

Piotr Paluszkiwicz<sup>1,2</sup>  
Wojciech Dudek<sup>3</sup>

## Zaburzenia krzepnięcia krwi u chorych z krwotokiem pourazowym

### Coagulopathy in trauma victims, with critical organ injuries

<sup>1</sup>Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Akademia Medyczna w Lublinie

<sup>2</sup>Stowarzyszenie na Rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków. Warszawa

<sup>3</sup>United Lincolnshire Hospitals, Pilgrim Hospital, Boston, United Kingdom

#### Słowa kluczowe:

krwawienie  
krwotok  
uraz  
hemostaza  
chirurgia urazów

#### Key words:

acute bleeding  
haemorrhage  
injury  
haemostasis  
trauma surgery

*Dane przedstawione w pracy stanowią częściowo treść wykładu na zaproszenie wygłoszonego podczas Sympozjum „Ostry Dyżur”, które odbyło się w Krakowie w dniach 31.05 - 02.06.2007*

Zaburzenia krzepnięcia krwi są jedną z najważniejszych przyczyn zgonów ofiar wypadków, którzy przeżyli krytyczne obrażenia narządowe. Rozwój zaburzeń hemostazy jest wieloczynnikowy i wieloetapowy jednak narastająca kwasica oraz hipotermia stanowią najważniejsze zjawiska patofizjologiczne pojawiające się bezpośrednio po urazie i oddziałujące na hemostazę. Zainteresowanie w ostatnich latach ograniczeniem stosowania rozległych zabiegów chirurgicznych na korzyść stopniowej interwencji chirurgicznej znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych z ciężkimi obrażeniami ciała. Wielokierunkowe postępowanie specjalistyczne oparte również o korekcję hipotermii i kwasicy oraz nowe środki farmakologiczne daje obiecujące wyniki i jest przedmiotem licznych badań.

*Coagulopathy remains the most common cause of mortality in trauma victims, with critical organ injuries. The development of coagulation disorders is multi-factorial and multi-step, but hypothermia and progressive acidosis are the most important pathological events occurring immediately after trauma and influencing on haemostasis. Recent experience shows that extensive surgery has been limited to selected cases and has yielded to stage surgery. It significantly improves therapeutic effects and reduces post-traumatic mortality in most severe trauma patients. The multidirectional professional management, including corrections of hypothermia and acidosis as well as new haemostatic drugs, gives promising results and has become popular subject of the research.*

#### Wstęp

Masywne krwawienia z medycznego punktu widzenia są zjawiskiem nieodłącznie towarzyszącym dyscyplinom zabiegowym a w szczególności chirurgii. Definicja masywnego krwawienia zwykle jest definiowana jako utrata 20% lub więcej całkowitej objętości krwi krążącej wyliczanej z aktualnej masy ciała (70 ml krwi/1 kg masy ciała) [1]. Bardziej precyzyjne określenie masywnych strat krwi przedstawiane są przez Stainsby i wsp. [2] z uwzględnieniem dynamiki krwotoku (tabela I). Niezależnie od używanych kryteriów masywnym stratom krwi towarzyszą szczególnie następstwa patofizjologiczne doprowadzające do zaburzeń ogólnoustrojowych, w tym zaburzeń hemosta-

zy a ilość przetaczanej krwi w okresie pourazowym jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych [3].

Masywne straty krwi odpowiadają za około 30% zgonów rejestrowanych w następstwie urazów [4], stanowią po urazach centralnego układu nerwowego drugą co do częstości przyczynę śmierci chorych w okresie przed szpitalnym [5] i najczęstszą przyczynę zgonów w szpitalu obserwowanych w czasie pierwszych 48 godzin po urazie [6].

Zaburzenia hemostazy szczególnie towarzyszące hipotermii i kwasicy wiążą się zwykle z wysoką śmiertelnością i są najczęstszą przyczyną wykrwawienia we wczesnym okresie po urazie [7]. Koagulopatia będąca następstwem urazu i towarzyszących urazowi strat krwi wyma-

#### Tabela I

Definicje masywnej utraty krwi wg Stainsby [2] obejmującej straconą objętość krwi krążącej i dynamikę utraty.

Definitions of massive blood loss according to Stainsby [2] describing lost blood volume and dynamics of bleeding.

| Objętość wynaczynionej krwi                       | Czas wynacznienia   |
|---|---------------------|
| 1 objętość krwi krążącej (70 ml/ kg masy ciała)   | 24 godziny          |
| 1/2 objętości krwi krążącej (35 ml/kg masy ciała) | 3 godziny           |
| 150 ml  | 1 minuta            |
| Utrata więcej niż 1,5 ml/kg masy ciała/1 min.     | dłużej niż 20 minut |

#### Adres do korespondencji:

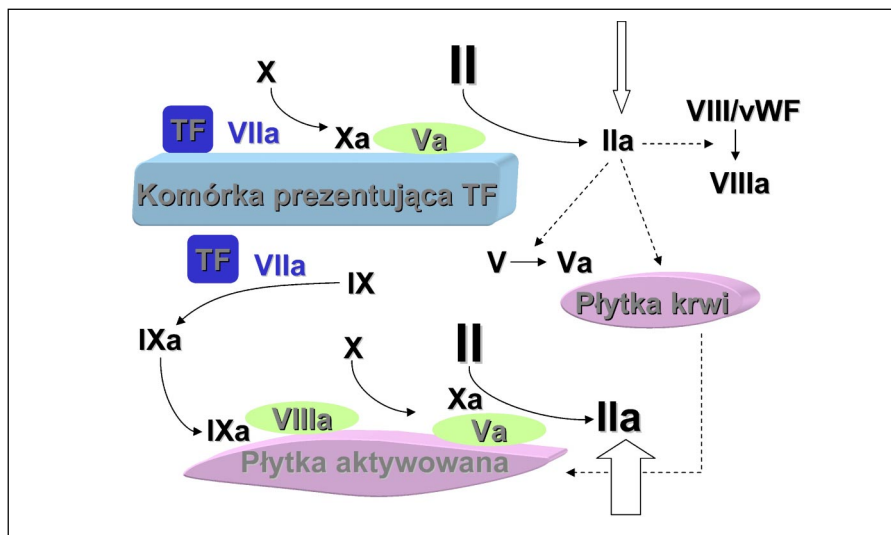
Prof. AM dr hab. med. Piotr Paluszkiwicz  
Kierownik Zakładu Chirurgii i Pielęgniarstwa  
Chirurgicznego  
20-950 Lublin, ul. Chodźki 6  
Tel.: +81 718 75 12  
e-mail: piotr\_paluszkiwicz@o2.pl

ga przyjęcia szczególnej taktyki postępowania polecanej w ostatnich latach i polegającej na uproszczonych technikach operacyjnych ograniczających straty krwi (*haemostatic surgery*) z następową resuscytacją, korekcją hipotermii i kwasicy oraz wtórnymi zabiegami operacyjnymi (*stage surgery*). Zastosowanie tej taktyki znacznie poprawiło wyniki leczenia u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała [8-10].

Kontrola zniszczeń (*damage control*) stanowi zasadniczy element postępowania chirurga a decyzja o podjęciu postępowania wielostopniowego może w zasadniczy sposób decydować o losach chorego. Podstawowym celem postępowania *damage control* jest uzyskanie kontroli nad maszynymi stratami krwi [10]. Mając świadomość szybko narastających zaburzeń hemostazy należy przyjąć, że w pewnym momencie podjętych działań chirurgicznych obserwowane śródoperacyjnie krwawienie będzie w pierwszym rzędzie wykładnikiem głębokich zaburzeń hemostazy często maskujących miejsca uszkodzonych i możliwych do zaopatrzenia chirurgicznego naczyń [11]. Operacyjna walka z koagulopatią zwykle wiąże się z nasileniem strat krwi, pogorszeniem stanu chorego i w konsekwencji jest przyczyną zgonu [7,10,11]. Aby nie dopuścić do takiej sytuacji postuluje się wykorzystanie prostych i skutecznych technik operacyjnych opierających się głównie na kompresji miejsc krwawienia serwetami chirurgicznymi (*packing*) [10,12]. W związku z powyższym należy ustalić, dlaczego u chorych po ciężkim urazie dochodzi do tak szybkiego rozwoju zaburzeń krzepnięcia i jak można je korygować, aby ograniczyć straty krwi i zwiększyć szansę na przeżycie chorym z ciężkimi urazami ciała?

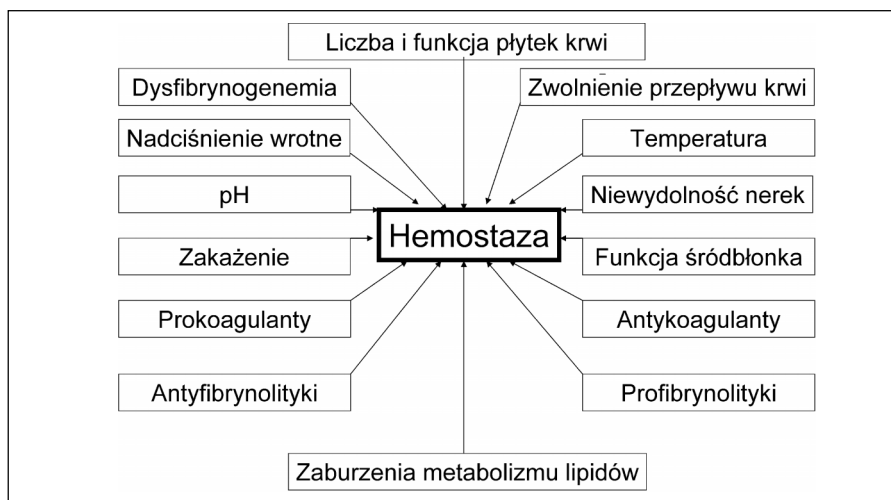
## Hemostaza

Wytworzenie skrzepu w warunkach prawidłowych jest procesem wieloetapowym opartym o kaskadową aktywację różnych enzymów proteolitycznych z zaangażowanymi w proces fizjologicznymi inhibitorami i aktywatorami różnych etapów tworzenia trombiny, fibryny i aktywowania fibrynolizy (rycina 1). Należy oczekiwać, że zaburzenia ogólnoustrojowe towarzyszące odpowiedzi organizmu na uraz wpływają w mniejszym lub większym stopniu na wszystkie etapy procesu krzepnięcia i fibrynolizy (rycina 2). Czułość testów określających zaburzenia hemostazy u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała znalazła swoje odzwierciedlenie



**Rycina 1**  
Schematyczne przedstawienie dwuetapowego procesu aktywacji protrombiny z wytworzeniem trombiny (IIa, białe strzałki) w prawidłowym procesie krzepnięcia krwi. Zaznaczona inicjacja krzepnięcia z udziałem czynnika tkankowego (wąska biała strzałka) i wzmocnienie tworzenia trombiny na aktywnej płytce krwi (szeroka biała strzałka).

The two-stage process of prothrombine activation with thrombine formation (IIa, white arrows) in physiological coagulation cascade. Initiation of the clotting with tissue factor (narrow white arrow) and the amplification of thrombine formation on active thrombocyte (wide white arrow).



**Rycina 2**  
Czynniki wpływające na efektywność hemostazy w różnych warunkach.  
The factors modulating the effectiveness of haemostasis in various conditions.

w ścisłej korelacji między stopniem nasilenia zmian w układzie hemostazy a ciężkością urazu [3,13].

Do podstawowych czynników wpływających na szybkie wystąpienie koagulopatii u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała zalicza się zużycie czynników krzepnięcia, rozcieńczenie w wyniku maszynych przetoczeń, nasiloną fibrynolizę, hipotermię po urazie oraz zmiany metaboliczne towarzyszące kwasicy [14].

### Zużycie czynników krzepnięcia krwi

Rozległy uraz doprowadza do wyekspozowania czynnika tkankowego (TF)

inicjującego kaskadę krzepnięcia w miejscu uszkodzenia tkanek. Zjawisko to wydaje się wspólne dla ciężkiego urazu i rozległego zabiegu operacyjnego. Należy stwierdzić, że prowadzone leczenie operacyjne u chorych, którzy doznali ciężkiego urazu zwłaszcza w sytuacji rozszerzania i przedłużania operacji może wiązać się z dodatkową ekspozycją czynnika tkankowego (rycina 1). Aktywowane miejscowo procesy krzepnięcia wiążą się z szybkim zużyciem krążących czynników osoczowych doprowadzając do ich względnego niedoboru. Można sądzić, że rozległość urazu a tym samym ilość ekspozowanego czynnika tkankowego pozostają w związku z nasileniem lokalnej

generacji trombiny a tym samym stopień względnego niedoboru osoczowych czynników krzepnięcia może być wskaźnikiem ciężkości urazu [15].

## Hemodylucja

Intensywna terapia płynowa u chorych w bezpośrednim okresie po urazie stosunkowo szybko doprowadza do obniżenia stężenia osoczowych czynników krzepnięcia, spadku liczby krążących płytek krwi, ale również obniżenia stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia (antytrombina III, białko C i S) [16]. W oparciu o wyniki badań *Hiippala* i wsp. [17] należy przyjąć, że najczulszym wskaźnikiem rozcieńczenia jest stężenie fibrynogenu. Koagulopatia z rozcieńczenia stanowi istotny element zaburzeń układu krzepnięcia u chorych, którym przetoczono krystaloidy w ilości co najmniej 1,5 objętości krwi krążącej, pomimo, że przetoczenie około 70 ml/kg cc (1 objętość krwi krążącej) powoduje zmniejszenie liczby krążących płytek krwi o 60-65% [9]. Zwiększenie ilości przetaczanych płynów krwiozastępczych i masy erytrocytarnej wiąże się z narastaniem koagulopatii a krytycznie niskich poziomów protrombiny, czynników V i VII oraz płytek krwi należy oczekiwać przy utracie większej niż dwie objętości krwi krążącej [17].

Zjawisko koagulopatii z rozcieńczenia trudno analizować jedynie w kategoriach korekcji objętości wypełniającej łożysko naczyniowe. Większość ze stosowanych w warunkach resuscytacji płynów infuzyjnych posiada odczyn kwaśny, co pogłębia narastającą kwasicę metaboliczną oraz istotnie wpływa na elastyczność erytrocytów uniemożliwiając im przechodzenie przez drobną sieć naczyń mikrokrążenia, co w konsekwencji prowadzi do narastania niedotlenienia tkanek obwodowych [18]. Powszechnym zjawiskiem w warunkach Pomocy Doraźnej oraz w warunkach wojennych jest infuzja chlorku sodu w okresie bezpośrednio po urazie. Uważa się, że nefizjologicznie duże stężenie jonów chlorkowych w 0,9% roztworze NaCl może mieć istotny wpływ na pogłębienie kwasicy metabolicznej i nasilenie krwawienia [19]. Bezpośredni wpływ na generację trombiny i upośledzenie krzepnięcia ma hydroksyetylowana skrobia (HES), w szczególności wysokocząsteczkowa. W świetle wyników *Jamnickiego* i wsp. [20, 21] oraz *Treib'a* i wsp. [22] można spodziewać się zaburzeń koagulacyjnych

wówczas, gdy preparatykę HES-u prowadzi się na bazie skrobi ziemniaczanej a nie kukurydzianej. Ponadto stwierdzono, że infuzja HES doprowadza do selektywnego spadku stężenia czynnika VIII i może spowodować wystąpienie zaburzeń krzepnięcia zbliżonych do zespołu *von Willebrand (acquired von Willebrand syndrome)*.

## Hipotermia

Wystąpienie hipotermii u chorych, którzy doznali ciężkich obrażeń ciała jest zjawiskiem powszechnym i zależnym od wielu czynników. Podstawowe znaczenie posiada prawdopodobnie czas oczekiwania na pomoc, temperatura i wilgotność otoczenia oraz intensywność akcji resuscytacyjnej związanej z infuzją dużych objętości nieogrzewanych płynów. Wpływ obniżonej temperatury ciała na efektywność krzepnięcia oraz aktywność fibrynolizy jest wielopłaszczyznowy. Obniżenie temperatury ciała wiąże się z zaburzeniami ilościowymi i jakościowymi funkcji płytek krwi. W warunkach hipotermii trombocyty ulegają sekwestracji w wątrobie i śledzionie, co może odpowiadać za nasilenie krwawienia, ale jest to zjawisko odwracalne [23]. Podobne obserwacje dotyczyły zmian jakościowych płytek krwi, w tym spadku uwalniania tromboksanu  $A_2$  ( $TxA_2$ ), upośledzenia uwalniania ziarnistości oraz obniżenia ekspresji kompleksu receptora dla czynnika *von Willebranda* [24, 25]. Wszystkie zmiany jakościowe płytek krwi obserwowane w warunkach hipotermii były odwracalne, gdy wdrożone leczenie owocowało osiągnięciem normotermii [24].

Aktywność proteolitycznej kaskady aktywacji kolejnych czynników krzepnięcia jest ściśle sprzężona z temperaturą. Obniżenie temperatury w próbie pomiaru czasu protrombinowego (PT) wiąże się z jego istotnym wydłużeniem już poniżej 35°C. Ponadto dochodzi do znacznego obniżenia wydajności formowania protrombinazy oraz kompleksu inicjującego krzepnięcie czyli połączenia aktywnego czynnika VII z TF [26]. Obniżeniu temperatury poniżej 33°C towarzyszy dodatkowo istotne wydłużenie czasu częściowej aktywacji tromboplastyny (APTT) i czasu trombinowego (TT) [25]. Wykonanie testów koagulacyjnych w temperaturze 37°C próbek krwi hipotermicznych sznurów nie wykazało odchyłań od normy, co nakazuje stwierdzić, że testy koagulacyjne wykonywane standardowo w laboratoriach szpitalnych w temperaturze

37°C nie odzwierciedlają zaburzeń kinetycznych procesu krzepnięcia chorych w hipotermii pourazowej [25]. Hipotermia jest ponadto silnym czynnikiem aktywującym wewnątrzcząsteczkową fibrynolizę z powodu istotnego obniżenia aktywności inhibitorów tPA takich jak PAI-1 i antyplazmina-2 [27].

## Kwasica

Hiperperfuzja tkankowa występująca w przebiegu wstrząsu pourazowego jest podstawowym czynnikiem powodującym niewystarczające utlenowanie tkanek. Nasilenie procesów katabolicznych w warunkach hipoksji doprowadza konsekwentnie do rozwoju kwasicy metabolicznej. Według *Kincaid* i wsp. [28] niedobór zasad w krwi tętniczej i podwyższony poziom mleczanów są czynnikami wskazującymi na upośledzone utlenowanie tkanek obwodowych stanowiąc jednocześnie czynniki prognostyczne świadczące o złym rokowaniu u chorych ciężkimi obrażeniami ciała. Kwasica metaboliczna ze względu na nasilenie fibrynolizy i zużycie czynników krzepnięcia w mikrokrążeniu chorych z stanowi czynnik odpowiedzialny za wystąpienie koagulopatii niezależny od dynamiki krwawienia po urazie [9,25].

## Fibrynoliza

Nasilenie kaskadowej aktywacji enzymów fibrynolitycznych we wczesnym okresie po urazie jest jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój koagulopatii u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała. Aktywacja fibrynolizy jest naturalną konsekwencją przebiegającej równolegle aktywacji układu krzepnięcia związanej z nadekspozycją czynnika tkankowego w miejscach uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz uwolnieniem tromboplastyny tkankowej [29]. Masywne uszkodzenie tkanek doprowadza jednocześnie do uwolnienia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz inhibitora tPA (PAI-1). Wzajemne korelacje stężeń tPA i PAI-1 rzutują na obserwowaną nadaktywność plazminy bezpośrednio po urazie [30,31]. Nasilenie fibrynolizy wiąże się nie tylko z pierwotną degradacją czopów fibrynowych, ale również z proteolizą fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia, w szczególności czynnika VIII i czynnika *von Willebranda*. Obserwowane zjawiska doprowadzają do klinicznej i laboratoryjnej manifestacji zaburzeń krzepnięcia w postaci ze-

społu podobnego do zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*DIC-like syndrome*). W wynikach badań koagulogicznych stwierdzamy wówczas spadek stężenia czynników krzepnięcia i liczby płytek krwi z jednoczesnym wzrostem wskaźników aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy (D-dimery, fibrynopeptydy A i B, fragmenty protrombiny 1+2 oraz kompleksy trombina-antytrombina) [19].

Rozpoznanie zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych, którzy doznali ciężkich obrażeń ciała najczęściej ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, bardzo często śródoperacyjnie. Stwierdzenie nasilonego „krwawienia mięszonego”, przedłużonego krwawienia z miejsc wprowadzania kaniuli wewnątrznaczyniowych, miejsc przerwania ciągłości skóry (otarcia, rany powłok) oraz błon śluzowych jest wystarczające do postawienia rozpoznania rozwijającej się ciężkiej koagulopatii pourazowej. Wykonane w tym czasie koagulogramy nie zawsze dają wystarczającą liczbę informacji potrzebnych do ustalenia stopnia zaburzeń krzepnięcia krwi. We wczesnym okresie po urazie koagulogram może być prawidłowy i nie odzwierciedlać zaburzeń krzepnięcia towarzyszących niewyrównanej kwasicy i hipotermii. Pojawiające się odchylenia od stanu prawidłowego w kolejnych wykonywanych seryjnie koagulogramach mogą być trudne do interpretacji. Aktualnie zwrócono uwagę na dużą użyteczność praktyczną tromboelastografii dającej obraz sumarycznych wykładników procesu formowania skrzepu zależnych od funkcji płytek krwi, osoczowych czynników krzepnięcia i fibrynolizy [13].

Szansa na uzyskanie doraźnego efektu hemostatycznego jest uzależniona od skuteczności ograniczenia nadmiernej fibrynolizy pojawiającej się bezpośrednio po urazie u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała [32]. Zazwyczaj najczęściej stosowana taktyka postępowania polegająca na uzupełnieniu suplementacyjnym traconych składników układu hemostazy jest niewystarczająca [1]. Na podstawie aktualnych danych uważa się, że leczenie hipotermii i korekcja zaburzeń metabolicznych prowadzona synchronicznie z wypełnieniem objętościowym łożyska naczyniowego i technikami chirurgicznymi doprowadzającymi do zatrzymania krwawienia stanowią podstawowe elementy ograniczające maszyną fibrynolizę u chorych z ciężkim krwotokiem po-

urazowym [9,19,33]. Dodatkowo korzyści można uzyskać stosując inhibitor lizozymy (aktywatorów plazminogenu) czyli kwas traneksamowy oraz aprotyninę będącą inhibitorem proteaz osoczowych, w tym plazminy [1].

Na podstawie przedstawionych danych można przyjąć, że skuteczność leczenia ciężkich krwotoków u chorych jest determinowana, umiejętnością prowadzenia wielopłaszczyznowej terapii zaburzeń będących następstwem ciężkiego urazu oraz umiejętnością wykorzystywania nowych technik leczenia a także krytyczną oceną uzyskiwanych wyników.

#### Piśmiennictwo

- Mannouci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301-2311.
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85: 487-491.
- Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44: 809-813.
- Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 528-533.
- MacKenzie EJ, Fowler CJ. Epidemiology. In: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds) *Trauma*, 4th edn. McGraw-Hill. New York, 2000, 21-39.
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
- Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Ierardi R, Sugerman HJ, Shackford SR, Landercasper J, Winchell RJ, Jurkovich G. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *J Trauma* 1994; 37: 426-432.
- Johnson JW, Gracias VH, Schwab CW, Reilly PM, Kauder DR, Shapiro MB, Dabrowski GP, Rotondo MF. Evolution in damage control for exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 2001; 51: 261-269.
- Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002; 28 Suppl 2: S241-S247.
- Moore EE. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis and coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 1996; 172: 405-410.
- Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, Latenser BA, Angood PA. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993; 35: 375-382.
- Stein DM, Dutton RP, O'Connor J, Alexander M, Scalea TM. Determinants of futility of administration of recombinant factor VIIa in trauma. *J Trauma* 2005; 59: 609-615.
- Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997; 42: 716-720.
- Lynn M, Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Popkin C, Johnson EW, Rashid QN, Brown M, Martinowitz U, Cohn SM. Early use of recombinant factor VIIa improves mean arterial pressure and may potentially decrease mortality in experimental hemorrhagic shock: a pilot study. *J Trauma*. 2002; 52: 703-707.
- Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Handley C, Scalea TM. Recombinant factor VIIa: decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008; 64: 620-627.
- Goskovic R. The complication of massive blood transfusion. *Anesth Clin North Am* 1999; 17: 959-975.
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81: 360-365.
- Farkash U, Lynn M, Scope A, Maor R, Turchin N, Sverdlik B, Eldad A. Does prehospital fluid administration impact core body temperature and coagulation functions in combat casualties? *Injury*. 2002; 33: 103-110.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-438.
- Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. The effect of potato starch derived and corn starch derived hydroxyethyl starch on *in vitro* blood coagulation. *Anaesthesia* 1998; 53: 638-644.
- Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Compromised blood coagulation: an *in vitro* comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998; 87: 989-993.
- Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997; 78: 974-983.
- Hessel EA 2nd, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. *J Surg Res* 1980; 28: 23-34.
- Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb Haemost* 1994; 71: 633-640.
- Reed RL 2nd, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, Carrico CJ. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1986; 203: 40-48.
- 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: 886-891.
- Yenari MA, Palmer JT, Bracci PM, Steinberg GK. Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is temperature dependent. *Thromb Res* 1995; 77: 475-81.
- Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Rahman N, Chang MC. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen utilization. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 384-92.
- Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 1974; 290: 1043-1047.
- Risberg B, Medegard A, Heideman M, Gyzander E, Bundsen P, Odén M, Teger-Nilsson AC. Early activation of humoral proteolytic systems in patients with multiple trauma. *Crit Care Med* 1986; 14: 917-925.
- Engelman DT, Gabram SG, Allen L, Ens GE, Jacobs LM. Hypercoagulability following multiple trauma. *World J Surg* 1996; 20: 5-10.
- Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Zaias J, Hensley G, MacLeod J, Cohn SM, Rashid Q, Pernas F, Ledford MR, Gomez-Fein E, Lynn M. Early injection of high-dose recombinant factor VIIa decreases blood loss and prolongs time from injury to death in experimental liver injury. *J Trauma* 2002; 53: 1053-1057.
- Dutton RP, Stein DM, Hess JR, Scalea TM. Recombinant factor VIIa and thromboembolic events. *JAMA* 2006; 296: 43-44.