

摘要

中文題目：血小板過低之處理

英文題目：Management of thrombocytopenia

講 座：何照洪^{1,2} 游介宇¹

服務單位：台北榮民總醫院內科部¹ 國立陽明大學醫學院²

血小板減少症是臨床上所常碰到的問題。由於血小板之主要功能是止血，因此，血小板減少時，馬上想到的問題便是容易出血。而對於血小板減少之出血病人，很自然的反應便是給予血小板輸注。雖然這樣的觀念在理論上是對的，但在實際的應用上，卻仍有很多的問題需要探討。例如血小板減少是否必然會出血，除了血小板減少外有什麼其他因素可以影響出血呢？又血小板減少的病人，是否輸血小板是唯一途徑。有什麼臨床指徵可以使我們進行血小板輸注，又有什麼其他方法可以對血小板減少造成之出血傾向有幫助呢？這是臨床醫師所要知道的。

造成血小板減少的病人出血之原因，除了血小板數目外，很多其他的臨床狀況也要考慮，例如敗血症，尿毒症，凝血功能異常，以及藥物的影響等。不同之疾病造成之血小板減少症，對輸血小板之反應不盡相同，如敗血症，脾腫大，免疫性血小板減少症，則對輸血小板反應不佳。因此，除了血小板的數目外，引起血小板減少之原因及疾病亦應注意，才能掌握血小板輸注之正確時效。

一般而言，需要輸注血小板之時機，從較保守之 $20,000/\mu\text{L}$ 以下漸漸被接受可在 $10,000/\mu\text{L}$ 以下甚至 $5,000/\mu\text{L}$ 以下才給予預防性之血小板輸注。但除了血小板數目外，臨床上其他特徵，例如有否口腔黏膜出血，舌頭出血等均為重要的臨床指標，以決定是否輸注血小板。

血小板輸注的一個大問題是容易產生抗體而影響到日後血小板輸注的功效，預防抗血小板異體抗體產生的辦法包括使用特殊輸血器及血品照光，但若已有異體抗體者，則此兩方法亦不能生效。

除了輸注血小板可以減少出血的傾向外，對於患有血小板減少併發貧血的病人，使用足量紅血球輸注法可以有效預防出血的產生，此方法對血液科某些病人為很好之一個療法。而使用抗纖維蛋白溶解之藥物，對於預防耳鼻喉方面的出血，效果較佳。至於局部之出血，局部出血劑之應用亦為防止出血的很好的方法。

全文

血小板過低之處理

Management of Thrombocytopenia

何照洪^{1,2} 游介宇¹

台北榮民總醫院內科部¹ 國立陽明大學醫學院²

摘要

血小板減少症是臨床上所常碰到的問題。由於血小板之主要功能是止血，因此，血小板減少時，馬上想到的問題便是容易出血。而對於血小板減少之出血病人，很自然的反應便是給予血小板輸注。雖然這樣的觀念在理論上是對的，但在實際的應用上，卻仍有很多的問題需要探討。例如血小板減少是否必然會出血，除了血小板減少外有什麼其他因素可以影響出血呢？又血小板減少的病人，是否輸血小板是唯一途徑。有什麼臨床指徵可以使我們進行血小板輸注，又有什麼其他方法可以對血小板減少造成之出血傾向有幫助呢？這是臨床醫師所要知道的。

造成血小板減少的病人出血之原因，除了血小板數目外，很多其他的臨床狀況也要考慮，例如敗血症，尿毒症，凝血功能異常，以及藥物的影響等。不同之疾病造成之血小板減少症，對輸血小板之反應不盡相同，如敗血症，脾腫大，免疫性血小板減少症，則對輸血小板反應不佳。因此，除了血小板的數目外，引起血小板減少之原因及疾病亦應注意，才能掌握血小板輸注之正確時效。

一般而言，需要輸注血小板之時機，從較保守之 20,000/ μ L 以下漸漸被接受可在 10,000/ μ L 以下甚至 5,000/ μ L 以下才給予預防性之血小板輸注。但除了血小板數目外，臨床上其他特徵，例如有否口腔黏膜出血，舌頭出血等均為重要的臨床指標，以決定是否輸注血小板。

血小板輸注的一個大問題是容易產生抗體而影響到日後血小板輸注的功效，預防抗血小板異體抗體產生的辦法包括使用特殊輸血器及血品照光，但若已有異體抗體者，則此兩方法亦不能生效。

除了輸注血小板可以減少出血的傾向外，對於患有血小板減少併發貧血的病人，使用足量紅血球輸注法可以有效預防出血的產生，此方法對血液科某些病人為很好之一個療法。而使用抗纖維蛋白溶解之藥物，對於預防耳鼻喉方面的出血，效果較佳。至於局部之出血，局部出血劑之應用亦為防止出血的很好的方法。

關鍵詞：血小板減少症

血小板輸注

紅血球輸注

局部止血劑

前言

血小板減少症是臨床上常見的現象之一，由於引起血小板減少症之原因有很多，因此血小板過低之處理亦較複雜，不是單純的給以血小板輸注即可，本文即就此症狀及處理方法而論述之。

先確定是否真為血小板減少症

當自動血球計數機顯示病人血小板減少，但病人完全沒有症狀時，我們應先做一血液抹片，以確定其是否真的患有血小板減少症。有少數病人之血小板為正常，但常規血液檢查卻顯示血小板減少，此乃因為病人之血小板對抗凝劑特別敏感（如 EDTA），而產生部分凝集。這些已凝集的血小板，機器便忽略而不數了。於是便產生假性血小板減少，但在血液抹片中卻不能逃過我們的眼睛。

再決定引起血小板減少症之原因

血小板減少症之原因有很多，如自體免疫性血小板減少症、敗血症、脾功能過旺、藥物引起者、血栓性血小板減少性紫斑症（TTP），瀰漫性血管內凝血症（DIC），輸血後紫斑症.....等等。若能先找出病因再給以治療，把病因先去除，則血小板減少之問題亦不難解決了。

血小板過低之處理方法

當面對一個血小板減少症之病人時，我們先要了解其危險性是可能會很容易出血。當血中血小板數量往下掉的時候，出血的機率也隨之升高。評估各項影響出血的因素，除了血小板的數量外，許多臨床上的狀況也要列入考慮。這些包括了敗血症、尿毒症、蛋白質異常、惡性腫瘤、凝血功能異常、以及藥物的影響、如阿斯匹靈(aspirin)及半合成盤尼西林(semisynthetic penicillin)等。

通常血小板數量如果超過 50,000/ μ L 時，患者足以接受一般的外科手術¹。如果血小板數量低於 20,000/ μ L 時，自發性出血的機率開始增加²。若是血小板數量低於 5,000/ μ L 時，則很容易發生自發性的出血^{3,4}。那麼我們是否應實行預防性血小板輸注呢？

預防性血小板輸注

有兩篇針對急性白血病患者血小板減少之研究顯示，實施預防性輸血小板，的確可以減低大出血的機率。但是這些病人與只有出血時才輸血小板的病人相較，死亡率卻沒有降低。^{5,6}

一般而言，實施預防性輸血小板的適當時機仍有爭論。根據一篇針對 aplastic anemia 病人的研究報告顯示，長期慢性血小板過低時，若是病人沒有出血或感染等其他合併症，無論患者血小板數量多低，可至少每一週輸血小板一次⁵。另外一篇研究建議，等到血小板數量降至 5,000/ μ L 以下時再實施預防性輸血小板⁶。當然如果病人有發燒，感染，或是合併使用其他抗凝血藥物時，輸血小板的閾值建議提昇至 10,000/ μ L⁷。但除了血小板的數目外，其他臨床的症狀亦很重要。有時有些病人，血小板數目甚至在 2,000-3,000/ μ L，他亦可以走來走去而沒有出血的症狀。因此，臨床上的判斷及經驗，以決定其他出血可能，更為重要。一般而言，口腔是否有流血，舌頭是否有血泡等，均為臨床上病人是否容易出血的最佳指徵之一。

治療性血小板輸注

至於治療性血小板輸注呢？一般而言，是指對正在出血的血小板減少之病人之治療方法。這時，在輸血小板之前及之後，對血中血小板數量的監測與比較是很重要的，因為這樣可以評估血小板存活的數量，以及預測未來對輸血小板的需求。如果血小板的數量沒有爬昇，即使是反覆的輸血，可能對病人並沒有什麼好處。通常此時醫師必須積極去追查造成頑固性血小板減少的原因⁸。

有一些疾病所導致的血小板減少症對輸血小板的反應良好，特別是針對骨髓抑制所造成的頑固性血小板減少症。如化學治療後，放射線治療後，維生素缺乏，或是再生不良性貧血⁹等。

另外有一些疾病所導致的血小板減少症則對輸血小板反應不好，如：敗血症(sepsis)，脾臟腫大(splenectomy)，以及免疫性血小板減少症(immune thrombocytopenia)，包括自體免疫性血小板減少症，藥物引起之血小板減少症，或是淋巴增生性疾病⁸等。相對的，有一些疾病所導致的血小板減少症，輸血小板則為其禁忌症。如血栓性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura)，可能會因為輸血小板而導致血栓更加惡化⁹。

當然在身體有出血傾向時，只要有血小板減少症，無論是對輸血小板反應好與不好，均應考慮血小板輸注。

所以在臨床上，決定是否要輸血小板應考慮下列因素：

1. 血小板減少症的原因，
2. 血小板的數量及功能，
3. 凝血功能，
4. 是否臨床上有出血的傾向，以及
5. 是否有輸血的危險性¹⁰。

頑固性 (refractory) 的血小板減少症：

頑固性 (refractory) 的血小板減少症包含了：

1. 非免疫性(non-immune)的頑固性血小板減少症，
2. 異體免疫性(alloimmunization)的頑固性血小板減少症¹¹。

非免疫性的頑固性血小板減少症的原因包含：敗血症(sepsis)，瀰漫性血管內凝血症(DIC)，以及脾臟腫大(splenomegaly)¹²等。

對於非免疫性的頑固性血小板減少症的處理方法有：

1. 使用 ABO 血型相符之血品，
2. 使用新鮮血小板，
3. 在脾臟腫大(splenectomy)的病患，則應增加血小板的劑量，
4. 治療敗血症(sepsis)及瀰漫性血管內凝血症(DIC)的原因，
5. 考慮使用單一捐贈者 HLA 相符之血小板¹³等。

異體免疫性的頑固性血小板減少症：

根據統計，約有 20% 至 70% 反覆輸血小板患者會產生異體抗體(allo-antibody)，一般發生在輸血小板兩個月內¹⁴⁻¹⁶。有少數病人於輸血小板前即有異體抗體(allo-antibody)，多半是因為從前曾經輸血小板或懷孕的緣故⁹。90% 的異體抗體(allo-antibody)與 HLA-typing 有關¹⁷⁻¹⁹。

血小板只有攜帶第一型(class I)HLA 抗原，血小板本身並不足以對這些抗原引發原發性免疫反應。但是白血球同時攜帶第一型(class I)及第二型(class II) HLA 抗原，足以引發異體免疫反應(alloimmunization)。一旦白血球引發原發性異體免疫反應(primary alloimmunization)，血小板亦會引發次發性異體免疫反應(secondary alloimmunization)²⁰。

使用類固醇(steroid)或脾臟切除(splenectomy)對處理具異體免疫抗體患者的效果不好²¹⁻²²，而使用 IVIG 亦只有對少數患者有效²³⁻²⁵。一般處理具異體免疫抗體患者的方法包含：

1. 選擇 HLA 相符之捐贈者，以及

6. 使用 Platelet cross-matching 相符的血小板。

選擇血小板的 HLA 以 HLA-A 及 HLA-B 相符為主，HLA-C 並不重要²⁶。減少捐贈者的人數並沒有減少異體免疫抗體產生的機會²⁷⁻²⁸。即便是僅使用單一捐贈者輸血小板，亦只有少數研究報告顯示有統計上的差異²⁹⁻³¹。

一般預防抗血小板異體免疫抗體產生的方法包含使用特殊輸血器，及血品照光兩種方法。

研究顯示使用特殊輸血器與血品照光均可以減少異體免疫抗體產生的機會。但是若患者於輸血小板前即因為從前曾經輸血小板或懷孕的緣故已存有異體抗體，特殊輸血器與血品照光減少異體免疫抗體產生的效應就不存在了³²。

血小板生成素(Thrombopoietin)曾經被寄予厚望³³，但是目前各類有關血小板生成素的研究都令人感到失望。或許將來只有寄望於更多的研究報告。

在血小板減少症及貧血病人中，高量紅血球輸血法的凝血效果

血小板的凝血功能首先於 1910 年由杜客(Duke)所報導³⁴，時至今天已經是眾所皆知的事實。紅血球於凝血功能的可能角色也曾被報導³⁴。雖然紅血球輸血法已被用於尿毒症病患之止血³⁵⁻³⁹，但卻不常用在預防或制止患有血小板減少症及貧血病人的出血的狀況。在我們其他案例之經驗中發現，紅血球輸注為代替血小板輸注之另一種有效的止血方法⁴⁰⁻⁴²。

因骨髓功能衰竭導致血小板減少症的患者，常用輸血小板來控制出血，然而頑固性(refractory)的血小板減少症卻也非常常見。在這樣的病人，其紅血球之產生往往也是不好的。多數的醫師會採用輸紅血球以增加其血紅素值，但往往只維持血紅素值在比 8.0 g/dL 稍高之程度上。這些病人若施予大量的紅血球輸注使其血紅素達正常值，則為另一控制止血之良方。根據佈萊咯蔓(Blajchman)等人之報告指出，貧血的兔子比那些沒有貧血但有相同程度血小板數量減少的兔子，其出血時間是有顯著性的增加，然而紅血球輸血法可使貧血及血小板減少之兔子的出血時間縮短⁴³。這篇報告和我們臨床結果相當接近。在我們的經驗中，紅血球輸血法較血小板輸血法的凝血效果來得持久(可達兩星期)，且可視其需要而重覆給予⁴⁰。

在血小板減少症併發貧血之患者，紅血球輸血法為另一有效可選擇的止血方法。當其他方法無法控制出血時，紅血球輸血法可提供作為一個有效控制出血的方法。

其他止血方法：

- (一) 類固醇：對於自體免疫性血小板減少症或其他不明原因之血小板過低之病人，口服或注射類固醇為很好之一種治療方法，對於預防出血也有很好之效果。缺點是長期或大量服用類固醇常會有很多類固醇之副作用。但若病人有反應時，可漸漸遞減類固醇之量，以減少副作用之產生。因此，到目前為止，類固醇仍為對血小板過低之病人很重要的一種治療方法。
- (二) 脾切除：脾切除對自體免疫性血小板減少症及脾功能過盛之病人亦為一很好之治療方法。根據我們最近之統計資料約有 70% 脾切除後之自體免疫性血小板減少之病人，不必服藥而其血小板有明顯之升高至正常或接近正常之現象。
- (三) 高劑量靜脈免疫球蛋白注射：對於上述之疾病，高劑量靜脈免疫球蛋白注射為防止出血之一個好方法。其缺點是價錢太貴了。

- (四) 局部或其他止血劑：局部止血劑對於局部出血，例如：流鼻血，傷口出血等均為很好之止血劑，例如：fibrin sealant⁴⁴⁻⁴⁵，鐳射組織銲接術 Laser tissue welding⁴⁶，蜂蜜⁴⁷，Syvek patch (p-GlcNAc)⁴⁸⁻⁵⁰，hemostagene⁵¹，抗纖維蛋白溶解劑，可吸收之 gelatin，topical thrombin，DDAVP，雲南白藥，鹽豬肉 (salt pork) 等均為可以考慮之止血劑。
- (五) 其他如免疫抑制劑，化學治療劑等，在不同病人有不同之方法，不再一一述說。

結論

血小板過低之病人，視其不同產生之原因而有不同之處理。若其出血時，除了輸注血小板為其中一種重要之方法外，還有很多其他之方法可以考慮，不同之原因有不同之方法，若能在臨床上有更多了解，掌握最佳之治療方法，則大部分血小板過低之出血病人應可以控制得很好的。

References:

1. Consensus Development Conference: Platelet transfusion therapy. JAMA 257(13):1777-1780, 1987 Apr.
2. Lawrence A. Gaydos, Emil J. Freireich, and Nathan Mantelet. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. N Eng J Med 266:905-909, 1962.
3. Slichter SJ. Controversies in platelet transfusion therapy. Ann Rev Med 31:509-540, 1980.
4. Slichter SJ. Harker LA. Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. Clinical Haematol 7:523-539.
5. Higby DJ. Cohen E. Holland JF. Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. Transfusion. 14(5):440-446, 1974 Sep-Oct.
6. Murphy S. Litwin S. Herring LM. Koch P. Remischovsky J. Donaldson MH. Evans AE. Gardner FH. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. American Journal of Hematology. 12(4):347-356, 1982 Jun.
7. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. Lancet 38:1223-1226, 1991.
8. Bishop JF. McGrath K. Wolf MM. Matthews JP. De Luise T. Holdsworth R. Yuen K. Veale M. Whiteside MG. Cooper IA. et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. Blood. 71(2):383-387, 1988 Feb.
9. Mollison PL. Engelfriet P. Blood transfusion. Seminars in Hematology. 36(4 Suppl 7):48-58, 1999 Oct.
10. Delaflor-Weiss E. Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. Transfusion Medicine Reviews. 14(2):180-196, 2000 Apr.
11. Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Platelet transfusion therapy. JAMA 1980;243:435-438
12. Slichter SJ. Mechanisms and management of platelet refractoriness. In: Nance SJ, ed. Transfusion medicine in the 1990's. Arlington: American Association of Blood Banks 95-179, 1990.
13. Bishop JF. Schiffer CA. Aisner J. Matthews JP. Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. American Journal of Hematology. 26(2):147-155, 1987 Oct.
14. Holohan TV. Terasaki PI. Deisseroth AB. Suppression of transfusion-related alloimmunization in intensively treated cancer patients. Blood. 58(1):122-128, 1981 Jul.
15. Lee EJ. Schiffer CA. Serial measurement of lymphocytotoxic antibody and

- response to nonmatched platelet transfusions in alloimmunized patients. *Blood*. 70(6):1727-1729, 1987 Dec.
16. McGrath K. Wolf M. Bishop J. Veale M. Ayberk H. Szer J. Cooper I. Whiteside M. Transient platelet and HLA antibody formation in multitransfused patients with malignancy. *British Journal of Haematology*. 68(3):345-350, 1988 Mar.
 17. Pegels JG. Bruynes EC. Engelriet CP. von dem Borne AE. Serological studies in patients on platelet- and granulocyte-substitution therapy. *British Journal of Haematology*. 52(1):59-68, 1982 Sep.
 18. Gmur J. von Felten A. Frick P. Platelet support in polysensitized patients: role of HLA specificities and crossmatch testing for donor selection. *Blood*. 51(5):903-909, 1978 May.
 19. Hogge DE. Dutcher JP. Aisner J. Schiffer CA. Lymphocytotoxic antibody is a predictor of response to random donor platelet transfusion. *American Journal of Hematology*. 14(4):363-369, 1983.
 20. Claas FH. Smeenk RJ. Schmidt R. van Steenbrugge GJ. Eernisse JG. Alloimmunization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. *Experimental Hematology*. 9(1):84-9, 1981 Jan.
 21. Grumet FC. Yankee RA. Long-term platelet support of patients with aplastic anemia. Effect of splenectomy and steroid therapy. *Annals of Internal Medicine*. 73(1):1-7, 1970 Jul.
 22. Hogge DE. Dutcher JP. Aisner J. Schiffer CA. The ineffectiveness of random donor platelet transfusion in splenectomized, alloimmunized recipients. *Blood*. 64(1):253-256, 1984 Jul.
 23. Kekomaki R. Elfenbein G. Gardner R. Graham-Pole J. Mehta P. Gross S. Improved response of patients refractory to random-donor platelet transfusions by intravenous gamma globulin. *American Journal of Medicine*. 76(3A):199-203, 1984 Mar 30.
 24. Junghans RP. Ahn YS. High-dose intravenous gamma globulin to suppress alloimmune destruction of donor platelets. *American Journal of Medicine*. 76(3A):204-8, 1984 Mar 30.
 25. Zeigler ZR. Shadduck RK. Rosenfeld CS. Mangan KF. Winkelstein A. Oral A. Ramsey GE. Duquesnoy RJ. High-dose intravenous gamma globulin improves responses to single-donor platelets in patients refractory to platelet transfusion. *Blood*. 70(5):1433-6, 1987 Nov.
 26. Duquesnoy RJ. Philip PA. Role of HLA-C matching in histocompatible platelet transfusion therapy of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Transplant Proceeding* 9:1827-1828, 1997 Dec.
 27. Dutcher JP. Schiffer CA. Aisner J. Wiernik PH. Alloimmunization following platelet transfusion: The absence of a dose-response relationship. *Blood* 57:395-398, 1981 Mar.
 28. Dutcher JP. Schiffer CA. Aisner J. Wiernik PH. Long-term follow-up patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood*. 58(5):1007-1011, 1981 Nov.
 29. Gmur J. von Felten A. Osterwalder B. Honegger H. Hormann A. Sauter C. Deubelbeiss K. Berchtold W. Metaxas M. Scali G. Frick PG. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood*. 62(2):473-479, 1983 Aug.
 30. Sintnicolaas K. Vriesendorp HM. Sizoo W. Stenfert Kroese WF. Haije WG. Hop WC. Abels J. Lowenberg B. Delayed alloimmunisation by random single donor platelet transfusions. A randomised study to compare single donor and multiple donor platelet transfusions in cancer patients with severe thrombocytopenia. *Lancet*. 1(8223):750-754, 1981 Apr 4.
 31. Murphy MF. Waters AH. Immunological aspects of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*. 60(3):409-414, 1985 Jul.
 32. Kao KJ. Mickel M. Braine HG. Davis K. Enright H. Gernsheimer T. Gillespie MJ. Kickler TS. Lee EJ. McCullough JJ. et al. White cell reduction in platelet

- concentrates and packed red cells by filtration: a multicenter clinical trial. The Trap Study Group. *Transfusion*. 35(1):13-19, 1995 Jan.
33. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood*. 86(2):419-431, 1995 Jul 15.
 34. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. By W.W. Duke. *JAMA*. 250(9):1201-9, 1983 Sep 2.
 35. Livio M. Gotti E. Marchesi D. Mecca G. Remuzzi G. Gaetano GD. Uraemic bleeding: Role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1013-5, 1982 Nov 2.
 36. Vigano G. Benigni A. Mendogni D. Mingardi G. Mecca G. Remuzzi G. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *American Journal of Kidney Diseases*. 18(1):44-49, 1991.
 37. Turitto VT. Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science*. 207(4430):541-543, 1980.
 38. Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985;59: 139-48.
 39. Boneu B. Fernandez F. The role of the hematocrit in bleeding. [Review] [19 refs] *Transfusion Medicine Reviews*. 1(3):182-185, 1987.
 40. Ho CH. The hemostatic effect of adequate red blood cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 36:290, 1996.
 41. Ho CH. Increase of red blood cell can shorten the bleeding time in patients with iron deficiency anemia. *Blood* 91:1094, 1998.
 42. Ho CH. The hemostatic effect of packed red blood cell transfusion in patients with anemia. *Transfusion* 38:1011-4, 1998.
 43. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *British Journal of Haematology* 86:347-350, 1993.
 44. Martinowitz U. Varon D. and Heim M. The role of fibrin tissue adhesives in surgery of hemophilia patients. *Haemophilia* 4:443-448, 1998.
 45. Tock B. Drohan W. Hess J. Pusateri A. Holcomb J. and MacPhee M. Haemophilia and advanced fibrin sealant technologies. *Haemophilia* 4:449-455, 1998.
 46. Poppas DP. Scherr DS. Laser tissue welding: a urologic surgeon's perspective. *Haemophilia* 4:449-455, 1998.
 47. Jamani MA. Shamsi TS. Chaudhry I. and Qasim R. Procoagulant/haemostatic properties of proteins of honey. *Haemophilia* 6:371-372, 2000.
 48. Vournakis JN. Demcheva M. LEE L. Finkielstein S. and Valeri R. Use of the Syvek patch for achieving haemostasis in haemophilia: mechanism and case study. *Haemophilia* 6:372, 2000.
 49. Chan MW. Schwaitzberg SD. Demcheva M. Vournakis J. Finkielstein S. Connolly RJ. Comparison of poly-N-acetyl glucosamine (P-GlcNAc) with absorbable collagen(Actifoam), and fibrin sealant (Bolheal) for achieving hemostasis in a swine model of splenic hemorrhage. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*.48(3): 454-7; dicussion 457-8,2000.
 50. Cole DJ. Connolly RJ. Chan MW. Schwaitzberg SD. Byrne TK. Adams DB. Baron PL. O'Brien PH. Metcalf JS. Demcheva M. Vournakis J. A pilot study evaluating the efficacy of a fully acetylated poly-N-acetyl glucosamine membrane formulation as a topical hemostatic agent. *Surgery*. 126(3): 510-7,1999.
 51. Zwischenberger JB. Brunston RL Jr. Swann JR. Conti VR. Comparison of two topical collagen-based hemostatic sponges during cardiothoracic procedures. *Journal of Investigative Surgery*. 12(2): 101-6, 1999.