

A vérzés-idő

Boda Zoltán

THE BLEEDING TIME

The bleeding time is considered to be the best screening test for the detection of disorders of primary haemostasis. Despite a large number of bleeding time tests, the exact pathophysiological background of the prolonged bleeding time is unknown. The significance of the cellular (platelet) von Willebrand protein is emphasized. A sensitive method (Ivy) and standardized devices (Simplate) are suggested. Examination of the bleeding time in cases of von Willebrand disease and congenital or acquired thrombocytopathy is essential. Specific recommendations regarding the rational use of the bleeding time (diagnostic algorithm) are presented.

Correspondence:

Zoltán Boda, M.D.

2nd Department of Medicine,
University Medical School,

4012 Debrecen, Nagyerdő krt. 98., Hungary

bleeding time, primary haemostasis,
diagnostic algorithm

A vérzés-idő a primer haemostasis „szűrő” tesztje, a leggyakrabban alkalmazott thrombocyta-funkciós vizsgálat. A nagy számú vizsgálat ellenére a megnyúlt vérzés-idő pontos patofiziológiai háttere ma sem ismert. Szerző kiemeli a cellularis (thrombocyta) Willebrand fehérje jelentőségét a primer haemostasisban. A vérzés-idő vizsgálatára érzékeny módszert (Ivy) és standardizált, egyszerhasználatos eszközt (Simplate) ajánl. Veleszületett és szerzett thrombocytopathiákban, továbbá Willebrand-betegségben a vérzés-idő vizsgálata elengedhetetlen. Diagnosztikus algoritmust ismertet.

Levelezési cím:

dr. Boda Zoltán

Debreceni Orvostudományi Egyetem

II. Belgyógyászati Klinika

4012 Debrecen, Nagyerdő krt. 98.

vérzés-idő, primer haemostasis
diagnosztikus algoritmus

Vérzés-időnek nevezzük azt az intervallumot, amely a bőr meghatározott mélységű és hosszúságú artficiális sérülésétől a vérzés megállásáig tart. A technikailag jól kivitelezett vérzés-idő teszt szűkebb értelemben a thrombocyta-funkciók, tágabb értelemben a primer haemostasis in vivo vizsgálatának legelterjedtebb laboratóriumi módszere.

A vérzés-idő története

A vérzés-idő vizsgálatának első leírója a francia Milian volt, aki 1901-ben ismertette módszerét (1), (1. táblázat), munkája azonban soha nem kapott szélesebb publicitást, elismerést. Az irodalom általában az amerikai Duke-t említi a vérzés-idő első leírójaként (2). Duke módszere – melyet a hazai irodalomban helytelenül ujjszúrásként emlegetnek – valójában a fülcimpa megsértését jelentette, és a vizsgálat standardizálását (a vércsepp nagy-

ságának vizsgálatát) is magában foglalta. Az a tény, hogy Duke nemcsak az időt mérte, hanem a vércsepp minőségét is vizsgálta, teljesen feledésbe merült, pedig haszna ma sem lenne elhanyagolható! Duke módszerét sikerrel alkalmazta 1924-ben von Willebrand is, a későbbiekben róla elnevezett új vérzékenység eseteinek első észlelése során.

Duke eredeti módszerét Ratnoff módosította, az általa „egyszerűbb”-nek gondolt ujjbegyszúrássra (3). Ez elterjedt, s ma is széles körben használják, mint a „Duke-féle” vérzés-időt. Sajnos Ratnoff módszere érzéketlen, így a vizsgálatnak klinikai haszna és ebből következően értelme sincs.

Lényeges fejlődést jelentett Ivy módszere: a vizsgálatot 40 Hgmm nyomást alkalmazva az alkaron ejtett sebész útján végezte (4). Ma is Ivy módszerének különböző módosításait használják a vérzés-idő vizsgálatokor. Lényegesnek gondolható Mielke módosítása (5), ő a metszés hosszának és mélységé-

nek standardizálását oldotta meg egyszerűhasználatos eszközzel (Simplate I és II).

Nem terjedt el a klinikumban *Borchgrevink* módosítása, a „secondary” vérzés-idő: a vérzés-idő vizsgálatát követően 24 órával a sebről eltávolította a vart, s ezzel újabb vérzést provokált (6). Egészségesekben a második vérzés-idő rövidebb az elsőnél, vérzékenység esetén hosszabb.

Érdekes ajánlat volt *Quick „aspirin tolerancia teszt”*-je: a betegek két órával a vizsgálat előtt 650 mg aspirint kaptak. Enyhe von Willebrand betegség esetén a vérzés-idő sokkal markánsabban megnyúlt, mint kontroll esetekben (7). Módosítását *Quick* 1966-ban ismertette, ez a mai diagnosztikai lehetőségek birtokában (aggregometria) túlhaladottnak tekinthető.

Végül említést érdemel *Mannucci* ajánlata, aki DDAVP (desmopressin) alkalmazása előtt és után ajánlja a vérzés-idő vizsgálatát (8). Diagnosztikus haszna kétségtelen, s e mellett a DDAVP esetleges későbbi aktivitásáról is tájékozódhatunk. Von Willebrand betegségben a DDAVP-terhelés, s ezzel együtt a vérzés-idő kétszeri vizsgálata ma már hozzátartozik a korszerű diagnosztikához.

Egy angliai felmérés szerint (358 laboratórium adatait dolgozták fel) a laboratóriumok 82,6%-a Ivy módszerét, 13,6%-a Duke módszerét, 3,8%-a mindkettőt használta (9).

A megnyúlt vérzés-idő patofiziológiai alapja

Érfalsérüléskor a másodperc tört része alatt aktiválódnak a thrombocyta. A discoid alakú vérlemezkék sphaericussá válnak és állabak képződése figyelhető meg. Két fontos reakció-sorozat zajlik egymással párhuzamosan, a *release reakció* és a „flip-flop” *reakció*. A release reakció a vérlemezke alfa-granuláriumainak és a plazma membránnak a fúziója, a „flip-flop” reakció lényege thrombocyta-membrán átrendeződés.

Érfalsérüléskor a thrombocyta-aktiváció első lépése a *thrombocyta-adhaesio*. Lényege a thrombocyta-érendothel (subendothelium) kölcsönhatás, következménye az előzőekben már említett alakváltozás és release. Ezt követi a *thrombocyta-aggregatio*, amely thrombocyta-thrombocyta kapcsolat. A thrombocyta-adhaesio, a release reakció és a thrombocyta-aggregatio eredményeként „*thrombocyta dugó*” keletkezik (primer haemostasis), amely zárja a sebet. Ezt a folyamatot méri a *vérzés-idő*.

Röviden ismertetjük a vázolt folyamatokhoz szükséges legfontosabb fehérje-molekulákat, illetve azok hiányállapotait. A thrombocyta-membrán ré-

1. táblázat

A vérzés-idő vizsgálatának rövid története

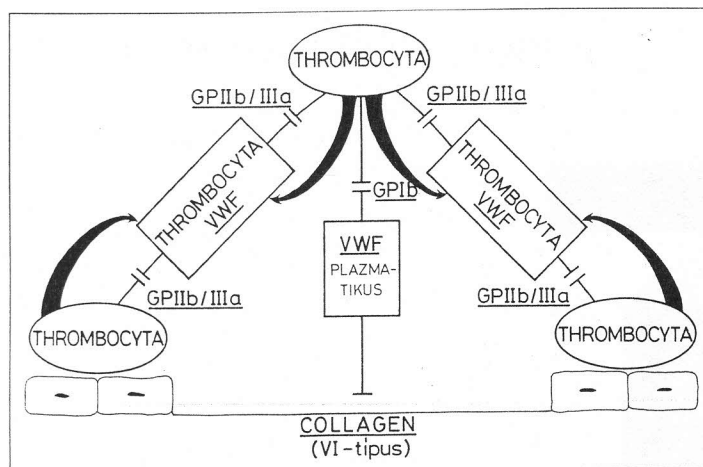
Milian (1901)
– első leíró
Duke (1910)
– fülcimpa szűrés (+ vércsepp nagyság vizsgálata) <i>von Willebrand</i> is ezt a módszert használta
Módosítás: <i>Ratnoff</i> (1960) – ujjbegyszűrés, ÉRZÉKETLEN!
Ivy (1935)
– 40 Hgm-es nyomás, metszés az alkaron
Mielke (1969)
– a metszés hosszának és mélységének standardizálása (Simplate I és II)
Módosítások:
Borchgrevink (1958) – „secondary” vérzés-idő
Quick (1966) – aspirin tolerancia teszt
Mannucci (1977) – DDAVP (előtt-után)

széről két glycoprotein jelenléte fontos: a *GPIb* (hiánya: *Bernard-Soulier thrombocytopathia*) és a *GPIIb/IIIa* (hiánya: *Glanzmann thrombasthenia*). Az adhaesiv proteinek közül a *Willebrand fehérje* szerepe a legfontosabb (hiánya vagy minőségi zavara a *von Willebrand betegség*). Végül az érfal, subendothelialis képletek szerepe ma sem pontosan tisztázott (zavarai: *vasculopathiák*). A közelmúltban *Rand* a VI. típusú collagen jelentőségét hangsúlyozta (10), mások tagadják a collagen szerepét a vázolt folyamatban (11).

A thrombocyta-adhaesio „klasszikus” értelmezése szerint a *Willebrand fehérje* (vWF) és a thrombocyta-membrán Ib típusú glycoproteinje között alakul ki kötés. Ma már az is ismert, hogy a keringés artériás oldalán (az arteriolákban és a capillarisekben) a vWF és a thrombocyta-membrán egy másik fontos fehérjéje, a *GPIIb/IIIa* között is kötés jön létre. Nagy áramlási sebesség esetén thrombocyta-aktiváció következik be (*GPIIb/IIIa* kerül a vérlemezke felületére, s ezzel hozzáférhetővé válik, ugyanakkor a thrombocytaokban tárolt cellularis vWF release is bekövetkezik). A thrombocyta vWF és a *GPIIb/IIIa* között létrejövő kötés – még nem minden részletében tisztázott módon – lényeges szerepet játszhat a sérült érendothel reparációjában (a primer haemostasisban) éppúgy, mint az atherosclerosis korai fázisában (1. ábra).

Elméletileg is érdekes, s ezen túlmenően gyakorlati (terápiás) következménye is van annak a felismerésnek, hogy a *cellularis (thrombocyta) Willebrand fehérje* lényegesen befolyásolja a vérzés-időt (12, 13). Súlyos *Willebrand-betegek* extrém hosszú vérzés-idejét plazma-készítményekkel (köztük a legkorszerűbb koncentrátumokkal) nem lehetett korrigálni. Plazma-készítmény és thrombocyta koncentrátum

dr. Boda Zoltán
Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belklinika
Érkezett: 1992. február 10
Elfogadva: 1992. március



1. ábra

A cellularis (thrombocyta) Willebrand fehérje lehetséges szerepe a primer haemostasisban

együttes alkalmazása azonban megállította a vérzést (14, 15), ami felveti annak a lehetőségét, hogy a már korábban is keresett „vérzés-idő faktor” (16), nem más, mint a plazmatikus és a cellularis Willebrand fehérje (15).

A vérzés-idő vizsgálata veleszületett vérzékenységben

Eleinte a vérzés-időt a thrombocyta-funkciók zavarainak vizsgálatára használták. Ez ma sincs másként. A 2. táblázatban kazuisztika-csokrot gyűjtöttünk össze, nyolc, az elmúlt másfél évtizedben publikált ritka vérzékenység formájában (17–24). A betegek

2. táblázat

A vérzés-idő vizsgálat eredménye néhány ritka vérzékenységben

Vérzékenység típusa	Vérzés-idő (min)	Thrombocyta szám (G/l)
Heparin okozta thrombocytopenia (17)	20,0	30,0
Autoerythrocyta sensitisatio (18)	13,0	210,0
Athrombia essentialis (II. típusú Glanzman thrombasthenia) (19)	20,0	150,0
Veleszületett cyclooxygenáz hiány (20)	16,0	180,0
Willebrand betegség IIB-típus (21)	16,3	160,0
III. típus (22)	20,0	180,0
Gátlótestes haemophilia (23)	10,0	250,0
XIII faktor hiány (24)	6,0	300,0

thrombocyta-száma (az egyetlen heparin okozta thrombocytopenia kivételével) normális volt. A két legsúlyosabb vérző a II. típusú Glanzmann thrombasthenia és a III. típusú Willebrand beteg volt. Mindkettőjük vérzés-ideje 20 perc feletti (klinikai gyakorlatunkban 20 perc után nem folytatjuk a vérzés-idő mérését).

A thrombocyta működések zavarainak súlyosságát a vérzés-idő precíz vizsgálatával (egyszerhasználatos eszköz, Simplate II használatával) megbízhatóan jellemezhetjük.

A Willebrand betegség a leggyakoribb veleszületett vérzékenység. 109 Willebrandos család 150 vérzékeny tagját vizsgáltuk az elmúlt másfél évtizedben. A vérzés-idő vizsgálat eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Willebrand betegség gyanúja esetén különösen fontos a vérzés-idő gondos vizsgálata. A 3. táblázatban feltüntetett adatokból is látható azonban, hogy csak a betegek 60%-ában bizonyult kórosnak a vizsgálat. Mint arra a bevezető fejezetben már hivatkoztunk, Willebrand betegség gyanúja esetén célszerű a DDAVP terheléses vizsgálatot is elvégezni (8, 25). A 4. táblázatban Willebrand betegek és cirrhosis hepatitisben szenvedők DDAVP terhelés előtti és utáni vérzés-idő vizsgálati eredményeit mutatjuk be. Willebrand betegségben DDAVP adását követően normalizálódott a vérzés-idő, cirrhosis hepatitisben a kedvező irányú változások sokkal szerényebbek.

A vérzés-idő, mint „screening” teszt

A thrombocyta szám, a prothrombin idő és a partialis thromboplastin idő mellett a vérzés-idő vizsgálata a haemostasis szűrő tesztjének számít. A haemostasis bármilyen terhelése (biopsia, műtét) esetén fontos a gondos anamnesis felvétele (családi anamnesis, fogászati, sebészeti beavatkozások, gyógyszerek), s ezt követően az említett vizsgálatok elvégzése. A betegek által ártalmatlannak gondolt gyógyszerek (Kalmopyrin, Colfarit) is súlyos vérzéseket okozhatnak. Műteti beavatkozások és biopsziák előtt a vérzés-idő vizsgálata fontos és ajánlott (26). Mások éppen általános sebészeti beavatkozások esetén, aspirin vagy más nemsteroid gyulladáscsökkentő használata során nem találtak összefüggést a vérzés-idő eredménye és a műtét, illetve a postoperatív vérzékenység között (27).

Magunk is vizsgáltuk egy hetes kis dózisú aspirin (ASA) hatását a thrombocyta funkciókra (28). 100 és 50 mg ASA-kezelés során a vérzés-idő megnyúlása látványos, 20 mg-os dózis eseteiben nem észleltünk változást (2. ábra).

A vérzés-ide „újraértékelését” ajánlja az egyik közelmúltban megjelent kitűnő összefoglaló (29). 512 nyitott szívűműtéten átesett betegből 483 beteg postoperatív vérzés-ideje meghaladta a 15 percet, de ezek közül csak két beteg volt klinikailag is súlyos vérző. 1000 vese-biopsián átesett beteg, továbbá 27 masszív transfúziót igénylő beteg vérzés-idejét vizsgálva azt találták, hogy a normális vérzés-ide megbízható laboratóriumi jelzője a vérzékenység hiányának, szemben a megnyúlt vérzés-idevel, amely nem feltétlenül járt együtt klinikailag is vérzékenységgel.

Technikai kifogás is felmerült a közelmúltban a népszerű vérzés-ide vizsgáló egyszerhasználatos eszközzel (Simplat) szemben: a kis készülékekben lévő rugók hossza nem egyforma, így jogos kétség merülhetett fel a standardizálással kapcsolatosan (30). A gyártó cég (Organon Teknika) is levonta a szükséges következtetéseket, a gyártást egyetlen centrumban, az USA-ban folytatja, s a válasz-közvélemény alapján ma már azt gondolhatjuk, hogy a Simplat megbízhatóan standardizált vérzés-ide vizsgáló eszköz (31).

A vérzés-ide vizsgálatának diagnosztikus algoritmusa

A vérzékenység pontos okát ma is laboratóriumi vizsgálatok tisztázzák. Az anamnesis, a vérzés típusa, a családtagok vizsgálata fontos, nem nélkülözhető, mégis a diagnosztika legizgalmasabb része a laboratóriumi vizsgálatok végzése. A vérzés-ide megnyúlásának számos oka lehet. A *diagnosztikus algoritmust* a 3. ábra mutatja.

A vérzés-ide megnyúlása a primer haemostasis zavarát jelzi. Oka lehet a thrombocyták mennyiségi vagy minőségi zavara (*thrombocytopenia* és *thrombocytopathia*). Utóbbi lehet veleszületett vagy szerzett. A thrombocytaszám megbízható, pontos számolása fáziskontraszt mikroszkóp segítségével lehetséges. A normális érték alsó határa $100 \times 10^9/\text{ml}$. Thrombocytopenia esetén a további feladat a lehetséges okok mind pontosabb tisztázása (csontvelő vizsgálat), ennek részletei meghaladják a jelenlegi közlemény lehetőségeit. A haemostasis laboratóri-

3. táblázat

A vérzés-ide vizsgálat eredménye Willebrand betegségben

Vérzés-ide (Simplat II)	> 20 min.	10-20 min.	6-10 min.	< 6 min.
n (%)	24 (16)	19 (13)	46 (31)	61 (40)

(n = 150)

4. táblázat

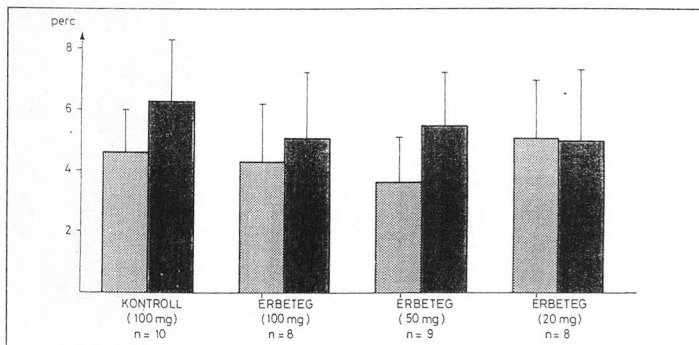
A vérzés-ide vizsgálat eredménye DDAVP adása előtt és egy órával utána

Diagnózis	Vérzés-ide (min)	Thrombocytaszám (G/l)
Willebrand betegség (n = 8) DDAVP	előtt	12,8 ± 6,5
	után	5,6 ± 2,0
Cirrhosis hepatis (n = 13) DDAVP	előtt	10,5 ± 5,1
	után	7,6 ± 5,4

(átlag ± SD)

2. ábra

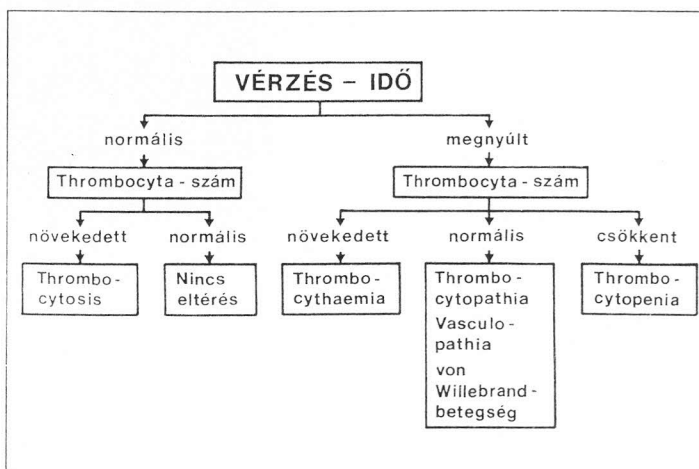
A vérzés-ide változása egy hetes kis dózisú ASA-kezelés hatására



umban nem ritka a *normális thrombocytaszámmal és megnyúlt vérzés-idevel* jellemezhető állapot. Oka leggyakrabban *thrombocytopathia* vagy *von Willebrand betegség*, csak ritkán *vasculopathia*. Nagyszámú gyógyszer (Kalmopirin, Colfarit, nem-ste-

3. ábra

A vérzés-ide vizsgálatának diagnosztikus algoritmusa



roid gyulladáscsökkentő) okozhat szerzett thrombocytopathiát, s ezzel súlyos vérzékenységet. Egy, a közelmúltban észlelt példa: orthopaediai műtétet követő súlyos transzfúziós igényű anaemiát eredményező vérzékenység hátterében napi 1,5 mg Kalmopyrin szedése állt (hiányos anamnesis!).

Részletesebb laboratóriumi vizsgálati lehetőségeket a thrombocytá-aggregometria biztosít. A ritka *veleszületett thrombocytopathiák* okai lehetnek a thrombocytá membrán glycoprotein defectusok: *Bernard-Soulier syndroma* (GPIb hiány), *Glanzmann thrombasthenia* (GPIIb/IIIa hiány), *collagen receptor hiány* (GPVI deficit), „platelet-type” *Willebrand betegség* (a thrombocyták fokozott mértékben képesek felületükhöz kötni a Willebrand-fehérjét, különösen a nagyobb multimereket, melyekből ennek következtében a keringésben hiány mutatkozik). Ez okozza a vérzékenységet. A thrombocyták subcellularis organellumai közül hiányozhatnak a „dense” testecskék, az alfa-granulomok, esetleg mindkettő („storage pool” betegség). Fontosak még a thrombocyták prostaglandin anyagcseréjének veleszületett zavarai („aspirin-like” betegség). A thrombocytá-adhæsió (endothel-thrombocytá kölcsönhatás) veleszületett zavara a *von Willebrand betegség*. A Willebrand fehérje hiányában károsodnak a thrombocytá-funkciók, ennek következménye a megnyúlt vérzés-idő.

Uraemiához, cirrhosis hepatishez, myeloproliferatív betegségekhez (essentialis thrombocythaemia, polycythaemia) társuló vérzékenység eseteiben fontos tényező a *thrombocyták szerzett működés-zavara*. Gyógyszerek hasonló hatásairól már említett tettünk (klasszikus példa az Aspirin = acetyl-salicylsav).

Az érfal rendellenességei (*vasculopathiák*) klinikailag általában enyhe vérzékenységben nyilvánulnak meg. Szerzett (Henoch-Schönlein purpura, Gardner-Diamond syndroma) és veleszületett formái (Osler-Rendu-Weber kór, Marfan syndroma, Ehlers-Danlis syndroma) ismertek. A betegek egy részében megnyúlt a vérzés-idő, anélkül, hogy a haemostasis egyéb zavara (thrombocytá-aggregációs eltérés) kimutatható lenne (lásd még a 2. táblázat második esetét). A vasculopathiás betegek másik, nagyobb csoportjában normális a vérzés-idő, a primer haemostasis zavarát petechiák jelzik.

Mások a *rövidült vérzés-időnek* tulajdonítanak fontos szerepet például a myocardialis infarctus akut szakában (32). 100 szívinfarctusos beteg vizsgálata alapján a coronaria thrombosis korai diagnosztikájában értékes tesztnek tartják a rövidült vérzés-időt (210 s-nál rövidebb). A vérzés-idő vizsgálata kiegészítve a „filter bleeding time” teszttel (33) a fokozott thrombocytá működések vizsgálatakor is érdekes, új eredményeket hozhat.

IRODALOM

1. Milian M G. Technique pour l'étude clinique de la coagulation du sang. *Soc Med Hosp Paris* 1901; 18:777-779.
2. Duke W W. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion. *JAMA* 1910; 55:1185-1192.
3. Ratnoff O D. Bleeding Syndromes: A Clinical Manual. Springfield: Ill. Thomas, 1960:25-40.
4. Ivy A C, Shapiro P F, Melnick P. The bleeding tendency in jaundice. *Surg Gynecol Obst* 1935; 60:781-784.
5. Mielke C H, Kaneshiro M M, Maher J A, Weiner J M, Rappaport S I. The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969; 34:204-215.
6. Borchgrevink C F. Secondary bleeding time. In: *Proceedings of the Seventh International Congress of the International Society of Hematology*. Vol. 2, Pt. 2, New York, 1958:1136-1141.
7. Quick A J. Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am J Med Sci* 1966; 252:265-267.
8. Mannucci P M, Ruggeri Z M, Pareti F I, Capitanio A. DDAVP: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; 1:689-693.
9. Poller L, Thomson J M, Tomenson J A. The bleeding time: current practice in the UK. *Clin Lab Haemat* 1984; 6:369-373.
10. Rand J H, Patel N D, Schwartz E, Zhou S L, Potter B J. 150-kD von Willebrand factor binding protein extracted from human vascular subendothelium in type VI collagen. *J Clin Invest* 1991; 88:253-259.
11. Groot P G, Ottenhof-Rovers M, Mourik J A, Sixma J J. Evidence that the primary binding site of von Willebrand factor that mediates platelet adhesion on subendothelium is not collagen. *J Clin Invest* 1988; 82:65-73.
12. Sixma J J, Sakariassen K S, Beeser-Visser N H. Adhesion of platelets to human artery subendothelium: effect of factor VIII-von Willebrand factor of various multimeric composition. *Blood* 1984; 63:128-139.
13. Mannucci P M, Mola M, Rebulla P. Correction of the bleeding time in treated patients with severe von Willebrand disease is not solely dependent on the normal multimeric structure of plasma von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1987; 25:55-65.
14. Castillo R, Montegudo J, Escular G. Hemostatic effect normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood* 1991; 77:1901-1905.
15. Boda Z, Pfliegler Gy, Hársfalvi J, Rák K. Treatment of the severe bleeding episode in type III von Willebrand's disease by simultaneous administration of cryoprecipitate and platelet concentrate. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1991; 2:775-777.
16. Nilsson I M, Blomback M, von Francken I. On an inherited autosomal hemorrhagic diathesis with antihemophilic globulin (AHG) deficiency and prolonged bleeding time. *Acta Med Scand* 1957; 159:35-57.
17. Udvardy M, Boda Z, Rák K. A heparin okozta thrombocytopeniáról. *Orv Hetil* 1978; 119:1607-1610.
18. Boda Z, Sipka S, Hajdú L, Dauda Gy, Rák K. „Autoerythrocyta sensitisation” (Gardner-Diamond syndrome). *Orv Hetil* 1976; 117:2839-2842.
19. Boda Z, Rák K. Athrombia essentialis: az elsődleges thrombocytá-aggregatio örökletes zavara. *Orv Hetil* 1983; 124:435-437.
20. Boda Z, Tamás E, Neuwirth Gy, Altörjay I, Rák K. Veleszületett cyclo-oxygenase hiány okozta thrombocytopathia. *Orv Hetil* 1981; 122:1121-1124.
21. Boda Z, Hársfalvi J, Rák K. IIB-típusú Willebrand-betegség (A fokozott ristomycin aggregatio esete). *Orv Hetil* 1985; 126:1957-1960.
22. Boda Z, Pfliegler Gy, Hársfalvi J, Rák K. Súlyos vérzés sikeres kezelése thrombocytasuspensio és cryoprecipitatum együttes alkalmazásával III: típusú Willebrand-betegségben. *Orv Hetil* 1991; 132:2499-2502.
23. Pfliegler Gy, Boda Z, Hársfalvi J, Flóra-Nagy M, Sári B, Pecze K, Rák K. VIII-as faktor (VIII:C) ellenes gátlótest okozta szerzett haemophilia sikeres kezelése cyclosporinnal. *Orv Hetil* 1991; 132:1485-1488.
24. Boda Z, Muszbek L, Hársfalvi J, Tóth A, Pfliegler Gy, Tornai I, Rák K. FXIII (fibrin stabilizáló faktor, Laki-Löránd-faktor)-hiány esete. *Orv Hetil* 1988; 129:2199-2201.
25. Boda Z, Hársfalvi J, Tornai I, Rák K. Egyszeri vénás desmopressin (DDAVP)-adás hatása a primer haemostasisra Willebrand-betegségben és cirrhosis hepatisban. *Orv Hetil* 1989; 130:2827-2830.
26. Triplett D A. The bleeding time. Neither pariah nor panacea. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1207-1208.
27. Burns E R, Lawrence C. Bleeding Time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1219-1224.
28. Boda Z, Pfliegler Gy, Udvardy M, Rák K. Kis dózisú Aspirin hatása a vérlemezkék működésére coronaria-sclerosisos betegekben. *Magy Belorv Arch* 1991; 44:19-24.
29. Rodgers R P C, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis*. 1990; 16:1-20.
30. Macherel P, Sulzer I, Furlan M, Lammle B. Warning: Simplate II - lack of standardization in standardized bleeding time devices. *Thromb Haemostas* 1990; 64:605.
31. Houdijk W P M. Warning: Simplate II. lack of standardization in standardized bleeding time devices - Reply: lot-to-lot variation in ejection force has been rectified. *Thromb Haemostas* 1991; 66:625.
32. Bath P M W, Kristensen S D, Martin J F, Miln P C. Bleeding time and diagnosis of acute myocardial infarction. *Haemostas* 1991; 21:181-182.
33. O'Brien J R, Salmon G P. Shear stress activation of platelet glycoprotein IIb/IIIa plus von Willebrand factor causes aggregation: filter blockage and the long bleeding time in von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 70:1354-1361.