegah timbulnya perburukan hipotensi dan asidosis yang diakibatkan oleh vasodilatasi perifer.

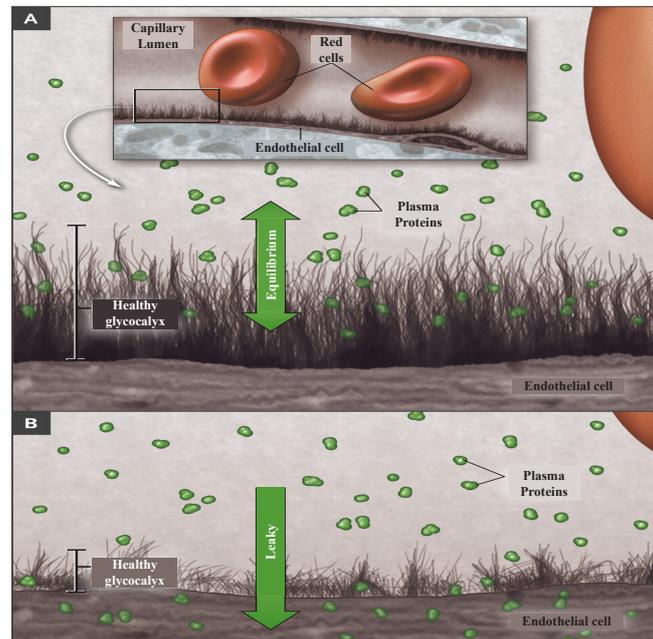
Tiga strategi pemanasan tubuh yang dapat dilakukan: pemanasan eksterna pasif (membuang pakaian yang basah, selimut hangat, menaikkan temperatur ruangan), pemanasan eksterna aktif (*force air warming devices*), dan pemanasan

interna tubuh aktif (cairan intravena, darah dan produk darah hangat, pemberian oksigen hangat dan lembab). Pemanasan invasif seperti merendam tubuh dalam air hangat, *lavage* rongga tubuh atau menaruh pasien pada *cardiovascular bypass* jarang dilakukan pada trauma pasien, karena keadaan pasien yang tidak stabil dan bila ada perdarahan yang terus menerus. Hipotermi yang menetap atau muncul kembali dengan cepat kendati usaha maksimal harus menimbulkan kecurigaan adanya perdarahan yang terus menerus.

### Koreksi Asidosis

Pada saat ini tidak terdapat data kuat yang mendukung pemberian bikarbonat atau *tris-hydroxy methyl aminomethane* (THAM) untuk mengkoreksi asidosis pada trauma pasien, walaupun pada pH <7.2.

Koreksi asidosis metabolik pada trauma pasien lebih baik dilakukan dengan resusitasi darah dan produk darah yang agresif dan pemberian *vasopressor* hingga *surgical control* dari perdarahan tercapai, pemulihan syok dan perfusi dari *end organ* tercapai. Bila koreksi asidosis secara langsung ingin dilakukan maka pemberian THAM mempunyai keuntungan dibanding dengan bikarbonat pada pasien dengan hipernatremia atau bersamaan dengan asidosis respirasi, karena THAM mempunyai konsentrasi Na dan hasil samping CO<sub>2</sub> yang lebih rendah.<sup>9</sup>



**Gambar 1** Panel A menunjukkan lapisan glycocalyx yang sehat, dan Panel B menunjukkan lapisan glycocalyx endotel yang rusak dan akibatnya pada permeabilitas, termasuk adanya interstitial edema pada beberapa pasien, terutama pada mereka dengan inflamasi (sepsis).<sup>2</sup>

*Base excess* dan kadar laktat merupakan indikator perfusi yang dapat dipercaya sebagai tanda keberhasilan resusitasi; nilai awal dan juga *clearance* dalam beberapa jam pertama resusitasi, berhubungan dengan kejadian mortalitas pada trauma.<sup>10</sup>

### **Permissive Hypotension**

*Permissive hypotension* yang merupakan komponen sentral dari DCR adalah keputusan strategis untuk menunda pemberian resusitasi cairan dan membatasi volume resusitasi cairan/produk darah yang diberikan pada pasien trauma perdarahan tanpa cedera kepala (*non traumatic brain injury*) dengan sasaran tekanan darah yang lebih rendah dari normal, biasanya tekanan darah sistol 80–90 mmHg atau MAP 50–60 mmHg. Adapun kontraindikasi dari *permissive hypotension* adalah pasien dengan cedera kepala (*Traumatic Brain Injury*), untuk pasien-pasien ini diperlukan MAP yang lebih tinggi,  $\geq 90$  mmHg untuk mempertahankan *cerebral perfusion pressure* (CPP)  $\geq 70$  mmHg bertujuan untuk mencegah kematian sel-sel neuron lebih lanjut.

Dasar pemikiran dari pada *permissive hypotension* adalah target tekanan darah yang

rendah (dan berarti lebih sedikit cairan resusitasi) akan memperbaiki hasil akhir dari pasien dengan: Mengurangi timbulnya dan beratnya *dilutional coagulopathy*, dan mencegah hipotesis efek lepasnya bekuan darah yang terjadi ketika bekuan darah yang segar dan tidak stabil, yang menutup laserasi vaskular terlepas ketika tekanan intra vaskular bertambah, dan kemungkinan ketiga berhubungan dengan perbaikan proses inflamasi, yang diperberat oleh pemberian cairan dari luar.

Bukti pertama dari *permissive hypotensive* dipublikasikan pada tahun 1994, dimana pasien dengan trauma tusuk tubuh yang tidak mendapat cairan intravena sebelum masuk ke kamar operasi mempunyai *survival* yang lebih tinggi dibanding dengan mereka yang diterapi dengan cairan hingga tekanan darah sistol normal. Penelitian-penelitian lebih lanjut banyak dilakukan dan suatu *randomized controlled trial* dari Morrison CA et al (2011) yang membandingkan intra operatif target MAP 50 dengan MAP 65 mmHg pada pasien dengan syok hemoragik yang menjalani operasi. Hasil awal dari 90 pasien menunjukkan bahwa *permissive hypotension* berakibat berkurangnya pemberian transfusi produk darah dan cairan intravena, meningkatkan *survival* pada fase awal

pascaoperasi dan setelah 30 hari pascaoperasi.<sup>11</sup>

### Pembatasan Pemberian Cairan

Resusitasi cairan yang agresif berakibat buruk pada koagulasi, menimbulkan *trauma-related systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang berlebihan, meningkatnya angka kejadian *adult respiratory distress syndrome* (ARDS), edema paru, *compartment syndrome*, anemia, trombositopenia, pneumonia, gangguan elektrolit dan secara keseluruhan *survival* yang buruk.<sup>12</sup> Jenis cairan yang dipakai tidak memberikan banyak perbedaan pada hasil akhir.

### Resusitasi Hemostatik

Transfusi yang tidak seimbang pada pasien dengan perdarahan yang sangat banyak juga akan menimbulkan *dilutional coagulopathy* yang berakibat perdarahan yang bertambah. Ketika diagnosa pasien dengan perdarahan masif ditegakkan, pemberian produk darah selain sel darah merah dapat mencegah timbulnya koagulopati akibat trauma.

Perdarahan masif secara tradisional didefinisikan sebagai hilangnya seluruh volume darah dalam waktu 24 jam. Definisi lain: transfusi >10 unit darah merah per 24 jam, hilangnya 50% dari volume darah dalam waktu 3–4 jam, kebutuhan darah >4 unit per jam disertai dengan perdarahan yang berlanjut atau perdarahan >150 mL/menit pada orang dewasa atau hilangnya darah >40 mL/kg pada anak-anak. Pada keadaan ini menunggu hasil *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), jumlah trombosit dan fibrinogen sebagai panduan transfusi dapat berakibat buruk, karena jumlah dari transfusi produk darah pada trauma pasien secara tidak langsung berhubungan dengan tingginya angka kejadian ARDS, SIRS yang buruk, hasil akhir yang buruk dan juga *survival* yang buruk.<sup>13</sup>

Namun, *European guidelines* tetap menganjurkan pemeriksaan sedini mungkin dan berulang dari jumlah trombosit, PT, aPTT, fibrinogen harus tetap dilakukan untuk mendeteksi koagulopati post trauma.

Salah satu tiang dari DCR adalah transfusi produk darah yang dini dan agresif dengan perbandingan PRC, FFP dan trombosit 1:1:1, bila

*whole blood* tidak tersedia. Adapun, keuntungan dari pemberian transfusi dengan perbandingan di atas tidak jelas pada pasien-pasien yang membutuhkan kurang dari 10 unit darah. Bukti level 1 dalam hal ini sangat kurang.<sup>13</sup>

*The pragmatic, randomized optimal platelet dan plasma ratio (PROPRR) study* 2015 yang dilakukan pada 680 pasien di 12 pusat trauma di Amerika Utara, membandingkan rasio transfusi plasma, trombosit dan sel darah merah 1:1:1 dengan 1:1:2. Hasil dari penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada total angka kematian pada 24 jam pertama dan setelah 30 hari. Namun, pada grup 1:1:1 lebih banyak pasien mencapai hemostatik, lebih sedikit pasien yang meninggal karena eksanguinasi dan terbukti bila rasio transfusi ini aman untuk diberikan. Juga tidak tampak adanya perbedaan pada angka kejadian komplikasi akibat inflamasi seperti ARDS, tromboemboli, sepsis dan *multiple organ failure*.<sup>14</sup>

Pada pusat-pusat trauma, pengembangan dan penerapan secara sistematis pemberian transfusi dengan disusunnya suatu protokol transfusi masif (*massive transfusion protocol*) sangat penting. Pada pasien yang diketahui atau diduga akan memerlukan transfusi masif, aktivasi segera dari protokol ini selain akan menghasilkan pemberian darah dan produk darah yang sistematis, efisien, tepat waktu dan seimbang, juga akan berakibat berkurangnya jumlah darah yang dipakai dan memperbaiki prognosis pasien dan *survival*.<sup>15,16</sup>

Selain produk darah diatas, obat-obat yang membantu hemostatik dapat juga digunakan, seperti obat anti fibrinolitik misalnya pemberian dini dari *tranexamic acid* dengan *loading dose* 1g diberikan dalam 10 menit, diikuti dengan pemberian intravena 1 g diberikan dalam 8 jam, telah dibuktikan pada penelitian internasional, multicenter, *randomized, placebo-controlled* dapat menurunkan sedikit risiko kematian dari perdarahan.

Juga intisari faktor koagulasi seperti *fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate* telah dipertimbangkan sebagai pilihan alternatif dari komponen darah untuk resusitasi hemostatik pada DCR.<sup>17</sup>

*Recombinant factor VIIa* yang pada mulanya dibuat untuk pasien hemophilia A dan B, banyak

digunakan secara *off label* 10 tahun yang lalu pada pasien trauma dan pasien bedah jantung. Namun, hasil awal dari control trial yang mencakup 150 pusat internasional menunjukkan bahwa pemberian *recombinant factor VIIa* dengan dosis tinggi meningkatkan risiko terjadinya kejadian thromboemboli arteri, sehingga penelitian ini harus dihentikan.<sup>18</sup>

### Goal dan Monitoring

Setelah pemberian produk-produk darah, pemeriksaan serial darah lengkap, PT, PTT, fibrinogen dapat dilakukan untuk memandu terapi komponen darah dalam mencapai hemostatik dengan target menurut *European Guidelines*:

Hb<sup>3</sup>7 g/dL, Thrombosit >50.000 atau >100.000 bila perdarahan masih berlangsung dan fibrinogen >150–200 mg/dL. Bila kadar fibrinogen <150 mg/dL maka *cryoprecipitate* harus diberikan dengan dosis 50 mg/kgBB atau 15–20 unit untuk BB 70 kg.

### Daftar Pustaka

1. American College of Surgeons Committee on Trauma: *ATLSâ Student Manual*. 9 edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012
2. Starling EH. On the absorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19:312–26
3. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:121–67
4. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369(13):1243–50
5. Debas HT, Gosselin R, McCord C et al: Chapter 67: Surgery. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR et al (EDs) *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. World Bank, Washington, DC, 2006, pp. 1245–60
6. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systemic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56(6):1221–28
7. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005;58(5):1002–9
8. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Palffrath T et al. Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38(3):298–4
9. Davenport R: Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion* 2013;53(Suppl. 1):S23–7
10. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, Lameire NH, De Waele JJ, Blot SI et al. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 2005;18(3):303–7
11. Hodgman EI, Morse BC, Dente CJ, Mina MJ, Shaz BH, Nicholas JM et al. Base deficit as a marker of survival after traumatic injury: Consistent across changing patient populations and resuscitation paradigms. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72(4):844–51
12. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P et al Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011 Mar;70(3):652–63
13. Kasotakis G, Sideris A, Yang Y, de Moya M, Alam H, King DR 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
14. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, Rozycki G, Moss M. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005;59(3):717–23
15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox E, Wade CE, Podbielski JM 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 Feb

- 3;313(5):471–82
16. Ball CG, Dente CJ, Shaz B, Wyrzykowski AD, Nicholas JM, Kirkpatrick AW et al. The impact of a massive transfusion protocol (1:1:1) on major hepatic injuries: Does it increase abdominal wall closure rates? *Can J Surg* 2013;56(5):E128–34
  17. Khan S, Allard S, Weaver A, Barber C, Davenport R, Brohi K. A major haemorrhage protocol improves the delivery of blood component therapy and reduces waste in trauma massive transfusion. *Injury* 2013;44(5):587–92
  18. Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg* 2012;99(Suppl. 1):40–50
  19. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791–800.