

TINJAUAN PUSTAKA

Manajemen Praoperatif pada Pasien Emergensi dengan Perdarahan Internal

Bowo Adiyanto, Bhirowo Yudo Pratomo, Pramuditya Haryo Sarjono

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Perdarahan merupakan salah satu kasus yang sering dijumpai oleh seorang ahli anestesiologi. Pasien dengan perdarahan internal mempunyai mortalitas yang tinggi dan berpotensi mengalami perburukan kondisi yang cepat. Pasien tersebut harus mendapatkan penanganan sedini mungkin dan dengan tata cara yang tepat. Penanganan praoperatif dari seorang ahli anestesiologi memiliki peran yang penting terhadap luaran pasien. Penanganan pasien dengan perdarahan sebaiknya mengikuti rekomendasi dari studi-studi terbaru yang ada. Konsep Damage Controlled Resuscitation (DCR) dan hipotensi permisif sekarang tengah direkomendasikan untuk penanganan pasien dengan perdarahan internal. Namun demikian studi lebih lanjut sebaiknya dikembangkan untuk memperoleh tatalaksana terbaik bagi pasien.

Kata kunci: praoperatif; perdarahan internal; resusitasi

ABSTRACT

Bleeding is one of the most common cases that will be encountered by an anesthesiologist. Patients with internal bleeding have a high mortality rate and tend to deteriorate quickly. The patient should get immediate and proper treatment. Preoperative management from an anesthesiologist has important role to the outcome of the patients. Management of patients with internal bleeding should be based on recent studies. Damage Controlled Resuscitation (DCR) and permissive hypotension is now the recommended concept of managing bleeding patients. Further studies should be conducted for the best management of patients.

Keywords: bleeding; preoperative; resuscitation

PENDAHULUAN

Salah satu kasus emergensi yang akan sering ditemui seorang ahli anestesiologi adalah pasien dengan perdarahan internal. Perdarahan internal dapat terjadi akibat trauma dan non-trauma. Pasien dengan perdarahan akan memberikan tantangan tersendiri kepada seorang ahli anestesiologi. Pasien perdarahan rentan jatuh ke dalam trias lethal dengan cepat dan memiliki tingkat mortalitas tinggi. Oleh sebab itu seorang ahli anestesiologi harus memahami komplikasi yang dapat terjadi serta mengerti konsep penanganan pasien dengan perdarahan internal.

INSIDENSI PERDARAHAN INTERNAL

Perdarahan internal adalah terjadinya kehilangan darah pada pembuluh darah di dalam tubuh dan tidak dapat dilihat secara kasat mata. Kondisi ini merupakan kondisi yang serius dan dapat mengancam jiwa apabila tidak dilakukan penanganan yang tepat. Penyebab dari perdarahan internal dapat dibagi menjadi trauma dan non-trauma berdasarkan dari etiologinya. Terjadinya perdarahan juga dapat dipengaruhi dari obat yang sedang dikonsumsi dan kelainan darah bawaan pasien. Perdarahan internal non-trauma dapat dijumpai pada kasus kehamilan ektopik,

aneurisma, varises esofagus, ulkus peptikum yang mengakibatkan pecahnya pembuluh darah dan menyebabkan perdarahan internal.¹

Trauma berat adalah permasalahan besar yang kerap dijumpai pada kesehatan pada umumnya dan berkontribusi terhadap 1 dari 10 mortalitas dan memberikan dampak lebih dari 5,8 juta kematian setiap tahunnya di seluruh dunia. Menurut WHO, kecelakaan lalu lintas, kejahatan, dan bunuh diri merupakan 3 penyebab cedera terbanyak dan kematian terkait kekerasan. Dalam beberapa tahun terakhir kejadian yang menyebabkan banyak korban dalam satu waktu seperti terorisme, pengeboman, dan kejadian lainnya telah menjadi fenomena baru dan menimbulkan tantangan besar untuk sistem kesehatan lokal.²

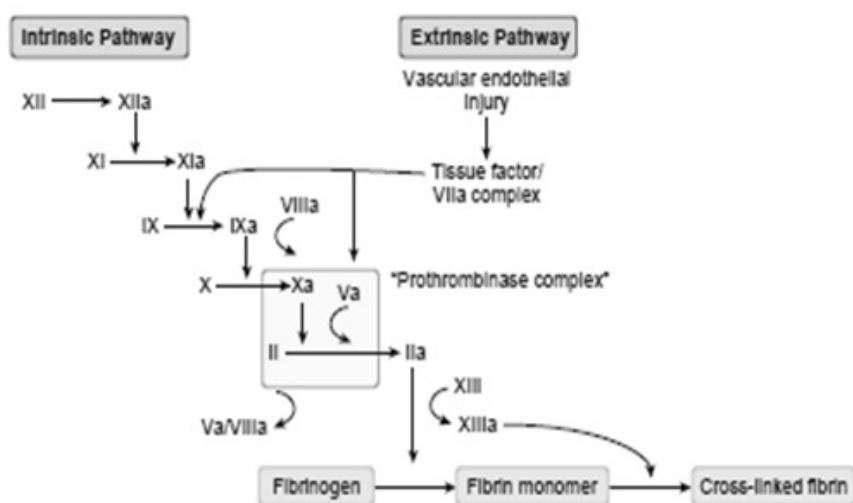
Perdarahan paska trauma yang tidak terkontrol masih menjadi penyebab utama kematian yang dapat dicegah pada pasien dengan cedera dan 1 dari 3 semua pasien trauma dengan perdarahan menunjukkan tanda koagulopati pada saat tiba di rumah sakit. Pasien-pasien ini dapat mengalami kegagalan organ multipel dan kematian lebih sering dibandingkan dengan pasien tanpa keadaan koagulopati. Keadaan koagulopati akut ini yang terjadi pada pasien trauma telah dikaitkan dan disebabkan secara multifaktorial oleh kombinasi dari syok perdarahan, cedera jaringan

akibat *thrombomodulin upregulation*, *thrombin thrombomodulin-complex generation* dan aktivasi jalur antikoagulasi dan fibrinolysis.³

Penanganan perdarahan perioperatif melibatkan pengkajian luas dan strategi yang sesuai untuk memberikan luaran yang baik terhadap pasien. Pada awalnya sangat penting untuk menilai pasien yang ditemui dengan risiko perdarahan perioperatif. Lalu penanganan dapat ditujukan untuk stabilisasi mikrosirkulasi dan makrosirkulasi pasien untuk praoperatif. Dan pada akhirnya harus dilakukan intervensi yang sesuai untuk mengurangi perdarahan intra dan paska operasi sehingga memberikan luaran yang baik dan mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien.^{2,3}

Kaskade Koagulasi

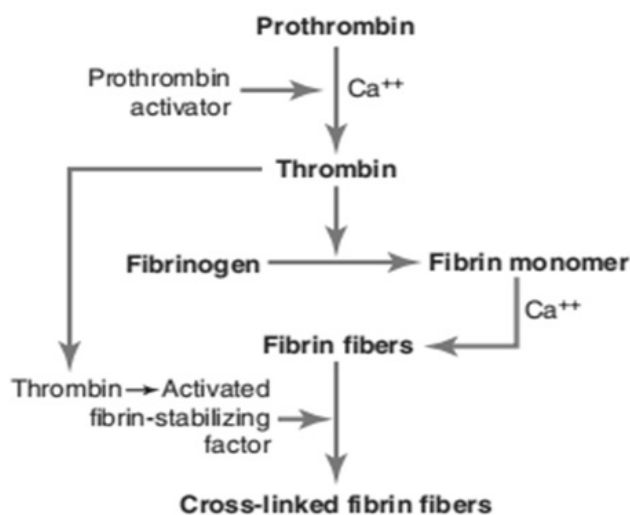
Istilah hemostasis mempunyai arti pencegahan dari kehilangan darah. Ketika terjadi pecahnya suatu pembuluh darah, hemostasis dicapai dengan beberapa mekanisme: (1) konstriksi vaskular, (2) formasi plug trombosit, (3) pembentukan bekuan darah sebagai hasil dari koagulasi darah, dan pada akhirnya terjadi (4) pertumbuhan jaringan fibrosa pada bekuan darah. Mekanisme ketiga yaitu terjadinya koagulasi dari darah melibatkan serangkaian alur yang kompleks. Proses koagulasi terdiri dari dua jalur, yakni jalur eksterinsik dan jalur interinsik.^{4,5}



Gambar 1. Jalur Interinsik dan Eksterinsik

Jalur eksterinsik dimulai dari kerusakan vaskuler sehingga terjadi pelepasan faktor jaringan. Faktor jaringan bersama dengan kalsium akan menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi VIIa. Faktor VIIa, kalsium, dan faktor jaringan mengaktifkan faktor X menjadi Xa. Jalur intrinsik dimulai dari aktivasi faktor XII dan pelepasan fosfolipid platelet, lalu faktor XIIa akan mengaktifkan faktor XI. Faktor IX kemudian akan diaktivasi oleh faktor XIa.

Faktor IXa dan faktor VIII serta fosfolipid jaringan dan faktor III akan mengaktifkan faktor X. Pada jalur bersama (*common pathway*) faktor Xa dan faktor V kemudian akan membentuk kompleks protrombinase yang akan mengubah protrombin menjadi thrombin. Thrombin bekerja sebagai enzim yang mengkonversikan fibrinogen menjadi benang fibrin seperti yang digambarkan pada Gambar 2.^{4,5}



Gambar 2. Jalur *common pathway*

TATALAKSANA PRAOPERATIF INTERNAL BLEEDING

Pasien yang dicurigai dengan adanya perdarahan yang sedang berlangsung terutama dengan trauma berat sebaiknya langsung dikirimkan ke fasilitas kesehatan yang dapat menangani pasien tersebut secara keseluruhan. Pasien trauma yang memerlukan operasi emergensi untuk penanganan perdarahan mempunyai luaran tingkat hidup yang lebih tinggi apabila waktu diantara kejadian dan operasi dipersingkat. Lebih dari 50% pasien trauma berat dengan luaran buruk meninggal dalam 24 jam pertama.⁶

Penatalaksanaan awal pada pasien dengan emergensi dapat dibagi menjadi pemeriksaan primer, sekunder, dan tersier. Pemeriksaan primer terdiri dari ABCDE secara berurutan: *airway*, *breathing*, *circulation*, *disability*, dan *exposure*. Jika fungsi dari salah satu dari 3 sistem ini mengalami gangguan, resusitasi harus diberikan secara dini.

Pada pasien dengan penyakit kritis, resusitasi dan penanganan dilakukan secara bersamaan oleh suatu tim penanganan trauma. Tanda gangguan *airway* harus segera diatasi dan dengan memperhatikan apabila terdapat cedera servikal pada pasien pasca trauma. Intubasi trakeal pada pasien dengan cedera berat merupakan suatu tindakan yang mempunyai risiko dan memerlukan keahlian. Tujuan intubasi adalah memastikan ventilasi dan oksigenasi yang baik dan mempatensikan jalan nafas. Terdapat beberapa contoh dimana intubasi disarankan, contohnya adanya obstruksi jalan nafas, penurunan kesadaran ($GCS \leq 8$), syok hemoragik, hipoventilasi, atau hipoksemia.^{7,8}

Perdarahan yang tidak teratasi dapat menyebabkan syok dan berpengaruh terhadap antaran oksigen ke jaringan. Pembagian derajat syok perdarahan menurut ATLS dibagi menjadi 4 derajat seperti yang tertera pada Tabel 1.

Namun demikian beberapa studi menganalisis parameter dari ATLS tersebut dan mendapati >90% pasien dengan trauma tidak bisa dikategorikan dengan klasifikasi ATLS. Sebuah studi retrospektif menggambarkan bahwa peningkatan perdarahan yang terjadi meningkatkan laju jantung dan menurunkan tekanan darah namun tidak selalu

sesuai dengan derajat dan klasifikasi ATLS. Dalam studi tersebut juga disebutkan tidak ada perubahan signifikan yang terjadi pada laju pernafasan dan derajat kesadaran pasien. Parameter lain yang digunakan pada ATLS seperti *pulse pressure* dan produksi urin sulit dinilai pada penanganan awal dalam perawatan.⁹

Table 3 American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support (ATLS) classification of blood loss based on initial patient presentation. Signs and symptoms of haemorrhage by class. Table reprinted with permission from the American College of Surgeons [111]

Parameter	Class I	Class II (mild)	Class III (moderate)	Class IV (severe)
Approximate blood loss	< 15%	15–30%	31–40%	> 40%
Heart rate	↔	↔ / ↑	↑	↑ / ↑↑
Blood pressure	↔	↔	↔ / ↓	↓
Pulse pressure	↔	↓	↓	↓
Respiratory rate	↔	↔	↔ / ↑	↑
Urine output	↔	↔	↓	↓↓
Glasgow Coma Scale score	↔	↔	↓	↓
Base deficit*	0 to – 2 mEq/L	– 2 to –6 mEq/L	– 6 to –10 mEq/L	– 10 mEq/L or less
Need for blood products	Monitor	Possible	Yes	Massive transfusion protocol

*Base excess is the quantity of base (HCO_3^- , in mEq/L) that is above or below the normal range in the body. A negative number is called a base deficit and indicates metabolic acidosis
Original data from Mutschler et al. [117]

Tabel 1. Pembagian derajat perdarahan menurut ATLS

Pasien yang tidak membutuhkan kontrol perdarahan segera dapat diperiksa lebih lanjut dengan beberapa modalitas *imaging* seperti rontgen, FAST *ultrasound* serta CT-scan. FAST atau *Focused Assesment with Sonography in Trauma* merupakan suatu pemeriksaan yang berfokus pada suatu keadaan klinis pasien dan dapat mendeteksi perdarahan pada *cavum peritoneal*, *pleural* dan *pericardial*. Pada sebuah studi retrospektif cairan bebas atau cedera organ terdeteksi pada 72,4% pasien menggunakan FAST berbanding 84,3% menggunakan CT-scan.¹⁰

Pasien dengan kecurigaan fraktur tulang pelvis direkomendasikan menggunakan *pelvic binder* untuk mencegah perburukan perdarahan. Fraktur tulang pelvis dapat menimbulkan perdarahan *multifocal* termasuk hematoma retroperitoneal. Fraktur tulang pelvis merupakan salah satu contoh kondisi yang membutuhkan *damage-control resuscitation* (DCR) untuk memulihkan hemostasis dan pengkajian cedera yang terkait dan triase pemeriksaan. Prinsip DCR sendiri meliputi resusitasi yang seimbang,

resusitasi hemostasis, pencegahan asidosis, hipotermia, dan hipokalsemia. Penerapan DCR ditujukan untuk mencegah terjadinya trias lethal yakni asidosis berat, hipotermia, dan koagulopati.¹¹

Pasien dengan perdarahan sebaiknya dilakukan pengecekan Hb dan Hct (Hematokrit) serial karena Hb/Hct awal yang normal dapat mengalami perubahan yang cepat. Pemeriksaan serum laktat serta defisit basa pada hasil AGD dapat menjadi penanda keadaan syok perdarahan. Produk laktat hasil dari glikolisis anaerob merupakan penanda kurangnya kadar oksigen, hipoperfusi, dan derajat keparahan syok hemoragik. Sebuah penelitian oleh Abraham *et al.* menggambarkan korelasi kadar laktat dan prognosis pasien. Semua pasien yang kadar laktatnya kembali ke batas normal (2 mmol/L) dalam 24 jam bertahan hidup. Kemungkinan bertahan hidup menurun hingga 77,8% apabila kadar laktat kembali normal dalam 48 jam dan turun hingga 13,6% pada pasien dengan kadar laktat di atas 2 mmol/L lebih dari 48 jam.¹²

Pada saat ini konsep DCR, dengan penggantian cairan yang ketat dan *permissive hypotension* diterapkan pada pasien dengan hipotensi dikarenakan perdarahan atau trauma. Pasien dengan perdarahan direkomendasikan menggunakan teknik *permissive hypotension* dengan target tekanan darah sistolik 80-90 mmHg dan MAP 50-60 mmHg hingga perdarahan dapat dikendalikan. Namun pada pasien dengan *Traumatic Brain Injury* (TBI) dengan GCS ≤ 8 disarankan agar MAP dapat dipertahankan ≥ 80 mmHg. Penggantian menggunakan cairan kristaloid pada fase awal syok telah diterima secara luas.¹³ Pemberian *vasopressor* dapat dipertimbangkan meskipun hipovolemia belum terkoreksi dan penggantian cairan sedang berlangsung untuk mempertahankan perfusi jaringan pada kondisi hipotensi berat yang mengancam jiwa. Norepinefrin telah menjadi *vasopressor* pilihan untuk memperbaiki tekanan arterial pada kasus syok perdarahan dan sepsis. Meskipun mempunyai efek beta-adrenergik, norepinefrin berperan utama sebagai vasokonstriktor.

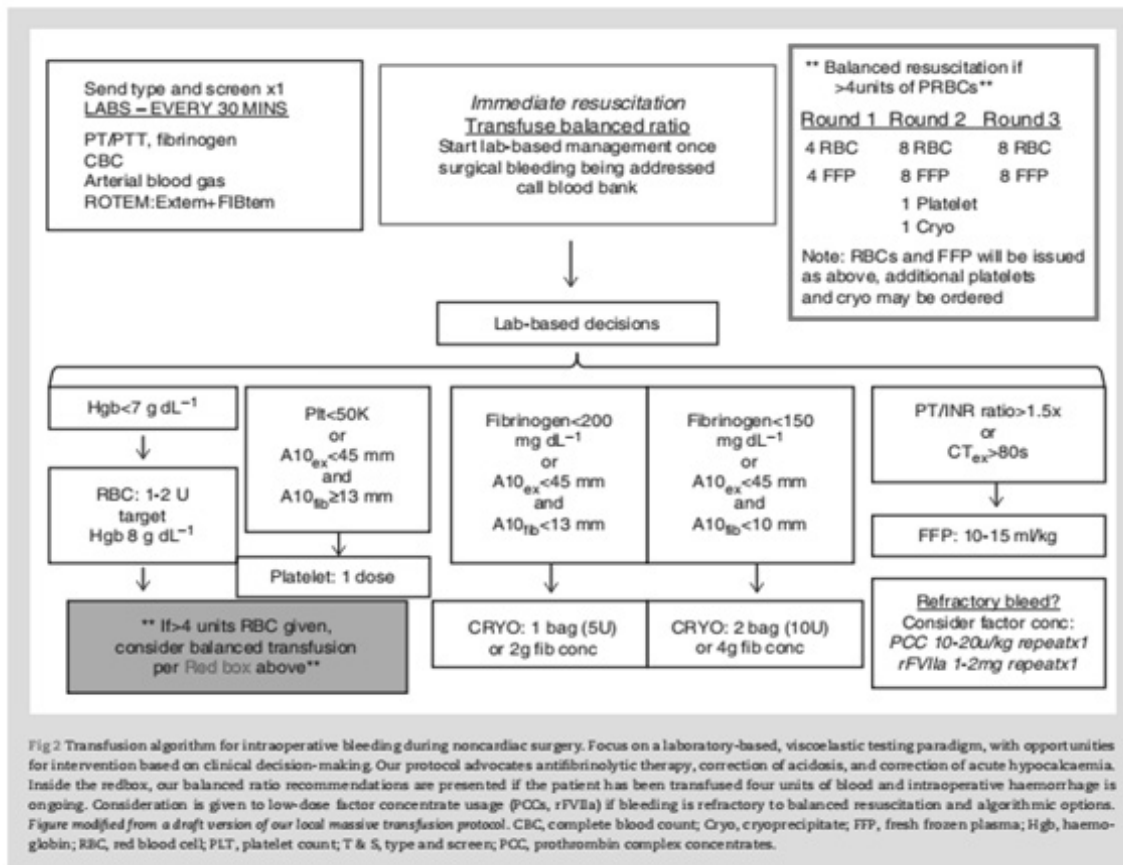
Norepinefrin mempunyai efek stimulasi pada reseptor alfa-adrenergik di arterial maupun vena. Stimulasi pada reseptor arterial ini akan meningkatkan resistensi arteri dan meningkatkan *afterload* jantung. Pemberian norepinefrin dapat diberikan dengan dosis bolus (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) atau kontinyu dengan infus drip (4 mg norepinefrin dalam 500 mL D5W [8 $\mu\text{g}/\text{mL}$]) dengan kecepatan 2-20 $\mu\text{g}/\text{menit}$.¹⁴

Apabila perdarahan yang berlebihan terjadi dan cairan kristaloid dan penggunaan *vasopressor* tidak dapat mempertahankan kebutuhan dasar perfusi jaringan, koloid meskipun masih menjadi perdebatan dapat menjadi pilihan untuk memperbaiki perfusi. Cairan koloid lebih efektif dalam memulihkan volume intravaskular dikarenakan tekanan onkotik yang dimiliki cairan tersebut. Sebuah *review* RCT menggambarkan

bahwa penggunaan koloid dapat mengurangi jumlah cairan yang diperlukan dibandingkan dengan kristaloid pada segala jenis pasien, meliputi pasien trauma dengan perbandingan 1,5:1. Sehingga pada kondisi dimana dibutuhkan penggantian cairan yang cepat akibat syok berat, cairan koloid seringkali diberikan.¹⁵ Namun masih menjadi perbincangan mengenai efek menguntungkan dari cairan koloid terhadap morbiditas ataupun mortalitas. Pada studi meta analisis terbaru yang membandingkan cairan koloid terhadap kristaloid tidak menemukan adanya perbedaan morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis maupun yang menjalani operasi elektif.¹⁶

Pada pasien dengan perdarahan internal, pemberian asam traneksamat direkomendasikan sedini mungkin dan dalam jangka waktu 3 jam setelah perdarahan terjadi dengan *loading dose* 1 gram, diikuti dengan *maintenans* 1 gram dalam 8 jam IV. Sebuah studi dari *Clinical Randomisation of Antifibrinolytic therapy in Significant Hemorrhage* (CRASH-2) menunjukkan bahwa pemberian dini (< 1 jam) menurunkan risiko kematian akibat perdarahan sebesar 2,5%. Pemberian dalam rentang 1 hingga 3 jam menurunkan risiko kematian sebesar 1,3%. Pemberian setelah 3 jam meningkatkan risiko kematian akibat perdarahan hingga 1,3%. Asam traneksamat direkomendasikan diberikan dalam 3 jam setelah perdarahan terjadi.¹⁷

Transfusi plasma dan RBC dengan rasio tinggi dilaporkan memiliki angka hidup yang lebih tinggi. Sebuah studi uji acak terbaru mengevaluasi rasio plasma dengan PRC yang optimal pada pasien dengan trauma berat dan perdarahan besar. Dari 680 pasien yang menjalani studi acak yang mendapatkan rasio 1:1:1 atau 1:1:2 dari plasma, platelet, dan PRC, meskipun perbedaan mortalitas pada dua perlakuan tidak signifikan, namun lebih banyak pasien pada grup 1:1:1 mencapai hemostasis.¹⁸ Dalam studi lain digambarkan algoritma transfusi untuk pasien dewasa yang menjalani operasi nonkardiak.



Gambar 3. Algoritma transfusi

Pada algoritma tersebut penanganan dilakukan berdasarkan data laboratorium pasien. Pemberian PRC walaupun bergantung pada komorbid dan kondisi pasien, pada umumnya mempunyai target Hb >8g/dL. Pemberian platelet, FFP, dan cryoprecipitate juga dilakukan berdasarkan hasil laboratorium yang ada. Setelah 4 unit PRC diberikan, perhatian tertuju pada kotak berwarna merah pada algoritma dan resusitasi seimbang dilakukan berdasarkan jumlah produk darah yang diberikan.¹⁹

Hipokalsemia akut merupakan komplikasi yang sering dijumpai akibat transfusi darah. Setiap unit kantong PRC dan FFP mengandung kurang lebih 3 gram sitrat sebagai pengawet dan antikoagulan. Pada pasien yang mendapatkan transfusi darah, hipokalsemia dapat terjadi akibat sitrat yang berikatan dengan Ca²⁺. Pada keadaan normal, hepar dapat memetabolisme dan mengeluarkan

sitrat dalam hitungan menit. Namun pada pasien dalam keadaan syok perdarahan, fungsi hepar sering menurun diakibatkan oleh keadaan hipoperfusi. Fungsi kalsium terkait koagulasi serta kontraktilitas jantung menjadikan pemeriksaan dan koreksi kalsium penting pada pasien dengan perdarahan internal.²⁰ Dalam konsep DCR, hipotermia harus ditangani dengan tujuan mencegah koagulopati. Karena koagulopati meningkatkan mortalitas, pasien ditargetkan untuk normothermia, dengan suhu diantara 36°C dan 37°C. Hipotermia dengan suhu <35°C dikaitkan dengan asidosis, hipotensi, dan koagulopati pada pasien kritis.²¹ Pada akhirnya apabila diperlukan penanganan perdarahan dengan operasi, direkomendasikan segera mengontrol perdarahan yang sedang terjadi agar pasien tidak lebih jatuh dalam keadaan asidosis berat dan koagulopati.

KESIMPULAN

Pasien dengan perdarahan internal berpotensi mengalami perburukan yang cepat sehingga membutuhkan penanganan yang segera. Pendekatan praoperatif yang tepat pada pasien dengan perdarahan internal dapat memberikan luaran yang lebih baik terhadap pasien tersebut. Seorang ahli anestesiologi harus memiliki pengetahuan dan kemampuan yang memadai untuk menangani pasien dengan kasus tersebut. Penanganan yang dilakukan harus memperhatikan komplikasi yang mungkin terjadi. Pendekatan *Damage Controlled Resuscitation* merupakan salah satu konsep yang dapat diterapkan namun membutuhkan studi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Megan Melnyk, MSc, MD; Rowan G. Casey, MBChB, MD, FRCS; Peter Black, MD, FRCSC, FACS. 2011. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice?. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5): 342-8;DOI:10.5489/cuaj.11002
- World Health Organization (ed.): Injuries and violence: the facts 2014, Publication edn. Online:WorldHealthOrganization;2014:https://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/.
- Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, Rourke C, Platton S, Cohen M, Pearse R, Thiemermann C, Brohi K. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology*. 2017;126(1):115–27.
- Miller's Anesthesia Ninth Edition. Elsevier: 2020.
- Guton and Hall. Textbook of Medical Physiology Tirtenth Edition. Elsevier: 2016
- Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg*. 2007;31(7):1507–11.
- Mayglothling J, Duane TM, Gibbs M, McCunn M, Legome E, Eastman AL, Whelan J, Shah KH, Eastern Association for the Surgery of Trauma. Emergency tracheal intubation immediately following traumatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(5 Suppl 4):S333–40.
- Shafi S, Gentilello L. Pre-hospital endotracheal intubation and positive pressure ventilation is associated with hypotension and decreased survival in hypovolemic trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma*. 2005;59(5):1140–5 discussion 1145–1147
- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M, TraumaRegister DGU. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation*. 2013;84(3):309–13.
- Heyn J, Ladurner R, Ozimek A, Burklein D, Huber-Wagner SM, Hallfeldt KK, Mussack T. Diagnosis and pre-operative management of multiple injured patients with explorative laparotomy because of blunt abdominal trauma. *Eur J Med Res*. 2008;13(11):517–24.
- Mizobata Y. Damage control resuscitation: a practical approach for severely hemorrhagic patients and its effects on trauma surgery. *Journal of Intensive Care*. 2017.
- Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*. 1993;35(4):584–8 discussion 588–589.
- Spahn DR, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Spahn et al. *Critical Care* (2019) 23:98 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
- Imai Y, Satoh K, Taira N. Role of the peripheral vasculature in changes in venous return caused by isoproterenol, norepinephrine, and methoxamine in anesthetized dogs. *Circ Res*. 1978;43(4):553–61.
- Orbegozo Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent J-L. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesthesia Analgesia*. 2015;120(2):389–402.

16. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD000567
 17. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096–101 1101 e1091-1092.
 18. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, 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.
 19. Ghadimi K, et al. Perioperative management of the bleeding patient. *British Journal of Anaesthesia*, 117 (S3): iii18–iii30 (2016)
 20. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(1):46–54.
 21. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *JTrauma*.1998;44(5):846–54.
-