

## 대량수혈시 혈액응고에 관한 임상적 고찰

### Clinical Studies on Hemorrhagic Diathesis in Massive Blood Transfusion

서울대학교 의과대학 마취과학교실  
합 병 문·이 병 달  
포항해군병원 마취과  
고 흥

#### 서 론

출혈성향(bleeding diathesis)은 저장혈액의 대량수혈을 받은 환자에서 유발될 수 있다는 연구는 여러학자들에 의해서 보고 되어 온 바 있다.(Krevans등, 1955; Zucker등, 1957; Golbus등, 1959; Baldini등, 1960; Sunada등, 1961; Allen등, 1965; Wilson등, 1965, 1971; Miller 등, 1971, 1973).

대량수혈로 야기되는 응고 결핍의 원인으로서는 희석성 혈소판 감소증(dilutional thrombocytopenia), 불안정 응고인자 V, VIII의 소실(loss of labile coagulation factor V & VIII), 섬유소성 용해(primary fibrinolysis)와 과중성 혈관내 응고병증(disseminated intravascular coagulation)이 추정되어 왔으며 DIC의 판정법으로는 Rodriguez-Erdmann (1965) 및 Deykin등(1970)이 thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, lysis of blood clot의 2시간 이내 발생등의 triad를 주장하였다. 본 대학병원 혈액응고 검사상 정상인 환자 20명을 대상으로 대량수혈을 한 후 발생할 수 있는 출혈성향이 실제로 일어나는가, 나아가서는 발생한다면 어떤 기전에 의한 것인가를 규명하기 위해 술전, 술후에 platelets count, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen, euglobulin lysis time(ELT), fibrinogen/fibrin degradation product test(FDP)등을 비교검토하고 술후 대량수혈에 따른 DIC의 발생유무 및 임상적 이상출혈성향에 따른 혈액응고 검사상의 이상을 비교검토하고자 본 연구에 임하였다.

#### 실험대상 및 방법

본 병원에 입원하여 수술을 받은 환자중 술전 platelets count, PT, PTT, fibrinogen, ELT, FDP등 혈액

응고검사의 소견이 정상인 환자중 대량수혈(최저 6 pints, 최고 26 pints)을 받은 환자 20명을 대상으로 술후 제 1일부터 platelets count, PT, PTT, fibrinogen, ELT, FDP등 술전과 동일한 혈액응고 검사를 시행하여 각 검사치의 수치가 정상으로 될 때까지 매일 시행하였다. 사용된 혈액은 80ml의 acid-citrate-dextrose (ACD) solution을 포함하는 fenwal plastic bag에 약 350ml의 전혈을 포함한 저장혈액이었으며 저장기간은 7일부터 20일 이내의 혈액이었다.

Boyan (1964)이 발표한 cold blood의 합병증을 줄이기 위해 수혈될 혈액은 water bath 와 ANIMEC등의 blood warmer(혈액 가온기)로 가온하여 사용하였으며 전 혈액은 수혈전 각각 교차반응검사(cross-matching test)를 실시하여 적합수혈임을 확인하였다.

환자의 평균 체내 추정혈액량(estimated blood volume)을 계산하고(표 1), 시간에 따른 수혈량의 변화를 관찰하였으며, 술전 환자의 상태를 관찰하기 위하여 요골동맥(radial artery)에 catheter를 거치하여 혈압과 동맥혈가스분석검사(arterial blood gas analysis)를 실시하고 심부체온을 식도를 통해 계속 관찰하여 저체온을 방지하였다.

#### 응고검사 방법 :

이용된 혈액응고검사 방법으로 platelets count는 3% potassium EDTA 0.25ml에 4ml의 정맥혈을 채혈하여  $(1.5 \pm 0.25 \text{ mg/ml of whole blood})$  electronic particle counter technic (TOA platelet counter PL-100)으로 측정하였고(참고치 :  $15-40 \times 10^4/\text{mm}^3$ ), prothrombin time은 one-stage method (Quick)로써 simplastin (thromboplastin c, Dade)을 사용하였으며(참고치 : 11-13sec., 100%~80%), partial thromboplastin time은 activated cephaloplastin(Actin, Dade)을 사용하여 측정하였고(참고치 : 28-38 sec.), PT, PTT, 양 검사에서 clot형성의 감지는 automated fibrometer를 사용하였다. euglobulin lysis time은 Von Kaula와 Schultz (1958)의 원리에 의거하여 Data-FI kit (Dade)를 사

\* 본 논문은 1982년도 서울대학교 병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

**Table 1.** Age, sex, diagnosis, operation name, estimated blood volume and transfusion amount

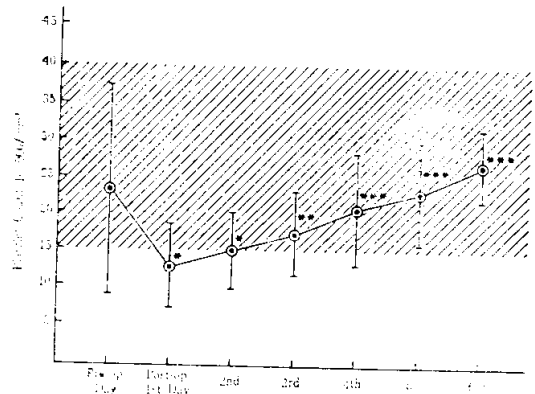
No.	Sex	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Diagnosis	Operation	Estimated bl. vol. (ml)	Transf. (pints)	Transf. Amount ml/1hr.
1	F	47	141	47	Cx Ca Iib	Wertheim's Op.	3,055	8	1,070
2	F	56	148	49	Cx Ca Iib	Wertheim's Op.	3,185	8	800
3	F	52	150	51	Cx Ca Iib	Wertheim's Op.	3,315	7	920
4	F	46	153	51	Cx Ca Iib	Wertheim's Op.	3,315	9	720
5	M	53	176	53	Laryngeal Ca.	Total laryngectomy	3,180	9	900
6	F	28	154	52	Endometriosis ̄ double uterus	T.A.H.	3,380	7	920
7	M	62	162	44	Stomach Ca.	Total gastrectomy	2,860	6	1,200
8	M	53	173	58	Rectal Ca.	Mile's Op.	4,060	8	1,600
9	M	56	175	64	Rectal Ca.	Mile's Op.	4,480	8	1,600
10	F	30	141	51	Scoliosis	Harrington instrumentation	3,315	8	1,600
11	M	18	168	57	Mandibular Ca.	Hemimandibulectomy	3,990	13	1,300
12	M	18	145	48	Scoliosis	Harrington instrumentation	3,120	12	1,600
13	M	55	168	67	Bladder Ca.	Bricker's Op.	4,690	13	1,300
14	F	57	151	49	Rectal Ca.	Mile's Op.	3,185	12	1,200
15	M	45	175	65	Abdominal aortic aneurysm	Teflon graft	4,590	12	1,200
16	F	49	153	50	Cx Ca Iib	Wertheim's Op	3,250	15	1,560
17	F	48	151	49	Cx Ca Iib	Wertheim's Op	3,185	18	1,520
18	F	41	156	57	Cx Ca Iib	Wertheim's Op	3,135	21	1,680
19	F	52	149	52	Cx Ca Iib	Wertheim's Op	3,120	21	1,400
20	F	51	153	45	Cx Ca Iib	Wertheim's Op	2,700	26	1,720
Mean		157	53.0				3,454	12	1,290
±S.D.		11.5	6.2				573.0	5.6	316.9

용하였으며(참고치 : 2-6 hrs), FDP test는 immunologic test로써 latex agglutination method(Fi test) 또는 non-immunologic method로써 staphylococcal clumping test를 사용하였다(참고치 : negative < 10µg/me). fibrinogen assay는 clauss method로써 Dade thrombin 100u를 사용하였다(참고치 : 200~400mg/dl).

통계학적 처리는 student-t test를 이용하여 p < 0.05를 유의한 것으로 판정하였다.

**실험 결과**

Platelets count의 술전 평균치는 228,000 (S.D. ± 69,200/mm<sup>3</sup>)이 있으며 술후 제 1일의 평균치는 126,000 (S.D. ± 58,000)으로 유의한 감소를 보였으며 (p < 0.01) 평균 44%의 감소를 보였다(표 2, 도 1). 술후 제 2일 평균치는 136,000(S.D. ± 66,200)으로 역



**Fig. 1.** Correlation between pre-op. and post-op. days on platelets count. The brackets represent one standard deviation. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory.

Table 2. Platelets count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )

No.	Pre-op. Day	Post-op. 1st Day	2nd Day	3rd Day	4th Day	5th Day	6th Day
1	212	86	94	143	187	203	233
2	444	311	297	331	375	413	452
3	177	103	104	130	154	199	231
4	235	128	123	192	211	230	236
5	253	154	160	223	282	303	325
6	182	140	138	150	172	190	220
7	174	103	124	156	184	214	241
8	213	118	106	153	194	225	252
9	194	123	152	183	205	230	264
10	184	129	154	162	193	224	241
11	333	205	199	234	289	312	353
12	195	101	132	153	175	203	215
13	254	153	189	221	245	272	294
14	204	134	164	186	203	227	253
15	202	123	134	152	184	205	231
16	198	87	113	145	173	217	235
17	288	76	98	124	154	203	247
18	178	79	74	102	137	172	176
19	148	66	47	66	84	103	122
20	301	102	120	153	203	259	297
Mean	228	126*	136*	168**	200***	230***	256***
±S.D.	69.2	58	66.2	52.7	73.8	62.2	66.8

\* :  $P < 0.01$ , Compared with pre-op.  
 \*\* :  $P < 0.01$ , Compared with pre-op and post-op. 1st day.  
 \*\*\* :  $P < 0.05$ , Compared with post-op. 1st day

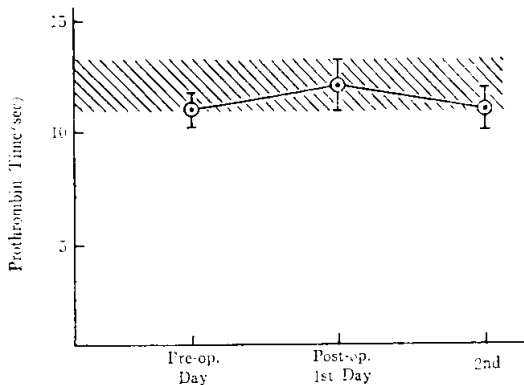


Fig. 2. Correlation between pre-op. and post-op. on prothrombin time. The brackets represent one standard deviation. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory.

시 술전치에 비해 평균 40%의 현저한 감소를 보였으나 ( $p < 0.01$ ) 술후 제 1일 보다는 증가하는 경향이 있으며 ( $p > 0.05$ ), 술후 제 3일에는 술후 제 1일보다 평균 31% 증가하였으며 ( $p < 0.05$ ), 술후 제 5일에는 술전치와 비슷한 수치 ( $203,000 \pm 62,000$ )를 나타내었다. 이는 Harker 등 (1969, 1972)이 발표한 바와 같이 하루 혈소판 생산량이  $35,000/\text{mm}^3$ 라고 할 때 이 보고와 일치하고 있다(도 1). labile coagulation factor V & VIII을 검사하기 위한 PT, PTT를 관찰하여 보면 PT는 각각 술전, 11초( $\pm 1.0$ ) 술후 제 1일, 12초( $\pm 1.4$ ), 술후 제 2일, 11초( $\pm 1.1$ )로 정상범위 이내이었다(표 3, 도 2).

PTT도  $30 \pm 5.3$ 초,  $33 \pm 5.0$ 초,  $32 \pm 4.3$ 초로 정상범 위였다(표 4, 도 3). 그러나 제 8례, 10례에서는 PT가 제 1일에 감소하였으나 제 2일에는 정상화되었다.

**Table 3.** Prothrombin time(sec.)

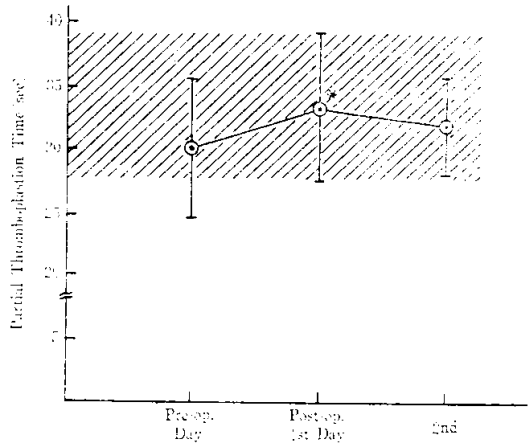
No.	Pre-op. Day	Post-op. 1st Day	2nd Day
1	8	10	11
2	10	12	12
3	10	12	12
4	11	10	10
5	11	11	11
6	11	11	11
7	12	10	11
8	10	15*	9
9	11	13	13
10	11	15**	13
11	10	12	12
12	11	11	10
13	11	12	11
14	12	11	12
15	10	11	11
16	11	13	12
17	12	13.5	12
18	12	12	12
19	11	12	12
20	11	12	11
Mean	11	12	11
±S.D.	0.9	1.4	1.1

\* : 47%      \*\* : 65%  
Others : above 80%

**Table 4.** Partial thromboplastin time (sec.)

No.	Pre-op. Day	Post-op. 1st Day	2nd Day
1	17(NC:33)	23(NC:33)	25(NC:33)
2	34	40	37
3	26	26	27
4	25	24	24
5	28	33	33
6	34	35	35
7	26	28	27
8	35	37	34
9	33	33	33
10	34	38	36
11	43	33	33
12	32	34	34
12	35	40	40
14	28	32	33
15	26	28	26
16	28	30	30
17	32	35	35
18	31	35	35
19	30	38	32
20	28	29	30
Mean	30	33*	32
±S.D.	5.3	5.0	4.3

\* : P<0.05



**Fig. 3.** Correlation between pre-op. and post-op. days on partial thromboplastin time. The brackets represent one standard deviation. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory.

Fibrinogen은 술전 264±38.2mg/dl, 술후 제 1일에는 284±44.2mg/dl, 술후 제 2일에는 304±70.8mg/dl로 정상범위였다(표 5, 도 4). euglobulin lysis time은 술후 제 1일에는 최소 2시간 10분, 최고 6시간 이상으로 정상범위 이내이었으며 술후 제 2일에도 최소

**Table 5.** Fibrinogen (mg/dl)

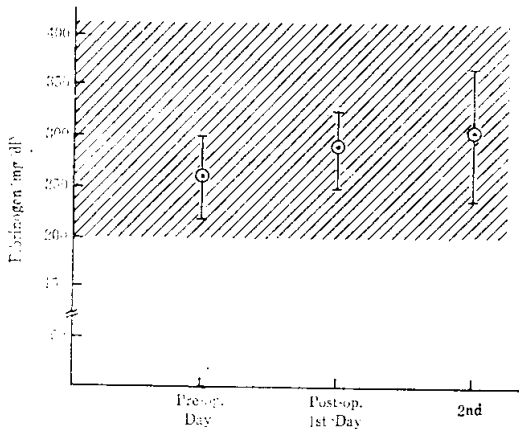
No.	Pre-op. Day	Post-op. 1st Day	2nd Day
1	250	270	275
2	250	250	270
3	330	370	330
4	230	250	330
5	350	400	460
6	300	325	340
7	250	285	330
8	265	285	330
9	230	270	300
10	280	285	450
11	250	255	250
12	275	280	280
13	300	310	330
14	250	260	280
15	250	265	270
16	230	250	265
17	220	250	270
18	230	250	260
19	200	210	210
20	330	350	380
Mean	264	284*	304*
±S.D.	39.2	44.2	70.8

\* : P<0.05

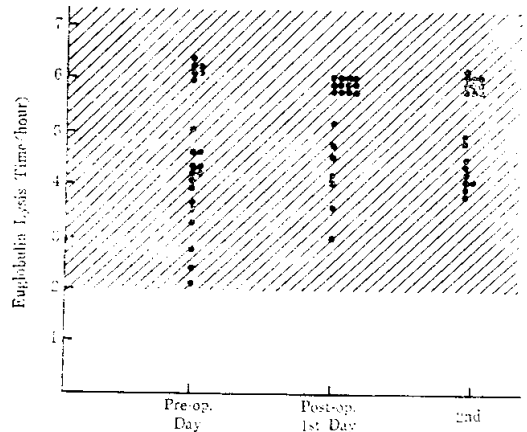
**Table 6.** Euglobulin lysis time (unit:hours)

No.	Pre-op. day	Post-op. 1st day	2nd day
1	2h 30'	6h ↑	6h ↑
2	4h	6h ↑	6h ↑
3	4h 30'	2h 10'	4h
4	6h ↑	6h ↑	6h ↑
5	3h 30'	6h ↑	6h ↑
6	6h ↑	4h 10'	4h
7	4h 10'	4h	1h 30'
8	4h 20'	6h ↑	4h 10'
9	6h ↑	6h ↑	6h ↑
10	5h ↑	6h ↑	5h ↑
11	4h	3h	3h 20'
12	2h	3h 30'	4h
13	3h 30'	6h ↑	6h ↑
14	4h 30'	4h	4h
15	4h 10'	6h ↑	6h ↑
16	2h 40'	6h ↑	6h ↑
17	3h 10'	3h 15'	4h
18	6h ↑	6h ↑	6h ↑
19	4h	6h ↑	6h ↑
20	6h ↑	4h	4h 30'

3시간 20분 최고 6시간 이상으로 역시 정상범위 이내였다(표 6, 도 5). FDP test는 술전 16예에서 음성, 4예에서 1:5(양성) 이상이었으며, 술후 제 2일에는 9예에서 음성, 11예에서 1:5(양성) 이상이었고, 술후 제 3일에는 16예에서 음성, 4예에서 1:5(양성)으로



**Fig. 4.** Correlation between pre-op. and post-op. days on fibrinogen. The brackets represent one standard deviation. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory.



**Fig. 5.** Correlation between pre-op. and post-op. days on euglobulin lysis time. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory. The each point represents its value.

**Table 7.** FDP test

No.	Pre-op. day	Post-op. 1st day	2nd day	3rd day
1	1:5(+)	—	—	—
2	—	—	—	—
3	—	1:20(+)	1:5(+)	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
6	1:5(+)	1:20(+)	1:20(+)	1:5(+)
7	—	—	—	—
8	—	1:5(+)	1:20(+)	—
9	—	1:5(+)	1:5(+)	—
10	1:5(+)	1:5(+)	1:5(+)	—
11	—	—	—	—
12	—	—	—	—
13	—	—	—	—
14	—	1:5(+)	1:5(+)	—
15	—	1:5(+)	1:5(+)	1:5(+)
16	—	1:5(+)	1:5(+)	—
17	—	—	1:5(+)	—
18	—	1:5(+)	1:5(+)	1:5(+)
19	—	1:20(+)	1:5(+)	—
20	1:5(+)	—	—	—

(—) : 10ug 이하  
 1:5(+) : 10ug 이상  
 1:20(+) : 40ug 이상

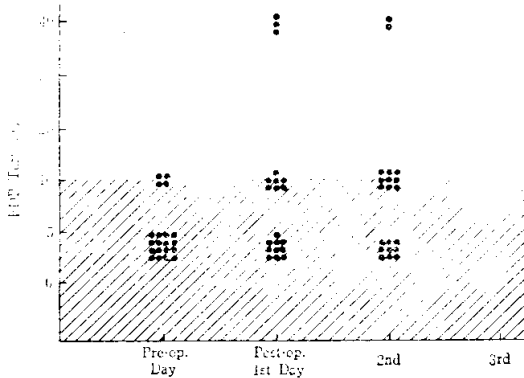


Fig. 6. Correlation between pre-op. and post-op. days on fibrin/fibrinogen degradation product test. The shaded areas represent the area of normal limits in our laboratory. The each point represents its value.

술전과 비슷한 분포를 보이고 있으며 술후 제 1일, 제 2일에 걸쳐 계속 FDP 1:5(양성) 이상을 보인 환자에서나, 19번 레에서와 같이 술후 제 2일에 platelets count가 47,000/mm<sup>3</sup>을 나타낸 환자에서도 비정상적인 출혈성향은 발견할 수 없었다.

### 고 안

대량수혈이라함은 Miller (1971)등에 의하면 환자의 estimated blood volum의 1배 반 이상의 전혈을 짧은 시간내에 수혈함을 의미한다. 전체 20명의 환자에서 수혈후 유의한 출혈성향을 나타낸 환자는 1명도 없었으며, 21 pints ACD 저장혈액 수혈을 받은 환자 1명만이 유의한 혈소판 감소증을 나타내었으나 이 환자 역시 임상적 출혈경향은 없었으며 다른 검사는 정상이었다. 혈액내 혈소판 수의 증가를 기하기 위하여는 6시간 이내의 fresh blood나 platelets rich plasma로 성공적으로 교정할 수 있다. 4°C 저장혈액에서는 platelets는 점차적으로 감소하며, Baldini등 (1960)의 혈액채취에 따른 platelets viability index에 의하면 3시간에는 정상의 60%로 감소하고, 24시간 후에는 12%로, 48시간 후에는 2%로 감소한다고 하였고, Goldstein 및 Strumia (1964)등에 의하면 thromboplastic activity는 저장 21일까지도 존재한다고 하였다.

Miller (1971)와 Wilson(1965)등이 보고한 thrombocytopenia는 65,000/mm<sup>3</sup>이하로 떨어지면 보통 출혈성향이 일어나나, Freireich (1966), Gaydos (1962) 등은 platelets에 대한 absolute threshold에 대한 관념

에 대하여 특히 여러가지 hemostatic challenges가 있을 시는 더욱 주의를 요하고 있다.

또 Winchell (1959)등은 vascular integrity의 disruption이 반드시 thrombocytopenia에 동반하여 출혈을 초래한다고 보고하였다.

Traumatic 또는 surgical wound의 hemostasis에 필요한 platelet 수는 Aggeler (1961), Baldini (1966), Covins(1968), Cronkite(1966)등은 50,000~75,000/mm<sup>3</sup>이라고 하였으며 본 실험의 결과와 거의 일치한다고 하였다.

그러나 Covins(1968)와 Gollub(1959)등은 대량수혈 이더라도 혈소판수는 bleeding을 초래할 만한 수준까지는 떨어지지 않는다고 보고하였으며, Gollub study에서는 신선혈액을 저장혈액과 동시에 사용하였다.

Harker(1970)등은 platelet storage pool은 비교적 적으므로 platelets count는 대량수혈 후 현저한 감소를 보일 수 있다고 보고하였다.

저장혈은 platelets와 더불어 proaccelerin(factor V)와 AHG (factor VIII)의 감소가 생기며, Horowitz (1965)에 의하면 PTA(factor XI)도 역시 감소한다고 하였다. 이들의 감소도 thrombocytopenia에 이어서 두번째로 출혈성향의 원인이 될 수 있다. 그러나 본 실험 결과 PTT(which measures all factors except W, XIII, platelets)와 PT (measures factor I, II, V, VII & X) 검사결과가 정상범위 이내이었으며 factor V와 VIII는 3주된 혈액에서 20~50% 정도로 감소되나, Borchgrevink(1961)와 Eknayan(1969)등에 의하면 factor V는 대수술을 받은 경우 hemostasis에 필요한 양은 정상의 5~25%가 필요하다고 하였고 대량수혈후 계속되는 bleeding tendency는 fresh frozen plasma (FFP)를 준 후 PTT와 PT가 정상으로 된 후에도 계속된다고 하였다.

Rodriguez-Erdmann(1965) 및 Deykin (1970)은 thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, euglobin lysis of blood clot의 2시간 이내 발생을 DIC의 triad로 주장하였고, Alter (1969) 및 Robby (1969)등은 factor V, VIII, platelet의 감소와 fibrin split product의 증가와 비정상적인 euglobulin lysis를 DIC의 검사소견으로 보고하였으며 primary fibrinolysis의 검사상에서는 이들의 증거를 찾아볼 수 없었다.

결론적으로 말해서 많은 양의 platelet deficient stored blood의 수혈은 계속적인 혈소판 감소를 초래하며 65,000/mm<sup>3</sup> 이하에서는 bleeding이 발생할 수 있으며 이 상태는 fresh blood나 PRP로써 성공적으로 치료될 수 있다.

결 론

REFERENCES

대량수혈에 따른 혈액응고검사의 변화를 관찰하고자 술전 platelets count, PT, PTT fibrinogen, ELT, FDP등 혈액응고 검사상 이상이 없는 환자 중에서 술 중 수혈량이 평균 12pints(최저 6 pints~21pints)인 환자 20명을 대상으로 수혈전 검사치와 수혈 후 제 1일부터 술전 검사치와 동일한 정상치로 복귀할 때까지를 비교검토 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. platelets count는 수혈 후 제 1일에 수혈 전 검사치에 비하여 유의한 감소를 초래하였으나(44%,  $P < 0.01$ ), 제 2일부터는 증가하는 양상을 보이고 5일에는 정상치로 복귀하였다.

2. PT, PTT, ELT는 변화가 없었다.

3. FDP는 술전 1:5(양성)인 예가 20%에서 수혈 후 제 1일 및 제 2일에 각각 50% 및 55%이었으며 이는 대수술 후에 발생할 수 있다.

4. 전 예에서 DIC의 triad에 해당하는 예는 없었으며, 한 두가지의 검사상의 이상에도 불구하고 임상적 출혈성 경향을 발견할 수 없었다.

—ABSTRACT—

Clinical studies on hemorrhagic diathesis in massive blood transfusion

B.M. Ham and B.D. Lee

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University

Hong Ko

Department of Anesthesia, Pohang Naval Hospital

Studies of blood coagulation parameters were carried out in 20 patients of SNUH who received a large number (6~21 pints) of transfusions of stored blood anticoagulated with acid-citrate-dextrose solution.

All patient didn't develop hemorrhagic diathesis, but developed slight dilutional thrombocytopenia ( $126,000 \pm 58,000$ )/mm<sup>3</sup> and other test (e.g. PTT, PT, Fibrinogen, Euglobulin lysis time and FDP test) was within normal limit.

It is concluded that although several factors may be involved, dilutional thrombocytopenia due to stored blood is the primary cause of bleeding which follows massive blood transfusions.

Aggeler, P.M.: *Physiologic basis for transfusion therapy in hemorrhagic disorders. Transfusion*, 1:71-81, 1961.

Allen, J.G.: *Blood transfusions and related problems. Surgery, Principles and Practices. Third edition. Edited by CA Moyer, JE Rhodes, JG Allen, et al. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1965, PP.172-177.*

Alter, S.: *Alteration in coagulation and fibrinolytic mechanism in acute renal failure. J. Trauma*, 9:939-943, 1969.

Baldini, M.: *Idopathic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med.*, 274:1360, 1966.

Baldini, M., Costea, N. and Damesbek, W.: *The viability of stored human platelet. Blood*, 16:1669-1692, 1960.

Borchgrevink, C. and Owren, P.A.: *Surgery in a patient with factor V deficiency. Acta. Med. Scand.*, 170:743-746, 1961.

Boyan, C.P.: *Cold or warmed blood for massive transfusions. Ann. Surg.*, 160:282-286, 1964.

Covins, J.A., Farber, S. and Bay, A.J.: *Transfusion of platelet concentrates to adult patients with thrombocytopenia. Transfusion*, 8:24-28, 1968.

Cronkite, E.P.: *Measurement of the effectiveness of platelet transfusion. Transfusion*, 6:18-24, 1966.

Deykin, D.: *The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. N. Engl. J. Med.*, 283: 636-644, 1970.

Eknoyan, G., Wacksman, S.J., Blucck, H.I., et al.: *Platelet function in renal failure. N. Engl. J. Med.*, 280:677-681, 1969.

Freireich, E.J.: *Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. Transfusion*, 6:50-56, 1966.

Gaydos, L.A., Freireich, E.J. and Mantel, M.: *The Quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. N. Engl. J. Med.*, 266:905, 1962.

Goldstein, R., Bunker, J.P. and McGovern, J.J.: *The effect of storage of whole blood and anticoagulants upon geratin coagulation factors. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 115:422-442, 1964.

Gollub, S., Winchell, H.S., Ehrlich, E., et al.:

- Thrombocytopenia in massive transfusion. Surgery*, 45:366-370, 1959.
- Harker, L.A.: *Platelet production. N. Engl. J. Med.*, 282:492-494, 1970.
- Harker, L.A. and Finch, C.A.: *Thrombokinetis in man. J. Clin. Invest.*, 48:936-999, 1969.
- Harker, L.A. and Slichter, S.J.: *Platelet and fibrinogen consumption in man. N. Engl. J. Med.*, 287:155-159, 1972.
- Horowitz, H.I. and Fujimoto, M.M.: *Survial of factor XI in vitro and in vivo. Transfusion*, 5:539, 1965.
- Krevans, J.R., Jackson, D.P.: *Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusions. J.A.M.A.*, 159:171-177, 1955.
- Miller, R.D.: *Complications of massive blood transfusions. Anesthesiol.*, 39(1):82-93, 1973.
- Miller, R.D., Robins, T.O. and Tong, M.J.: *Coagulation defects associated with massive blood transfusion. Ann. Surg.*, 174:794-801, 1971.
- Robboy, S., Colman, R. and Minna, J.: *Fibrinolysis VS disseminated intravascular coagulation. N. Engl. J. Med.*, 281:222, 1969.
- Rodriguez-Edman F.: *Bleeding due to increased intra-vascular blood coagulation: Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood clotting factors (Consumption-coagulopathies). N. Engl. J. Med.*, 273:1370-1378, 1965.
- Strumia, M.M. and Strumia, P.V.: *Alternations in banked blood with special reference to hemostasis. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 115:443-454, 1964.
- Sunada, T., Sugihara, H., Sato, K., et al.: *Hemorrhagic tendency after massive transfusion of preserved blood. Surgery*, 50:437-446, 1961.
- Wilson, R.F., Bassett, J.S. and Walt, A.J.: *Five years experience with massive blood transfusions. J.A.M.A.* 194:851-854, 1965.
- Wilson, R.F., Mannen, E. and Walt, A.J.: *Eight years experience with massive blood transfusions. J. Trauma*, 11:275-286, 1971.
- Winchell, H.S., Gollub, S., Ehrlich, E., et al.: *Thrombocytopenia and hypocalcemia. Surgery*, 45:357, 1959.
- Zucker, M.B., Siegel, M., Clifton, E.E., et al.: *Generalized excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions. J. Lab. Clin. Med.*, 50:849-861, 1957.