

Kardiyak Reoperasyonlarda Aprotinin Kullanımı*

USE OF APROTININ IN CARDIAC REOPERATIONS

Dr.Erol ŞENER, Dr.Ahmet KUZGUN, Dr.Birol YAMAK, Doç.Dr.Haldun KARAGÖZ,
Dr.Gökhan ÖZERDEM, Doç.Dr.Oğuz TAŞDEMİR, Dr.Kemal BAYAZIT

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

ÖZET

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde daha önceden median sternotomi ile açık kalp ameliyatı geçirmiş 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan randomize olarak seçilen 20 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Aprotinin grubundaki her hastaya ortalama $6.500.000 \pm 200.000$ KIU aprotinin gönderildi. Trombosit değerleri gruplar arasında istatistiki önem oluşturmayacak şekilde her iki grupta azaldı. Hb, Htc, PT, ACT ve plazminojen değerleri postoperatif 1., 6., 12., 24. saatlerde ve 7. günde bakıldı. İki grup arasında fark yoktu. a2 antiplazmin aktivitesi aprotinin grubunda önemli ölçüde artış gösterdi, kontrol grubunda değişiklik göstermedi ($p < 0.001$). Postoperatif drenaj miktarı aprotinin grubunda belirgin derecede daha düşüktü. Kontrol grubunda ortalama total drenaj miktarı 987 ± 786 ml olup, aprotinin grubunda ise ortalama total drenaj 503 ± 213 ml olmuştur.

Sonuç olarak; Aprotinin kullanımı kan kaybını %50 oranında, homolog kan kullanımını %60 oranında azaltarak reoperasyonlarda önemli bir morbidite faktörü olan kanamayı azaltma konusunda olumlu etkilerde bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Reoperasyon, Aprotinin, Kanama

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:287-291

Ekstrakorporoeal sirkülasyonu takiben görülen kanama açık kalp cerrahisinin başlangıcından beri bütün olgularda gözlenen ortak bir bulgudur. Kardiyopulmoner bypass (KPB) bütün sistemleri etkilediğinden bazen özel sebeplere bağlı kanamaları cerrahiyle ilişkili kana-

Geliş Tarihi: 54.1993

Kabul Tarihi: 25.12.1993

Yazışma Adresi: Dr.Erol ŞENER
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
06100 Sıhhiye/ANKARA

* Bu çalışma 7. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

TurkJ Cardiol 1993, 6

SUMMARY

This study was conducted in TYIH cardiovascular surgery department in 40 patients who underwent previous open heart surgery by median sternotomy. Patients were randomly divided into two groups, 20 patients received $6.500.000 \pm 200.000$ KIU aprotinin and the other did not. Thrombocytopenia was observed in both groups, but this was not statistically significant. The Hb, htc, pt, ACT and plazminogen values which were studied at the 1st, 6th, 12th, 24th hours and by the 7th day postoperatively showed no difference in each group, a-2 antiplazmin activity was significantly higher in aprotinin group while control group showed no difference ($p < 0.001$). Postoperative drainage was significantly lower in aprotinin group in contrary to control group by 503 ± 213 ml and 987 ± 786 ml respectively.

We concluded that, aprotinin has preventive effects on postoperative drainage which is an important morbidity factor in reoperation by reducing blood loss by 50% and the need to homolog transfusion by 60%.

Key Words: Reoperation, Aprotinin, Bleeding

Turk J Cardiol 1993, 6:287-291

malardan ayırmak güç olabilir. Kanın yabancı yüzeylerle teması trombosit ve lökositlerin aktivasyonu ile sonuçlanan kan hücrelerine "Shear stress", antikoagulanlar ve verilen homolog kanlar tarafından neden olunan hemostatik dengedeki kaçınılmaz değişikliklerin yanı sıra, fibrinolitik sistemin aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin harcanması cerrahi olmayan kanamalar için sorumlu tutulmaktadır (1).

Aşırı kan kaybının daha iyi kardiyopulmoner bypass metodoloji ve ekipmanlarıyla önemli ölçüde azaltılmasına, postoperatif kaybedilen kanın tekrar kullanılmasına rağmen kardiyak cerrahide postoperatif kanamayı azaltma çabaları halen devam etmektedir. Homo-

log kanın taşıdığı riskler yanında temin edilmesindeki güçlükler her zaman ve her ülkede vardır.

Median sternotomi yoluyla gerçekleştirilen primer açık kalp cerrahisinin kanama ve kan gereksinimi açısından oluşturduğu bilinen olumsuz etkilerin yanısıra reoperasyona giden olguların daha fazla riskte oldukları bilinmektedir. Daha önceki medyan sternotomide bağlı yapışıklıklar, aspirin veya antikoagülan kullanımı, ve "heparine bağımlı trombositopeni" gibi faktörler postoperatif kanamayı artıracak etkenlerdir. Bu nedenle primer operasyona göre reoperasyonlarda daha fazla homolog kan transfüzyonu gereksinimi vardır (2). Kardiyak cerrahisinde sayısının giderek artmakta olması, daha fazla hastanın reoperasyona maruz kalacağını göstermektedir.

Açık kalp cerrahisinden sonra kanamaların azaltılması amacıyla son zamanlarda sık olarak kullanılan aprotinin'in primer operasyonlarda etkisi olduğu belirtilmektedir (3-6). Reoperasyonlarda ise daha az çalışma olup, Roystan tarafından rapor edilen sonuçlara göre (7), tekrarlayan açık kalp cerrahisi girişimlerinde daha gerekli ve faydalı olacağı düşünülmelidir.

Bu prospektif klinik çalışmamızda açık kalp cerrahisi reoperasyonlarında aprotinin'in kan kaybını azaltmadaki etkinliğini ve etki mekanizmalarını araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Önceden median sternotomi ile açık kalp cerrahisi geçirmiş 40 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan randomize edilerek seçilen 20 hasta aprotinin uygulama protokolüne girerken, diğer 20 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi. Demografik veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Aprotinin (Trasyol), Bayer AG (Leverkusen, Almanya) tarafından üretilen mililitresinde 10.000 kallikrein inaktivatör ünitesi (KIU) içeren 500 ml'lik serum fizyolojik solüsyonlarında kullanıldı.

Aprotinin uygulama dozajı: Anestezi induksiyonundan hemen sonra 2.000.000 KIU (200 ml) 20-30 dakikada verildi. Kardiyopulmoner bypass pompa prime'ına 2.000.000 KIU eklendi. İlk dozdan sonra cilt kapanana dek saatte 500.000 KIU olmak üzere infüzyona devam edildi. Ailerji, akut pankreatit, fibrinolizise bağlı kanama hikayeleri ile önceden Aprotinin verilmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Anestezi ve operasyonun genel işlemleri aynı metodoloji kullanılarak yapıldı. Çalışmaya giren hastaların ameliyatları aynı cerrahi grup, perfüzyonist ve anestezi tarafından gerçekleştirildi.

KPB'ta hollow - fiber membran oksijenatör (Terumo, Capiiox E, Terumo Medical Corp. Piscataway NJ) kullanılırken, prime solüsyonu 2.000 ml Ringer laktat, 0.5 mg/kg %20 Mannitol, 1 gr C vitamini, antibiotikten (2 gr Rocephine Roche), 50 ml sodyum bikarbonat ve 100 ml albuminden oluşuyordu. Kanülasyondan önce 4 mg/kg heparin verildi. ACT (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı) 400 sn'nin üzerinde olacak şekilde gerek-

tiğinde heparin ilave edildi. Kardiyopulmoner bypass'a girmeden hemen önce 400 ml otolog kan alındı. Perfüzyon debisi 2-2.5 lt/dk/m² olarak devam etti. Rektal ısı 28-30 derece arasında tutularak orta derecede sistemik hipotermi uygulandı. KPB döneminin bitiminde, pompadan ayrıldıktan sonra heparin 1/1 oranında protamlın sülfat verilerek nötralize edildi. Heparin nötralizasyonu ACT ölçümüyle değerlendirildi.

Tablo 1. Demografik veriler

	Aprotinin n:20	Kontrol n:20
Yaş ortalama	42.7±5.6 (20-68)	41.1 ±4.2 (18-61)
Biopro. dis	8	7
CABG Reop.	7	8
AMV sonrası	3	1
Mek. kap. trom. (M)	2	2
Mek. kap. trom. (A)	-	2

Biapro. dis.: Bioprotez disfonksiyonu

CABG: Koroner Bypass operasyonu

AMV: Açık mitral valvatom

Mek. kap. trom.: Mekanik kapak trombozu

Tablo 2. Operasyon verileri

	Aprotinin	Kontrol	p
Krossklemp (dk)	68.8±4.8	67.8±3.7	AD
TPZ(dk)	127.1 ±11.4	128.5±12.7	AD
MVR	13	10	AD
AVR	-	2	AD
CABG	7	8	AD
Ort. anos, sayısı	2.1 ±0.6	2.2±0.5	AD

TPZ: Total perfüzyon zamanı

MVR: Mitral kapak replasmanı

A VR: Aort kapak replasmanı

CABG: Koroner bypass operasyonu

AD: Anlamlı değil

Ort. anos.: Ortalama anostomoz

Tablo 3. Preoperatif hematolojik ölçümler

	Aprotinin	Kontrol	p
Hemoglobin (g/dl)	14.7± 1.7	14.9±1.9	AD
Hematokrit (%)	42.7±4.1	43.3±5	AD
Protrombin zamanı (sn)	12.7±1.2	14.7±3.8	AD
ACT (sn)	145±21.2	155±22	AD
Fibrinojen (g/dl)	5.6±2.1	5.3±2	AD
Kanama zamanı (dk)	2.1±0.6	2.2±0.9	AD
Trombosit(x1000/ml)	332±34	275±45	AD
Plazminojen Akt. (%)	115.2±31.4	116.7±20.3	AD
a2-antiplazmin akt. (%)	106±84.7	96±74.3	AD

AD: Anlamlı değil

Akt.: Aktivitesi

ACT: Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı

Tablo 4. Postoperatif hematoloji ve koagülasyon değerleri

	Postoperatif 1. saat		6. saat		12. saat		24. saat		7. gün	
	Kontrol	Aprotinin	Kontrol	Aprotinin	Kontrol	Aprotinin	Kontrol	Aprotinin	Kontrol	Aprotinin
Hemoglobin	8.511.7	1112.2*	10.5*1	11.7+1.4*	9.9+1	10.3 + 1.8	9*15	9.5 + 1	9.9+1.4	10.4+0.7
Hematokrit	25*4.5	28.4*5.2	27+3.3	28.4+2.6	28+2.6	29.3*5	26.3 + 2	27.9+3.2	29+3.9	31.4+3.6
PT	15*1.5	15+1.8	15+1.9	15+3.2	16+5.2	14H.2	14+0.9	13+0.9	13+1	13.3 + 1
ACT	151*20	153+25	154+20	151 + 21	162+13	157+19	167+28	162+19	166+46	141+43
Fibrinojen	2.9+0.7	2.9+0.7	3.4+1.2	3.3t1	4.7+1.6	4.9*1.1	5.7 + 1.7	5.6 + 1.2	7.9 + 1	7.9+1.2
Kanama Zamanı	3.9+1.6	2.3*0.8*								
Plazminojen aktivitesi	76*40*	68+23*	90+45	80+46	73+26	85 + 25	78 + 21	94+45	89 + 14	101+42
a2 antiplazmin	94+70	181.92	105+52	210+71*	107+76	184+56*	115+39	183+63*	107*22	143+64*

*: p<0.01

Aprotinin ve kontrol grubunda elde edilen kross klemp zamanı (KKZ), ve total perfüzyon zamanı (TPZ) değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

Postoperatif dönemde kristalloid, kolloid, kan veya kan ürünleri gereksinimi hastanın santral venöz, pulmoner arter diastolik, pulmoner kapiller wedge basıncı ve hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) değerlerine göre belirlendi. Kardiyopulmoner bypass'tan ayrıldıktan hemen sonra otolog kan geri verilirken daha sonraki volüm gereksinimi oksijenator - rezervuarda kalan kanların öncelikli olarak kullanılmasıyla karşılandı. Hastanın Htc'i %25, Hb 8.5 gr/dl altında değilse volüm replasmanı kristalloid veya kolloid ile yapıldı.

Postoperatif 6., 12., 24. saatler ve total drenaj miktarları ile hasta taburcu oluncaya kadar kullanılan homolog kan ve plazma miktarları kaydedildi.

Hb, Htc, Protrombin zamanı (PT), fibrinojen, ACT, plazminojen aktivitesi, alfa2 antiplazmin aktivitesi, trombosit sayılarının ölçümü için preoperatif, postoperatif 1., 6., 12., 24. saat ve 7. günde kan örnekleri alındı. Trombosit sayısı anestezi induksiyonu öncesi, sternotomi sonrası, KPD 10. dakikasında, kross klempden hemen sonra, ısınma döneminde, KPB'tan hemen sonra olmak üzere daha detaylı incelendi. Preop ve postop 60. dakikada ve Ivy metodu ile kanama zamanı tayin edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde yerine göre unpaired t testi veya ki kare testleri kullanıldı. Değerler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sonuçlar p<0.05 ise önemli olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Her iki grup demografik değerler açısından benzer olup (Tablo 1), KPB süresi, koroner bypasslardaki greft ve internal mamaria arteri kullanımı açısından fark yoktu (Tablo 2). Çalışmaya alınan tüm hastalar operasyondan önce normal hemogram ve hemostaz değerlerine sahiptiler (Tablo 3).

Trombosit sayısı gruplar arasında anlamlı fark oluşturmaksızın her iki grupta KPB'ın hemen başından itibaren önemli derecede azalmıştı (Şekil 1). Postoperatif 1. günden itibaren artarak ancak 7. günde normal değerlerine ulaşmıştı.

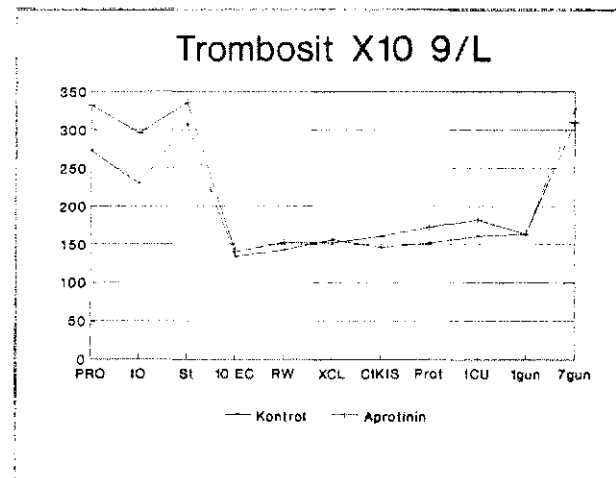
Hb, Htc, PT, ACT, fibrinojen, plazminojen değerleri açısından postop 1., 6., 12., 24. saat ve 7. günde aprotinin ve kontrol grupları arasında önemli farklar saptanmamıştır (p>0.05), (Tablo 4).

a2- antiplazmin aktivitesi postoperatif dönemde kontrol grubunda belirgin değişiklik göstermezken (p>0.05), aprotinin grubunda önemli ölçüde artmıştır (p<0.001), (Şekil 2).

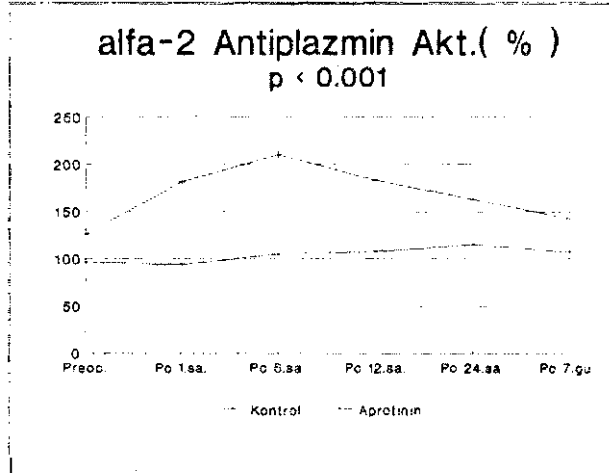
Postoperatif kanama zamanı her iki grupta uzamış olmasına rağmen kontrol grubundaki uzama daha fazla olup 60. dakikadaki ölçümlerde iki grup arasında önemli fark tespit edilmiştir (p<0.01).

Postoperatif drenaj miktarı aprotinin grubunda belirgin derecede daha düşüktü. Total drenaj miktarı aprotinin grubunda ortalama 503 ± 213 ml, kontrol grubunda ise total drenaj miktarı ortalama 987 ± 786 ml olmuştur.

Homolog kan kullanımı aprotinin grubunda 0.6Ü/01-gu olarak bulunmuş ve 13 hastada hiç kan kullanılmamıştır. Kontrol grubunda da 4 hastada kan kullanımı gerekmezken, olgu başına 1.55ü homolog kan transfüzyonu gerekmiştir (Tablo 5).



Şekil 1. Trombosit sayısındaki peroperatuvar değişiklikler: PRO: Preoperatif, IO: induksiyon öncesi, St: Sternotomi sonrası, 10 EC: KPB'ın 10. dakikası, RW: Isınma safhası, XCL: Krosklemp açıldıktan hemen sonra, ÇIKIŞ: Pompa çıkışı, Prot: Protaminden sonra, ICU: Yoğun bakıma geldiğinde



Şekil 2. Pre ve postoperatif a2- antiplazmin aktivite değişiklikleri, Preop.: Preoperatif, Po: Postoperatif

Tablo 5. Postoperatif kan kaybı ve kullanılan kan miktarları

	Aprotinin	Kontrol	P
Postop. drenaj (ml)			
6. saat	297±155	578±548	0.036
1-12. saat	85±52	110±56	0.147
13-24. saat	96±57	210±164	0.007
Total	503±213	987±786	0.001
Dağılım (ml)	175-900	250-3050	
Kullanılan kan (Ü/olgu)	0.6	1.55	0.01
Toplam kullanılan kan (Ü)	12	31	0.01

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass'ı takiben oluşan anormal kanamaların genellikle koagolasyon faktörlerinin azalmasına ve fonksiyon bozukluğuna, protamin fazlalığı veya azlığına, fibrin polimerizasyonundaki kalitatif defektlere bağlı olmadığı anlaşılmıştır (8). Artmış fibrinolitik aktivite ve fibrin - fibrinojen yıkım ürünlerinin koagülasyon üzerine sekonder olumsuz etkileri konusundaki tartışmalar ise hala devam etmektedir (9,10). Bugün popüler olan görüş ise KPB esnasında trombositlerin aktive olmaları sonucunda meydana gelen postoperatif trombosit disfonksiyonlarının koagülasyon bozukluğunun ana nedeni, fibrinolizisinde buna yardımcı olduğudur (8,11-15).

Bir serin proteaz inhibitörü olan Aprotinin, değişik operasyonlarda ve özellikle kardiyovasküler cerrahide operatif ve postoperatif kanamayı önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (3,6). Kanama ve homolog kan transfüzyonu ihtiyacında dramatik azalmalar bildirilmesinden sonra tüm dünyada aprotinin'in kullanımı için büyük ilgi ve heyecan oluşmaya başlamıştır.

Aprotinin'in etki mekanizmasını araştırmak için çalıştığımız a2- antiplazmin, plazminojenin plazmine dönüşümünü bloke eder. Böylece plazmin oluşumu engellendiği için fibrinolitik sistemin aktive olması önlenmiş olacaktır. Ayrıca yine plazminin trombositlerdeki Gplb reseptörlerine bağlanarak bunları parçalaması, eritmesi inhibe edilmiş olunur (2). Normal koagülasyon mekanizmasında bu Gplb reseptörlerine Von Willebrand faktörü bağlanarak trombositlerin hasarlı endotel ve subendotele adezyonu sağlanır (2). Çalışmamızda aprotinin'in KPB esnasında a2 antiplazmin aktivitesini önemli ölçülerde artırdığını ve bu artışın postoperatif erken dönemde de devam ettiğini gördük. Böylece KPB periyodundan sonra görülen kanama zamanındaki uzama, trombosit adezyon özelliklerinin korunması ve normal trombosit - mikrovasküler reaksiyonun devam etmesi nedeniyle aprotinin alan hastalarda daha az belirgindir. Bu özellik yoğun yapışıklıkların ayrıldığı, mikrovasküler sızma tarzında kanamaların fazla olduğu reoperasyonlarda kanamanın azaltılması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Plazminojen aktivitesi ise her iki grupta da postoperatif dönemde azalmıştır. Fakat 1. saatte aprotinin grubundaki azalma kontrol grubuna göre daha belirgindir ($p < 0.05$). Bu olay aprotinin'in hafif derecedeki anti-fibrinolitik etkisine bağlıdır.

Trombosit fonksiyonları bir tarafa bırakılırsa aprotininin trombosit sayıları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Hem kontrol hemde çalışma grubunda KPB'in başlamasıyla birlikte kısmen hernodülasyonla, kısmende önlenemeyen bir agregasyon ve karaciğerde sekestrasyon sonucunda trombosit sayısında önemli derecede düşüş olmuştur. Bu düşüş ve düşük seviyeli trombosit sayıları postoperatif erken dönem sürecinde her iki grupta paralellik göstermektedir.

Rutin hemostaz testlerinden PT, aPTT, ACT ve fibrinojenin postoperatif değerlerinde gruplar arasında fark yoktur.

Sonuç olarak aprotinin trombosit aktivasyonunu azaltarak trombosit fonksiyonlarının korunmasında etkilidir. Reoperasyonlarda postoperatif kan kaybı önemli bir morbidite faktördür. Çünkü reoperasyonlardan sonra görülen fazla kanamalarda genellikle cerrahi kanama odakları bulunamayıp, yaygın peteşi tarzında sızmalara rastlanmaktadır. Böylece vaka gereksiz olarak tekrar tekrar açılmakta, bu açılmalarda hastaya anestezi ve enfeksiyon açısından artmış risk getirmektedir. Bu nedenle aprotinin'in kanamayı ve kan kullanımını azaltıcı etkisi reoperasyonlarda daha belirgin olarak görülmektedir.

Günümüzde gerek bioprotezlere bağlı sınırlı dayanıklılık, gerekse mekanik kapak disfonksiyonları ve geçmiş yıllarda sıkça yapılmış olan koroner cerrahisinin artan reoperasyonları nedeniyle tekrarlayan açık kalp cerrahisi kliniğimizde sıkça uygulanmaktadır. Dolayısıyla farmakolojik bir ajan olan aprotinin'in réopéras yonlar-

daki önemli bir morbidite faktörünü ortadan kaldırması dikkati çeken bir gelişmedir. Nitekim bizim reoperasyon vakalarımızın aprotinin grubunda kan kaybı diğer gruba göre %50 düzeyinde azalmıştır. Bu homolog kan kullanımında %60 dolayında bir düşmeyle sonuçlanmıştır,

KAYNAKLAR

1. Verstrete M. Clinical application of inhibitory fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29:236-61.
2. Royston D. High - dose Aprotinin therapy; A review of the first five year experience. Review Article. *J Cardiothorac vasc Anesth* 1992; 6:76-100.
3. Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildewur CRH. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:788-97.
4. Bidstrup BP, Royston D, Taylor KM, Sapsford RN. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose Aprotinin (Trasyolol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:364-72.
5. Freidrich G, Weber C, Bernard C, et all. Reduction of blood transfusion requirement in open heart surgery by administration of high dose of aprotinin - preliminary results. *Thorac cardiovasc surgeon* 1989; 37:89-91.
6. Von Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, Roystan D, Westaby S, Nenhof H, Wildevuur CRH. Effects of aprotinin of hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:640-5.
7. Roystan D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 5:1289-91.
8. Harker LA, Lampass TW, Branson HE, Hessel II EA, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Acquired transient platelet dysfunction associated with selective a-granule release. *Blood* 1980, 56 (5):824-34.
9. Omer K, Kwaan HC, Frederickson J, Wade L, Green D. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Am J Hematol* 1986; 23:223-9.
10. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Tromb Haem* 1988; 59(1): 62-7.
11. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichenspumer H, Wolner E. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 97:379-88.
12. RinderCS, BohnertJ, RinderHM, Mitchell J, AultK, Hillman R. Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991; 75:388-93.
13. Edmund LH, Jr, Ellison N, Colman RW. Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:305-12.
14. Edmunds LH, Jr. Letter to the editor. Invited letter concerning. Blood, platelets and bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:470-7.
15. Khuri FS, Wolge JA, Josa M, Axford TC, Seymanski I, Asousa S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M, Valeri CR. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and non-surgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:94-107.