

## 개심술 후 Desmopressin Acetate가 출혈에 미치는 영향

유 재 현\* · 이 영\*

### —Abstract—

### Effect of Treatment with Desmopressin Acetate to Reduce Blood Loss after Cardiac Surgery

Jae Hyeon Yu, M.D. \*, Young Lee, M.D.\*

Bleeding after cardiopulmonary bypass remains a cause for concern, requiring reexploration of the chest in approximately 3 percent of patients who have had operations on the heart. We examined the possibility that this problem might be alleviated by desmopressin acetate (DDAVP), synthetic vasopressin analogue that lacks vasoconstrictor activity.

In a prospective, randomized trial, we studied the effect of intraoperative desmopressin acetate in 20 patients (the treated group 10 patients and the control group 10 patients) undergoing various cardiac operations requiring cardiopulmonary bypass.

The result showed that the early postoperative (during first 24hrs) and mean postoperative blood loss (first 3 days) of the treated group were significantly reduced than the control group ( $447 \pm 199$ ml in the treated group versus  $746 \pm 199$ ml in the treated group versus  $746 \pm 295$  ml in the control group,  $p=0.014$ ; mean  $\pm$  standard deviation and  $675 \pm 276$  ml in the treated group versus  $1006 \pm 303$  ml in control group,  $p=0.019$ ). The mean red-cell transfusion in first 3days were reduced in the treated group than the control group ( $3.3 \pm 1.7$  units vs.  $4.9 \pm 1.7$ units,  $P=0.051$ ). There were no untoward side effects of desmopressin acetate.

We conclude that the administration of desmopressin acetate can be recommended to reduce blood loss and blood conservation in patients undergoing cardiac operations.

### I. 서 론

인공 산화기를 이용한 체외순환, 즉 심폐우회술에 의한 개심술이 현재 보편적으로 이용되고, 임상적으로 성공적으로 이루어지고 있다. 그러나 이에도 불구하고 심폐우회술 후 출혈은 출혈성 합병증으로 인해 개심술 시행 환자의 약 3%에서 재개흉을 요하는<sup>1)</sup>, 심장외과

의에게는 지속적인 관심의 대상이다. 체외순환에 의한 개심술후 출혈의 주 원인들은 부적당한 외과적 지혈, 혈액응고 기능 결손의 복합된 결과<sup>2)</sup>, 즉 혈회석에 의한 혈소판 감소<sup>3,4)</sup>, 혈소판 기능의 결손<sup>5)</sup>(혈소판 섬유소원 수용기 수의 감소<sup>6)</sup>, 알파-아드레너직 아고ニ스트 수용기(alpha-adrenergic agonist receptor)의 감소<sup>7)</sup>와 혈소판 저해인자의 생성<sup>8)</sup>), 경미한 섬유소 용해<sup>9)</sup>, 해파린의 미중화<sup>10)</sup>, 과다 프로타민<sup>11)</sup>과 그의 요소등으로 알려져 있다.

Desmopressin acetate(DDAVP)는 혈관 수축성이 적은 합성 vasopressin analogue로서, 주로 경증 혈우

\* 충남대학교 의과대학 홍부외과학교실

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
College of Medicine, Chungnam National University  
1990년 3월 29일 접수

병, von Willebrand's disease(vWD) 환자의 치료에 성공적으로 사용되고 있다<sup>12,13)</sup>. 최근에는 요독증<sup>14)</sup>, 비정상적 혈소판기능과 출혈의 원인이 되는 외과적 상황<sup>15)</sup>, 개심술후 출혈 감소에도 사용되고 있다<sup>16)</sup>.

저자는 체외순환에 의한 개심술 후 출혈 감소와 저장혈 사용 감소를 위해 본원에서 시행한 개심술 환자중 무작위 추출에 의해 술중 desmopressin acetate (DDAVP)를 투여하여 그 효과를 비교 연구하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

충남대학교병원 흉부외과에서 1989년 1월부터 1989년 8월까지 체외순환에 의해 개심술 시행한 18세 이상의 환자 20명을 대상으로 하였다. 무작위 추출에 의하여 치료군과 대조군의 두 군으로 나누어, 10명의 환자에서는 Desmopressin acetate을 투여하였고(치료군), 나머지 10명의 환자에서는 DDAVP를 투여하지 않았다(대조군).

### 2. 방법

#### 1) Desmopressin acetate의 투여

Desmopressin acetate(DDAVP)는 20명의 환자중 10예에서 체외순환 종료후, 프로타민을 투여한 직후 체중 kg당 0.3microgram을 0.9% 생리식염수 30ml에 회석하여 약 20분에 걸쳐 중심 정맥내로 투여하였다.

#### 2) 술전 검사

수술 1일전에 출혈시간과 혈소판 수를 측정하였다.

#### 3) 수술

수술은 fentanyl(30microgram / kg), vercuronium (0.2–0.3mg / kg), 그리고 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>를 이용한 전신 마취 하에서 시행하였으며, 정중선 흉골 절개하 심장을 노출시킨뒤 인공 심폐기를 이용하여 체외순환을 시행하였으며, 전례에서 기포형 산화기를 사용하였다.

#### 4) 수술중 검사

인공심폐기 관류 시간과 대동맥 차단 시간을 전례에서 측정하였고, 혈소판 수 측정을 위해 마취 유도 직후, 체외순환후 15분, 프로타민 투여후, 그리고 DDAVP 투여 후 90분(대조군: 프로타민 투여 후

90분)에 동맥내 카테터를 통하여 채혈하였다. 그리고 술중 출혈양 측정을 위해 수술중 사용된 거즈의 무게와 흡인된 혈액양을 기록하였다.

#### 5) 술후 검사

술후 1일째 출혈시간과 흉관이 제거될 때까지 흉관을 통한 출혈양을 측정하였고, 수술후 첫 24시간 동안의 뇨량과 수축성 동맥압을 매시간마다 기록하였다.

#### 6) 통계적 분석기법

모든 통계수치는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계학적 유의도의 Student의 t-검정법을 이용하여 조사하였으며, P<0.05을 유의성의 한계로 하였다.

## III. 결과

### 1. 환자의 특징

#### 1) 연령 및 성별분포

두 환자군의 평균 연령은 치료군에서 42.4±1.89세 (25–69세), 대조군에서 36.66±12.24세(18–51세), 성별 분포는 치료군에서 여자 8예, 남자 2예, 대조군에서 여자 9 예 그리고 남자 1예의 분포를 보였다(표 1).

Table 1. Age and sex distribution of two groups

	Treated group (n=10)	Control group (n=10)
Age(yr)		
mean±S.D*	42.4±11.89	36.6±12.24
Sex		
M : F	2 : 8	1 : 9

\*SD : standard deviation

#### 2) 수술시간, 인공심폐기 관류 시간 및 대동맥 차단 시간

수술시간은 치료군은 253±51분(180–350분), 대조군은 232±46분(180–310), 인공심폐기 관류 시간은 94±45분(41–201)과 70±27분(28–116분) 그리고 대동맥 차단시간은 63±41분(20–167분)과 41±20분(9–79분)으로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(표 2).

#### 3) 진단명 및 수술방법

병명별 분포를 보면 승모판막 질환이 12예로 가장 많았고(치료군 6예, 대조군 6예), 그 외에 대동맥 판막 질환, 심방 중격결손증 등이 있었고 수술 방법은 1예에서 승모판 치환술이 시행되었고(치료군 5예, 대조군 6예), 그외에 대동맥 판막 치환술, 승모판 교련 절개술 그리고 심방 중격결손의 봉합 등이 행해졌다(표 3).

**Table 2.** Op. duration, CPB time, ACC of two groups

	Treated group (n=10) mean±SD*	Control group (n=10) mean±SD*
Op. <sup>**</sup> duration(min)	253 ± 51	232 ± 46
CPB <sup>***</sup> time(min)	94 ± 45	70 ± 28
ACC <sup>****</sup> time(min)	63 ± 41	41 ± 20

\* standard deviation      \*\*\* cardiopulmonary bypass  
\*\* operative duration      \*\*\*\* aortic cross clamp

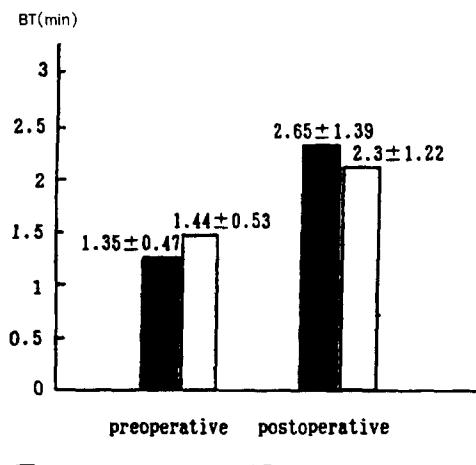
**Table 3.** Diagnosis and Operative Procedure of the two Groups

	Treated Group (n=10)	Control Group (n=10)
<b>Diagnosis</b>		
Mitral stenosis	4	4
Mitral stenosis & regurgitation	2	1
Mitral regurgitation	0	2
Mitral stenosis & aortic stenosis	1	0
Aortic stenosis & regurgitation	1	0
Atrial septal defect	1	2
Myxoma	1	0
Pulmonic valve stenosis	0	1
<b>Operative procedure</b>		
Valve replacement		
aortic	1	0
mitral	5	6
aortic & mitral	1	0
Open mitral commissurotomy	1	1
Closure of ASD	1	2
Exision of myxoma	1	0
Pulmonic valvotomy	0	1

## 2. 연구의 결과

### 1) 출혈 시간

술전 출혈시간은 치료군에서  $1.35 \pm 0.47$ 분, 대조군에서  $1.44 \pm 0.53$ 분으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 술후 출혈시간은  $2.65 \pm 1.39$ 분과  $2.3 \pm 1.22$ 분으로 술전 출혈 시간에 비해 연장되었으나 두 군 간의 유의한 차는 없었다(그림 1).



■ : the treated group □ : the control group

**Fig. 1.** Bleeding time of two groups

### 2) 술후 출혈양

첫 24시간 동안의 출혈양은 치료군에서  $447 \pm 199$ ml로 대조군( $746 \pm 295$ ml)보다 통계학적으로 유의한 출혈양의 감소를 보였다( $P=0.014$ ). 술후 3일동안의 평균 출혈양도 치료군에서 통계학적으로 유의한 감소를 보였다( $675 \pm 276$ ml와  $1006 \pm 303$ ml,  $P=0.019$ ). 술후 첫 12시간동안( $287 \pm 193$ ml와  $439 \pm 303$ ml,  $P=0.19$ ), 술후 12시간부터 24시간까지( $160 \pm 72$ ml와  $58 \pm 68$ ml,  $P=0.005$ )의 출혈양도 치료군에서 현저한 감소를 보였다. 술중 출혈양은 두 군 사이에 유의한 차가 없었다( $992 \pm 476$ ml와  $882 \pm 402$ ml) (표 4), (그림 2).

술후 첫 24시간의 출혈양이 2예에서 1000ml이상이었으나 모두 대조군의 환자였고, 술후 첫 3일동안 1000ml이상의 출혈은 7예에서 나타났고 이 중 2예만이 치료군에 속하였다.

### 3) 수혈 양

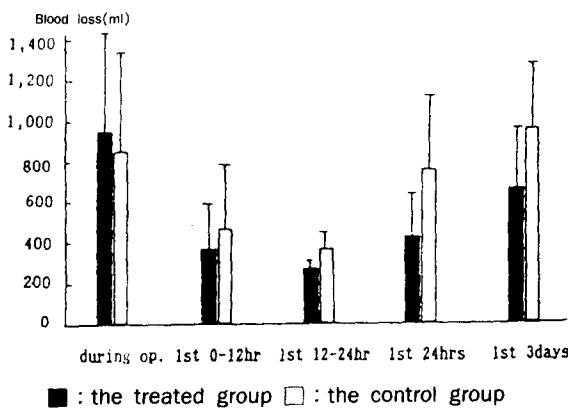
수술중과 술후 3일동안 사용된 평균 적혈구 농축액

**Table 4.** Blood loss of two groups

	Treated group (n=10)	Control group (n=10)	P Value*
Blood loss(ml)			
Total**	1734±619(n=8)	1842±286	NS
During operation	992±476(n=8)	882±402	NS
First 0-12hr	287±193	439±303	NS
First 12-24hr	160±72	258±85	0.005
First 24hrs	447±199	746±295	0.014
First 3days	675±276	1006±303	0.019

\*NS : not significant

\*\*Total : during operation &amp; first 3days

**Fig. 2.** Blood loss of two groups

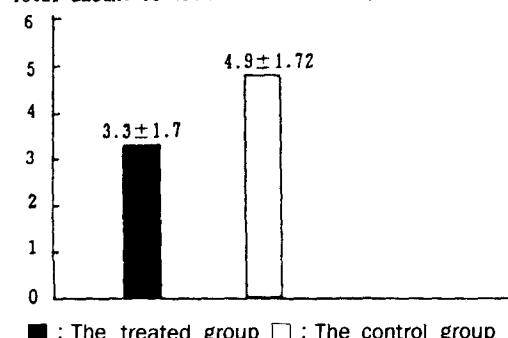
의 양은  $3.31 \pm 1.7$ units( $1\sim 6$ units)와  $4.9 \pm 1.17$ units( $3\sim 8$ units)로 치료군에서 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았으나 적었다( $P=0.051$ ) (그림 3).

혈소판 수는 수술직전에 치료군에서  $188 \pm 70 \times 1,000 / \text{ml}$ , 대조군에서  $219 \pm 81 \times 1,000 / \text{ml}$ 로 두 군에서 유의한 차가 없었다. 프로타민 투여 후 두 군에서 혈소판수의 감소를 보였고, DDAVP 투여 후 90분(대조군은 프로타민 투여후 90분)에는 치료군에서 프로타민 투여시에 비해 71.8%의 혈소판 수의 증가를 보였고, 대조군은 39.6%의 증가를 보였으나 통계학적 유의는 없었다( $P=0.07$ ) (표 5).

#### 4) 소변양과 혈압

술후 첫 24시간동안의 소변양은 치료군에서  $2760 \pm 499$ ml, 대조군에서  $2568 \pm 684$ ml이었고, 수축성 동맥 압은  $109.7 \pm 8.69$ mmHg과  $108.72 \pm 11.22$ mmHg로 desmopressin acetate에 의한 소변양과 혈압의 차는

Total amount of transfusion of PRC (units)

**Fig. 3.** PRC transfusion in first 3days of two groups**Table 5.** Platelets count of two groups of patients

	Treated group (n=10)	Control group (n=10)
Platelet count ( $\times 1,000 / \text{ml}$ )		
Before operation	$231 \pm 69$	$226 \pm 78$
After induction	$188 \pm 70$	$219 \pm 81$
Bypass 15min.	$89 \pm 19$	$123 \pm 42$
After protamine	$76 \pm 32$	$141 \pm 41$
After drug 90min.	$123 \pm 39$	$195 \pm 65$

없었다.

## IV. 고 안

Desmopressin acetate/DDAVP의 투여 결과 체외순환 후 개심술 시행 환자에서 현저한 술후 출혈양의 감소를 보였고, 이로 인해 저장혈의 사용을 줄이는 결과를 보였다.

체외순환에 의한 개심술 후 출혈의 원인들로서는 부적당한 외과적 지혈<sup>11</sup>, 지혈 기전의 결손<sup>2</sup>, 경미한 섭유소 용제<sup>7</sup>, 해피린의 미증화<sup>10</sup> 그리고 과다 프로타민<sup>11</sup> 등을 들 수 있다. 그러나 적당한 외과적 지혈, 정상 활성화 응고시간의 유지등에도 불구하고 술후 과다 출혈을 흔히 접할 수 있고<sup>17</sup>, 재개흉을 요하는 경우도 적지 않게 볼 수 있다. 이러한 개심술 후 출혈의 원인으로서는 인공심폐기 판류에 의한 혈소판 수의 감소와 혈소판 기능장애를 들 수 있다<sup>18</sup>. 따라서 체외순환후 출혈 감소를 위한 방법으로서, 정상 혈액량 회석(normovolemic dilution)<sup>19</sup>, 술중 자가수혈<sup>20</sup>, 종격

동 혈액의 재수혈<sup>21</sup>, 자가 혈액의 공혈<sup>22</sup>, trasynol<sup>23</sup>, dipyridamole<sup>24</sup>등이 사용되기도 한다.

Desmopressin acetate(DDAVP)는 항이뇨성 호르몬인 Arginine vasopressin의 합성 유도체로서 1-deamino (8-D-arginine) vadopressin이다. 이 DDAVP는 경증 혈우병, von Willebrand Disease<sup>12,13</sup>, 요독증 환자<sup>14</sup> 그리고 다른 혈소판의 기능결손 환자등에서 출혈시간을 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 이러한 DDAVP의 효과는 von Willebrand factor, 특히 higher-molecular-weight multimers<sup>25</sup>와 tissue plasma plasminogen activator의 혈장내 농도를 증가시킴으로서, vWF에 의해 혈소판유착과 혈소판응집의 증식에 의해 지혈효과가 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>26</sup>.

체외순환에 의한 개심술 환자, 특히 대량의 출혈을 보인 환자의 혈중내 vWF의 농도가 현저히 감소된<sup>16</sup> 것을 볼 수 있다. 따라서 DDAVP의 치료가 vWF 증가 효력을 보이는 점으로 볼때 개심술 환자에서 술중과 술후 초기 출혈양 감소에 관여하는 것으로 생각된다<sup>16</sup>.

Mammen<sup>29</sup>등에 의하면 체외순환에 의한 개심술 후 프로타민 투여 후 rsitocetin에 의해 혈소판 응집의 결손이 보고되는데, 이는 vWF가 지혈 결손에 중요한 역할을 함을 암시한다.

그 기전에 불문하고 DDAVP의 치료는 Salzman 등<sup>16</sup>과 Czer 등<sup>30</sup>의 연구에서 보는 바와 같이 수술중과 초기 술후 출혈양의 현저한 감소를 보이고 있다. 본 연구에 있어서도 술후 첫 24시간동안의 출혈양이 DDAVP 투여한 환자군에서 447±199ml로 대조군 (746±295ml)에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였으며, 술후 첫 3일동안의 평균 수혈양도 675±276ml로 대조군(1006±303ml)에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였다. 또한 술후 3일 동안의 평균 농축 적혈구 수혈양도 4.9±1.72units에서 3.3±1.7units로 감소를 보였다.

Salzman<sup>16</sup>등에 의하면 DDAVP 치료후(DDAVP 투여 90분후)에 대조군에 비해 유의한 차의 혈소판 수의 증가를 보였는데, 본 연구에서 프로타민 투여 후에 비해 치료군에서 71.8%의 증가를 보였고, 대조군에서 39.6%의 증가를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 혈회석에 의한 혈구치의 환자별 차이를 고정하지 않은 점, 본 연구의 표본 크기가 적다는 점 등으로 정확한 결과를 반영할 수

없다고 생각된다.

DDAVP의 항이뇨 작용과 Vasopressor 효과에 의한 혈압 상승과 소변량에는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었고, 그 외에 다른 부작용은 관찰되지 않았다.

개심술 후 DDAVP의 투여는 혈액의 손실과 출혈성 합병증으로 인한 문제점들을 해결하는데 도움이 되리라 생각하며, 또한 저장혈의 절약과 저장혈 사용으로 인한 부작용을 줄일 수 있다는 데에 큰 의의가 있다고 사료된다.

## V. 결 론

저자는 1989년 1월부터 충남대학교병원 흉부외과에서 시행한 체외순환에 의한 개심술 환자 20명을 대상으로 수술중 Desmopressin acetate를 투여하여 그 효과를 비교하였다.

- 총 20명 중 10명에서 Desmopressin acerate를 투여하였고, 10명에서는 약을 투여하지 않았다.
- 두 군간의 연령, 성별, 수술시간 등 의 차이는 없었고, 수술전 검사치(출혈시간과 혈소판 수)도 유의한 차가 없었다.
- Desmopressin acetate 치료군에서 술후 첫 24시간의 평균 출혈양은 447±199ml로 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차의 감소를 보였다(대조군: 746±295ml; P=0.014).
- 술후 첫 3일동안의 평균 출혈양도 치료군에서 현저한 감소를 보였다(675±276ml와 1006±303ml; P=0.019).
- 3일 동안의 평균 수혈양은 치료군에서 3.3±1.7units로서 대조군(4.9±1.72ml)과 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 대조군에 비해 감소를 보였다(P=0.051).
- Desmopressin acetate에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

## REFERENCE

- Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H : The hemostatic mechanism after open heart surgery. *J Thorac cardiovasc Surg*, 70: 76-85, 1975.
- Bick RL : Hemostasis defects associated with cardiac surgery. *Semin Thromb Hemostat*, 11:

245-80, 1985.

3. Edmunds LH Jr, Ellison N, et al : *Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 83: 805-12, 1982.
4. Kevy SV, Glickman RM, Bernhard WF, Gross RE : *The pathogenesis and control of the hemorrhagic defect in open heart surgery.* *Surg Gynecol Obstet*, 123: 313-8, 1966.
5. Salzman EW : *Blood platelets and extracorporeal circulation.* *Transfusion*, 3: 274-7, 1963.
6. Musial J, niewiarowski S, Hershock D, Morinelli TA, Edmunds LH Jr : *Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation.* *J Lab Clin Med*, 105: 514-22, 1985.
7. Wachtfogel YT, Musial J, Jekin B, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr, Colman RW : *Loss of platelet alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors during simulated extracorporeal circulation: prevention with prostaglandin E1.* *J Lab Clin Med*, 105: 601-7, 1985.
8. Addonizo VP Jr, Strauss JF III, Colman RW : *Effects of prostaglandin E1 on platelet loss during in vivo and extracorporeal circulation with bubble oxygenator.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 77: 119, 1979.
9. von Kaulla KN, Swan H : *Clotting deviations in man during cardiac bypass: fibrinolysis and circulating anticoagulants.* *J Thorac Surg*, 36: 519-26, 1958.
10. Ellison N, Beatty CP, Blade DR, Wurzel HA, Macvaugh H III : *Heparin rebound: studies in patients and volunteers.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 723-9, 1974.
11. Anderson MN, mendelow M, Alfano GA : *Experimental studies of heparin-protamine activity with special reference to protamine inhibition of clotting.* *Surgery*, 46: 1060-8, 1959.
12. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS : *Response of factor V<sub>III</sub>/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand's disease.* *Br J Hematol*, 47:283-93, 1981.
13. Mannucci PM, Ruggeri ZM : *1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease.* *Lancet*, 1: 869-72, 1977.
14. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al : *Deamino-8-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia.* *N Engl J Med*, 308: 8-12, 1983.
15. Kobrinsky NL, israels ED, et al : *Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders.* *Lancet*, 1: 1145-8, 1984.
16. Salzman EW, Weinstein MJ, et al : *Treatment with desmopresin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery.* *N Engl J Med*, 293:14: 1402-6, 1986.
17. Raphael M, Michael G, et al : *Effect of cardiac operation on platelet.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 92: 434-41, 1986.
18. Weinberg R, bachman F, et al : *the hemostatic mechanism after open heart surgery II.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 70: 298-308, 1975.
19. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al : *Determinants of blood utilization during myocardial revascularization.* *Ann Thorac Surg*, 40: 380-4, 1985.
20. Mayer ED, Welsch M, et al : *Reduction of post-operative donor blood requirement by use of the cell separator.* *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 19: 165-71, 1985.
21. Cosgrove DM, Arniot DM, et al : *An improved technique for autotransfusion of shed mediastinal blood.* *Ann thorac Surg*, 40: 519-20, 1985.
22. Love TR, Hendren WG, et al : *Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery.* *Ann Thorac Surg*, 43: 508-12, 1987.
23. Benjamin P, et al : *Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 97: 364-72, 1989.
24. Teoh KH, Christakia GT, et al : *Blood conservation with membrane oxygenator and dipyridamole.* *Ann Thorac Surg*, 44: 40-7, 1987.
25. Takahashi H : *Studies of the pathophysiology and treatment of von Willebrand's disease.* *Thromb Res*, 21: 357-65, 1981.
26. Mannucci PM, et el : *Mechanism of plasminogen activator and factor VII increase after vasoactive drugs.* *Br J Hematol*, 30: 81-93, 1975.

27. Gader AMA, da Costa J, Cash JD : A new vasopressin analogue and fibrinolysis. *Lancet*, 2: 1417-8, 1973.
28. Sakariassen KS, et al : DDAVP enhances platelet adherence and platelet aggregate growth on human artery subendothelium. *Nature*, 279:636-8, 1979.
29. Mammen EF, et al : Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost*, 11: 281-92, 1985
30. Czer LS, et al : Treatment of severe platelet dysfunction of hemorrhage after cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*, 9: 1139-47, 1987.