

UDK 612.115

COBISS.SR-ID 164949257

PRIMENA TRANSFUZIOLOŠKE KOMPONENTNE TERAPIJE NA OSNOVU ROTACIONE TROMBOELASTOMETRIJE

Radovan Dinić (1), Almira Šabani (1), Jasmina Grujić (2)

(1) SLUŽBA BOLNIČKE BANKE, ODELJENJE ZA PRETRANSFUZIJSKO TESTIRANJE URGENTNOG CENTRA UNIVERZITetskOG KLINIČKOG CENTRA SRBIJE, BEOGRAD; (2) KATEDRA ZA TRANSFUZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NOVOM SADU, NOVI SAD

Sažetak: Uvod: Rotaciona tromboelastometrija je ispitivanje koje ima široku primenu kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja i to najčešće kod pacijenata sa traumom i u velikim hirurškim intervencijama. Osnovna karakteristika testa je dobijanje rezultata za kratko vreme kako bi se pravovremeno mogla doneti odluka o primeni individualne terapije transfuzijom krvnih komponenti što doprinosi njihovoj racionalnoj upotrebi. **Cilj rada:** Utvrditi zastupljenost komponentata krvi u transfuzijskom lečenju pacijenata u Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije na osnovu dobijenih rezultata rotacione tromboelastometrije, analizirati učestalost njihove primene u ispitivanoj populaciji i ukazati na prednost ovakvog modaliteta lečenja pacijenata. **Materijal i metode:** Retrospektivnom studijom analizirani su povređeni pacijenti pod rizikom traumom indukovane koagulopatije (TIC), kojima je urađena rotaciona tromboelastometrija u Službi bolničke banke, Odeljenja za pretransfuzijsko testiranje Urgentnog centra Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, u periodu cele 2023. godine. Iz protokola Službe dobijeni su podaci o rezultatima rotacione tromboelastometrije i primenjene terapije komponentama krvi. **Rezultati:** Tokom perioda studije kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem rotacione tromboelastometrije što je kod njih 358 (46,13%) zahtevalo terapiju komponentama krvi. Krioprecipitat je primenjen kod 48 (13,40%) pacijenata, koncentrat trombocita kod 69 (19,27%) a krioprecipitat i trombociti istovremeno kod 61 (17,03%) pacijenata. Ostali terapijski modaliteti uključivali su primenu trombocita, dezmopresina i transeksamične kiseline dok je najmanje zastupljena primena zamrznute sveže plazme i to kod svega 17 (4,74%) pacijenata. **Zaključak:** Analiza primenjene komponente krvi u terapijske svrhe u odnosu na rezultate testa rotacione tromboelastometrije je pokazala širok dijapazon terapijskih modaliteta u lečenju pacijenata. Test rotacione tromboelastometrije obezbeđuje primenu individualne terapije krvnim komponentama posledično smanjujući potrebu za transfuzijama, omogućava bolju dijagnostičku preciznost i smanjuje troškove dugotrajnog lečenja pacijenata.

Ključne reči: rotaciona tromboelastometrija, terapija, trauma, transfuzija, krvarenje

UVOD

Rotaciona tromboelastometrija (ROTEM) je ispitivanje koje predstavlja sastavni deo „Point-of-Care“ testiranja. Karakteriše ga da se izvodi u kratkom vremenskom intervalu nakon uzimanja uzorka pacijenta kako bi se mogla doneti pravovremena odluka o transfuziološkom zbrinjavanju pacijenta. Rezultati testa se dobijaju brzo, što omogućava i brzu modifikaciju terapije ako za tim ima potrebe [1]. ROTEM testiranje se sve više uključuje u rutinski dijagnostički algoritam i lečenje krvarenja kod pacijenata koji su pod velikim rizikom od krvarenja kao što su pacijenti sa traumom. U Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije najveći

broj pacijenata čine oni sa hitnim prijemom kao posledica traume. Brza klinička procena stanja povređenog pacijenta omogućava predikciju nastanka traumom indukovane koagulopatije (TIC) kao i potrebe za aktiviranjem protokola masivne transfuzije [2]. U ove svrhe moguće je koristiti više ROTEM testova koji omogućavaju uočavanje razlike između mehaničkog i hemostatskog krvarenja, identifikaciju poremećaja u različitim fazama hemostaznog procesa zahvaljujući čemu je moguća ciljana i racionalna upotreba krvi i krvnih komponenti. ROTEM predstavlja funkcionalni test koji grafički prikazuje stvaranje i razgradnju ugruška zahvaljujući čemu se može pratiti progresija ili razrešavanje koagulopatije nakon traume [3].

Skrining ROTEM testovi

Osnovni skrining testovi su EXTEM i INTEM test. Skrining testovi daju opštu informaciju o statusu sistema hemostaze. EXTEM test pokazuje senzitivnost za deficit faktora koagulacije iz spoljašnjeg puta dok INTEM test pokazuje senzitivnost za deficit faktora koagulacije iz unutrašnjeg puta i antikoagulaciono delovanje heparina i inhibitora trombina. Oba testa su senzitivna na učestvovanje trombocita u čvrstoći krvnog ugruška, na nivo fibrinogena i polimerizacije fibrina, deficit faktora XIII i hiperfibrinolizu [4,5].

Dodatni ROTEM testovi

Ispitivanje sistema hemostaze proširuje se izvođenjem dodatnih testova: FIBTEM, APTEM i HEPTTEM.

- FIBTEM testu je EKSTEM test za fibrinski deo ugruška. FIBTEM eliminiše doprinos trombocita u formiranju ugruška i omogućava otkrivanje nedostatka fibrinogena ili poremećaja polimerizacije fibrina.
- APTEM test je test zasnovan na EKSTEM testu i omogućava otkrivanje fulminantne hiperfibrinolize. Test pomaže u identifikaciji neophodnosti davanja antifibrinolitičkih lekova. Omogućava procenu da li samo antifibrinolitička terapija normalizuje koagulaciju ili je potrebno preduzeti dodatne mere (npr. davanje fibrinogena ili trombocita)
- HEPTTEM test predstavlja INTEM test koji omogućava identifikaciju nedostataka hemostaze čak i u prisustvu heparina i predstavlja INTEM test bez interferencije heparina ili heparinskih antikoagulansa [5,6].

Parametri ROTEM testiranja

Primarni rezultat je reakciona kriva u vidu tromboelastograma koji opisuje dinamiku formiranja krvnog ugruška njegov obim, čvrstoću i elastičnost tokom svih faza procesa koagulacije. U rutinskoj kliničkoj praksi analiziraju se sledeći parametri tromboelastograma [6].

1. **Vreme koagulacije (eng. Clotting Time: CT)**

Vreme koagulacije (CT) odslikava vreme od aktivacije koagulacije do početnog stvaranja krvnog ugruška tjdo postizanja čvrstoće krvnog ugruška od 2mm. Produženo CT je posledica deficita faktora koagulacije, hiperfibrinolize, hipofibrinogenemije i prisustva heparina. Skraćen CT je posledica hiperkoagulabilnosti.

2. **Vreme formiranja krvnog ugruška (eng. Clot Formation Time: CFT)**

Vreme formiranja krvnog ugruška (CFT) odslikava vreme koje je potrebno za postizanje čvrstoće krvnog ugruška veličine 2mm. CFT oslikava inicijalnu polimerizaciju fibrina tj. interakciju između fibrinogena i trombocita.

3. **Ugao alfa (α ugao)**

Ugao alfa predstavlja ugao između horizontalne srednje linije i tangente koja dodiruje koagulacijsku krivu u tački u kojoj je postignuta čvrstoća krvnog ugruška veličine 2mm. On reflektuje kvantitativni i kvalitativni odnos između fibrinogena i trombocita.

4. **Maksimalna čvrstoća krvnog ugruška (eng. Maximum Clot Firmness: MCF)**

Maksimalna čvrstoća krvnog ugruška (MCF) predstavlja maksimalnu amplitudu koja se postiže tokom testiranja i ukazuje na stabilnost fibrinskog ugruška. U EXTEM i INTEM testu, MCF oslikava nivo fibrinogena i trombocita dok u FIBTEM testu ukazuje na koncentraciju i funkcionalnost fibrinogena.

5. **Maksimalna liza koaguluma (eng. Maximum Lysis: ML)**

Maksimalna liza (ML) koaguluma predstavlja maksimalnu fibrinoliznu aktivnost koja se ispoljava u toku analize i predstavlja procenat lize krvnog ugruška.

CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi zastupljenost komponentata krvi u transfuzijskom lečenju povređenih pacijenata u Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije na osnovu dobijenih rezultata rotacione tromboelastometrije, analizirati učestalost njihove primene u ispitivanoj populaciji i ukazati na prednost ovakvog modaliteta lečenja pacijenata.

MATERIJAL I METODE RADA

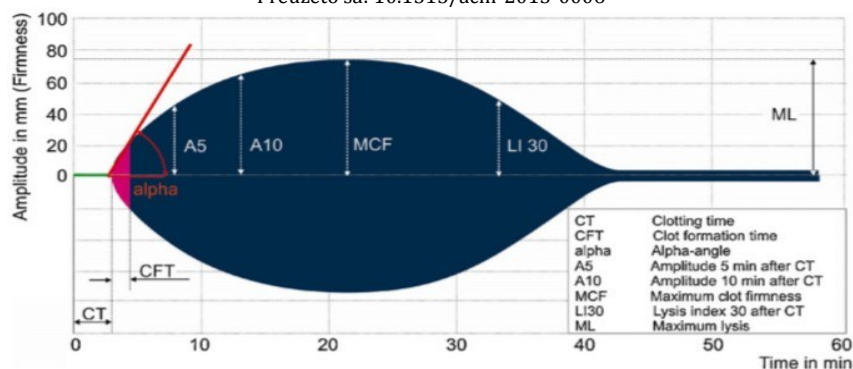
Retrospektivna studija analizirala je povređene pacijente (sa traumom) kojima je rađeno ROTEM testiranje u Službi bolničke banke, Odeljenja za pretransfuzijsko testiranje Urgentnog centra Univerzitetskog Kliničkog

centra Srbije, u periodu od 1. januara 2023. do 31. decembra 2023. godine. Na osnovu dobijenih rezultata ordinirana je terapija svakom pacijentu. Testiranje na ROTEM analizatoru je rađeno iz epruvete sa 3,2% Na-citratom kao antikoagulansom (Vacutainer Brand, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK, 4.5 ml, 9 NC 0.129 M). Iz epruvete je uzimano po 300 μ L resuspendovane krvi za svaki od 2 testa (EXTEM i FIBTEM) i pipetrom sa predefinisanim

vremenskim intervalima aspiracije i ekspiracije unošeno u „cup & pin“ čašicu gde su dodavani aktivatori koji su specifični za svaki od testova pojedinačno. Po aktiviranju svakog od testova, rezultati su praćeni na ekranu ROTEM analizatora (Slika 1) i posle dobijanja traženih vrednosti, rezultat je štampan, opisan i sa predloženom terapijom distribuiran ka odeljenima koja su ponela zahtev za navedenu proceduru.

Slika 1. Ilustracija ROTEM grafičkog zapisa koji prikazuje sve faze hemostaze.

Preuzeto sa: 10.1515/acm-2015-0006



U Tabeli 1 su prikazane referentne vrednosti ROTEM-a na osnovu kojeg se ordinirala terapija pacijentima.

Tabela 1. ROTEM parametri, normalne vrednosti

	CT (s)	CFT (s)	Alpha (°)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	ML (%)
EXTEM	38-79	34-159	63-83	43-65	50-71	50-72	0-15
INTEM	100-240	30-110	70-83	44-66	50-71	50-72	0-15
FIBTEM	38-62	/	/	7-23	8-24	9-25	/

REZULTATI

Tokom posmatranog perioda kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem ROTEM-a. Na osnovu dobijenih rezultata kod

njih 358 (46,13%) bilo je neophodno da se primeni terapija komponentama krvi, dok kod 418 (53,87%) za takvim vidom terapije nije bilo potrebe (Tabela 2).

Tabela 2. Potreba za komponentnom terapijom na osnovu vrednosti parametara ROTEM-a

	N	%
Pacijenti kod kojih je primenjena terapija krvnim komponentama	358	46,13
Pacijenti kod kojih nije primenjena terapija krvnim komponentama	418	53,87
Ukupno	776	100,00

Pojava znakova kliničkog krvarenja kod pacijenata u odnosu na pol prikazana je u Tabeli 3. Postoji statistički značajna razlika na osnovu

rezultata χ^2 testa u prisutnosti znakova kliničkog krvarenja u odnosu na pol ($\chi^2 = 7.989$, $p=0.005$). Kod pacijenata ženskog pola, 53,88%

ima znakove kliničkog krvarenja, dok su kod 43,83% pacijenata muškog pola prisutni znaci krvarenja.

Tabela 3. Prisutnost znakova kliničkog krvarenja u odnosu na pol

Pol	Znaci kliničkog krvarenja				Ukupno %	
	Da	%	Ne	%		
M	233	42,83 %	311	57,17%	544	100%
Ž	125	53,88%	107	46,12%	232	100%
Ukupno	358	46,13%	418	53,87%	776	100%

Pojava znakova kliničkog krvarenja kod pacijenata u odnosu na starost prikazana je u Tabeli 4. Postoji statistički značajna razlika na osnovu rezultata X^2 testa u prisutnosti znakova krvarenja u odnosu na starost ($X^2 = 104,902$,

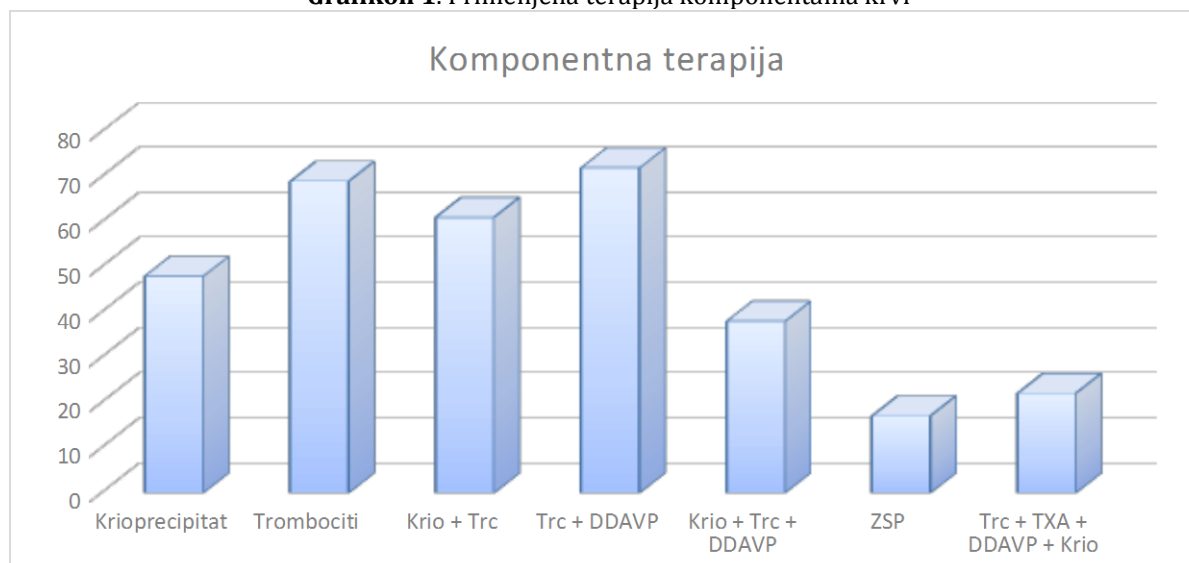
$p < 0,001$). Krvarenje je najviše bilo prisutno u starosnoj grupi od 75 do 84 godine (85,71%) a najmanje kod starosne kategorije od 35 do 44 godine (19,39%).

Tabela 4. Prisutnost znakova kliničkog krvarenja u odnosu na starost

Starost (godine)	Znaci kliničkog krvarenja				Ukupno %	
	Da	%	Ne	%		
23-34	25	31,65%	54	68,35%	79	100%
35-44	38	19,39%	158	80,61%	196	100%
45-54	101	52,33%	92	47,67%	193	100%
55-64	139	63,18%	81	36,82%	220	100%
65-74	43	58,11%	31	41,89%	74	100%
75-84	12	85,71%	2	14,29%	14	100%
Ukupno	358	46,13%	418	53,87%	776	100%

Distribucija primene krvnih komponenti kod pacijenata prikazana je na Grafikonu 1. Posmatrajući distribuciju krvnih komponenti krioprecipitat je primenjen kod 48 (13,40%) pacijenata, trombociti kod 69 (19,27%), krioprecipitat i trombociti istovremeno kod 61 (17,03%) pacijenta. Primena trombocita i dezmopresina (DDAVP) je bila neophodna kod

72 (20,11%) pacijenta. Upotreba zamrznute sveže plazme (ZSP) je primenjena kod samo 17 (4,74%) pacijenata. Trombociti, traneksamična kiselina (TXA), DDAVP i krioprecipitat su terapijski primenjeni kod 22 (6,14%) pacijenta dok su krioprecipitat, trombociti i DDAVP ordinirani kod 38 (10,6%).

Grafikon 1. Primenjena terapija komponentama krvi

Kod 31 (8,65%) pacijenta potvrđena je tendencija ka hiperkoagulabilnosti od kojih je kod 11 (35,48%) pacijenata preporučena primena Kybernin P 500 kao supstitucija deficita antitrombina.

DISKUSIJA

Cilj ove studije je bio da se proceni uticaj ROTEM-om vođenih transfuzija na primenu krvnih komponenti kod pacijenata sa traumom. Terapija krvnim komponentama navođena ROTEM-om povezana je sa poboljšanim ishodima pacijenata, posebno što posledično utiče i na smanjenje potrebe za alogenim transfuzijama krvi. Naša studija je imala značajno veći udeo pacijenata muškog pola (70,1%) u odnosu na žene. Razlike u polu kod pacijenata sa traumom su dobro dokumentovane kroz razna istraživanja i to u korist muškog pola. Naime, muškarci su češće zastupljeni kao pacijenti sa politraumom, čemu često doprinosi rizično ponašanje koje podrazumeva upotrebu alkohola kao i vožnju automobila pod uticajem alkohola [1]. Osim toga, najveći broj uzroka višestrukih povreda su svakako posledica saobraćajnih nesreća, povrede na radu, koje se često dešavaju kod mlađih populacija, muškog pola, sa dosta kretanja i teškim radom [1,2]. Takođe, traume se javljaju i kod starijih osoba kao posledica pada i preloma [1,3].

Studije su pokazale da ROTEM može značajno smanjiti zahteve za transfuzijom kod

kardiohirurških pacijenata, kod traume i transplantacije jetre [7,8]. Görlinger sa saradnicima je utvrdio da primena ROTEM-a kod kardiohirurških pacijenata smanjuje potrebu za eritrocitima, ZSP i trombocitima, čime se smanjuju rizici od komplikacija povezanih sa transfuzijom krvi [9]. Rezultati naše studije pokazuju da je ROTEM-om navođena transfuzija prvenstveno rezultirala povećanom primenom fibrinogena u vidu krioprecipitata, bilo kao jedina primenjena komponenta kod 13,40% pacijenata, bilo kroz primenu u kombinaciji sa drugim komponentama. Sprovedena istraživanja pokazuju da ROTEM identifikuje nedostatak funkcionalnog fibrinogena pouzdanije nego standardni testovi hemostaze. Više studija je dokazalo da pacijenti sa stečenim deficitom fibrinogena imaju povišen morbiditet i mortalitet prilikom trauma ili intervencija koje mogu dovesti do krvarenja [10,11]. Schochl sa saradnicima je dokazao da terapija vođena ROTEM-om omogućava brzu korekciju hipofibrinogenemije kod pacijenata sa teškom traumom, smanjujući potrebu za velikim volumenima ZSP i pratećim rizicima [12]. Prilikom javljanja TIC, stečena hipofibrinogenemija je najraniji nalaz koagulopatije [9,12]. Do sniženja koncentracije fibrinogena dolazi usled gubitka krvi, kao i zbog hemodilucije usled primene kristaloida. Već u prvom satu od nastanka krvarenja zapaža se pad fibrinogena [13]. Razlog je nemogućnost jetre da kompenzuje tako značajan gubitak u kratkom

vremenskom periodu. Brza identifikacija hipofibrinogenemije je ključna za efikasno lečenje koagulopatije. ROTEM takođe omogućava procenu nedostatka trombocita i usmerava na ciljanu terapiju trombocitima. Studija Collinsa i saradnika prikazala je da ROTEM može identifikovati nedostatak trombocita kod pacijenata sa masivnim krvarenjem, omogućavajući adekvatnu i pravovremenu terapiju trombocitima, čime se smanjuju rizici od trombocitopenije i povezanih komplikacija [14]. Trombocitopenija je jedan od faktora koji predviđaju rizik od smrti kod pacijenata sa traumom [9,15]. Primenom ROTEM-a može se za kratko vreme po prijemu pacijenta otkriti da li je neophodna transfuzija trombocita. Ruger sa saradnicima je sugerisao da se korišćenjem ROTEM-a i brzom detekcijom in vivo promena u koagulaciji nakon traume doprinosi u pravovremenoj primeni trombocita jer postoji dobra korelacija između ROTEM-a i standardnih parametara koagulacije i broja trombocita [16]. U grupi pacijenata koje smo analizirali trombociti su primenjivani u više terapijskih modaliteta, i kao pojedinačni oblik terapije kod 19,27% pacijenata, i kao vid terapije u kombinaciji sa krioprecipitatom, DDAVP i TXA. Primena TXA od 1000mg kod trauma pacijenata predstavlja deo protokola sa dokazanim smanjenim brojem intraoperativnog i postoperativnog hemoragijskog sindroma i primenjena je 6,14% pacijenata kao deo terapije koja je uključivala primenu trombocita, DDAVP i krioprecipitata [17]. Primena DDAVP je indikovana kod snižene aktivnosti trombocita i kod 20,11% pacijenata je primenjena u kombinaciji sa trombocitima a kod 6,14% pacijenata kao deo terapije sa trombocitima, krioprecipitima i TXA. Upotrebom ROTEM-a primetno je da je komponenta koja se najmanje primenjivala ZSP. Naime, pre implementacije ROTEM-a, na snazi su bili protokoli koji su se koristili kod pacijenata sa traumom a zasnivali su se na primeni unapred određenog odnosa eritrocita, trombocita i zamrznute sveže plazme (ZSP) i to u fiksnom odnosu 1:1:1. ROTEM

omogućava precizniju identifikaciju koagulacionih poremećaja, što vodi ka racionalnijoj upotrebi ZSP. Tradicionalni laboratorijski testovi, kao što su protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), često ne daju kompletnu sliku koagulacije, što može dovesti do prekomerne upotrebe ZSP [18]. Studija Webera sa saradnicima je prikazala da primena ROTEM-a vodi ka značajnom smanjenju upotrebe ZSP u kardiohirurgiji, dok individualna terapija krvnim komponentama vodi ka bržem zaustavljanju krvarenja kod pacijenata [19].

Analizirajući parametre ROTEM-a kod ispitivanih pacijenata vršila se supstitucija odgovarajućih komponenti ili primena hemostatskih lekova kroz ciljanu terapiju koja je usklađena sa individualnim karakteristikama i potrebama pacijenta. Takav način primene transfuzijskog lečenja je imao uticaj na smanjenje primene nepotrebnih transfuzija krvnih komponenti i rizika koje sa sobom nose a istovremeno se efikasnije zbrinjavalo krvarenje kod pacijenata.

ZAKLJUČAK

Analiza primenjene transfuziološke komponentne terapije u odnosu na rezultate ROTEM testa pokazala je širok dijapazon terapijskih modaliteta u lečenju pacijenata. Kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem ROTEM-a. i prema rezultatima ovog testa kod njih 358 pacijenata (46,13%) bilo je neophodno da se primeni terapija komponentama krvi dok kod ostalih 418 (53,87%) za takvim vidom terapije nije bilo potrebe. Rezultati testa obezbeđuju primenu individualne terapije krvnim komponentama posledično smanjujući potrebu za transfuzijama, omogućavaju bolju dijagnostičku preciznost i smanjuju troškove dugotrajnog lečenja pacijenata. Dodatna ispitivanja i integracija u rutinsku kliničku praksu će unaprediti njegovu ulogu u optimizaciji nege pacijenata i upravljanju koagulopatijama.

LITERATURA:

1. 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.
2. Brill JB, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, et al. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. *Shock.* 2021;56(1S):52-61.
3. Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7020539.
4. Schenk B, Görlinger K, Tremel B, Tauber H, Fries D, Niederwanger C, Oswald E, Bachler M. A comparison of the new ROTEM sigma with its predecessor, the ROTEM delta. *Anaesthesia.* 2019;74:348-356.
5. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Perez Calatayud AA, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J. Anaesthesiol.* 2019;72:297-322.
6. De Denus S, Spinler S.A. Clinical monitoring of direct thrombin inhibitors using the ecarin clotting time. *Pharmacotherapy.* 2002;22:433-435.
7. Tomescu D, Popescu M, Dima SO. Rotational thromboelastometry (ROTEM) 24 hours post liver transplantation predicts early allograft dysfunction. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2018;25(2):117-122.
8. Kirchner VA, O'Farrell B, Imber C, McCormack L, Northup PG, Song GW, et al. What is the optimal management of thromboprophylaxis after liver transplantation regarding prevention of bleeding, hepatic artery, or portal vein thrombosis? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022;36(10):e14629.
9. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2012;25(1):59-65.
10. Winearls J, Wullschlegel M, Wake E, Hurn C, Furyk J, Ryan G, et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):241.
11. Bouzat P, Ageron FX, Charbit J, Bobbia X, Deras P, Nugues JBD, et al. Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: an analysis of a large regional database. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):55.
12. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Cadamuro J, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care.* 2010;14(2):R55.
13. Almskog LM, Hammar U, Wikman A, Östlund A, Svensson J, Wanecek M, et al. A retrospective register study comparing fibrinogen treated trauma patients with an injury severity score matched control group. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020;28(1):5.
14. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014;124(11):1727-1736.
15. Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, et al. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(5):971-981.
16. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res.* 2007;100(12):1673-85.
17. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98.
18. Mohammadi Aria M, Erten A, Yalcin O. Technology Advancements in Blood Coagulation Measurements for Point-of-Care Diagnostic Testing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:395.
19. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012, 117:531-547.