

Kardiyovasküler Cerrahide Hemostaz Sorunları, Transfüzyon ve Kan Koruma Teknikleri

Hemostasis Problems, Transfusion and Blood Conservation Techniques in Cardiovascular Surgery

Dr. Meltem AYLI,^a
Dr. Sumru ŞEKERCİ^b

^aHematoloji BD,
^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon ABD,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Meltem AYLI
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD, ANKARA
mayli@superonline.com

ÖZET Kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalarda tam kan, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları (random ve aferez trombosit süspansiyonları) gibi kan ve kan ürünleri transfüzyonu gereksinimi oluşturan artmış bir kan kaybı riski vardır. Operasyonlar esnasında kullanılan kan ve kan ürünlerinin %80'den fazlası kardiyak veya kardiyovasküler cerrahi girişim yapılan hastaların %15 ile %20'si tarafından kullanılmaktadır. Kan elde edilebilme kaynakları kısıtlı olan ve hem yarar hem de riskleri olan bir ürün olarak değerlendirilmelidir. Çalışmalar transfüzyon gereksiniminin preoperatif hemostaz sistemi, koagülasyon faktör eksiklikleri, trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarının daha doğru kontrolü ve dikkatli bir preoperatif hasta değerlendirilmesi ile azaltılabileceğini ortaya koymaktadır. Kardiyak cerrahi hastalarında heparin ve protamin uygulamalarını idealize eden yöntemler bunların koagulan ve antikoagulan sistemler üzerindeki etkileri değerlendirilerek geliştirilmelidir. Ameliyatlar esnasındaki kan koruma teknikleri; antifibrinolitik ajanların, (aprotinin, epsilon aminokaproik asid) rekombinant FVII preparatlarının kullanımı, pompa dışı koroner arter by-pass cerrahisi yönteminin seçimi, hücre koruyucu cihazların rutin kullanımı ve uygun transfüzyon endikasyonlarının uygulanmasını içerir. Biz burada kardiyovasküler cerrahideki hemostaz, kanama sorunları ve kan koruma teknikleri ile ilgili kontrollü çalışmaları, yayınlanmış rehberleri ve vaka raporlarını içeren bir değerlendirme yaptık

Anahtar Kelimeler: Hemostaz; kan transfüzyonu, kardiyovasküler cerrahi

ABSTRACT Patients undergoing cardiac, cardiovascular surgery are at increased risk for excessive blood loss requirements transfusion of whole blood, blood cell concentrates and blood products such as platelet concentrates (random and apheresis) and fresh frozen plasma. 15% to 20% of patients having cardiac and cardio vascular procedures consume more than 80% of the blood and blood products transfused at operations. Blood must be viewed as a scarce resource that carries risks and benefits. Studies indicate that blood loss and transfusions requirements in cardiac surgical patients may be reduced with more accurate control of preoperative hemostasis system, coagulation factor deficiencies, thrombocytopenia and platelet functions and careful preoperative evaluation of patients. Strategies to optimize administration of heparin and protamine and the assessment of their effects on coagulation and anticoagulation system are evolving in cardiac surgical patients. Perioperative blood and blood products conservation interventions include use of pharmacologic agents such as antifibrinolytic drugs (aprotinin, epsilon amino caproic acid) recombinant FVII preparations, selective use of off-pump coronary artery bypass graft surgery, routine use of a cell saving device, and implementation of appropriate transfusion indications. We reviewed all available published evidence related to hemostasis problems, bleeding and blood conservation during cardiac operations, including controlled trials, published observational information and case reports.

Key Words: Hemostasis; blood transfusion, cardio vascular procedures

İlk kez 1953 yılında Dr. Gibbon tarafından kullanılan kalp-akciğer makinesi yardımıyla sağlanan ekstrakorporeal dolaşım ve açık kalp cerrahisi günümüzde büyük gelişmeler kaydetmiş olmakla birlikte kardiyopulmoner bypass sonrası hemostaz sorunları anesteziyi ciddi şekilde sıkıntıya sokmaktadır.

Bu hastalar yüksek miktarlarda kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gerek duymaktadırlar. Preoperatif dönemde hastanın gereksinimini belirlemeye yönelik çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Toplam 1235 vakalık bir seride 681 vakaya kardiyopulmoner by-pass (KPB) ile 554 hastaya ise pompa kullanılmadan koroner arter by-pass cerrahisi uygulanmış ve sonuçta ortalama eritrosit süpsansiyonu kullanımı KPB grubunda 3.44 ünite, pompa kullanılmayan grupta ise 1.64 ünite olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ihtiyacı artıran parametreler:

Pompa kullanımının yanı sıra, preoperatif hematokrit düzeyi (<%35), kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir.¹ Farklı bir çalışmada 10 667 vakalık seride KPB esnasında masif kan transfüzyonu (MKT) yapılma zorunluluğu doğan hasta oranı %8.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada MKT için önceden belirleyici 12 değişken tanımlanmıştır. Bunlar KPB süresi, preoperatif hematokrit değeri, vücut yüzey alanı, daha önceki cerrahi girişimler, daha önceki sternotomiler, preoperatif şok, preoperatif trombosit sayısı ve fonksiyonları, hastanın yaşı, cerrahin deneyimi, derin hipotermik dolaşım arresti ve prosedürün şeklidir.²

Açık kalp cerrahisi esnasında kanamaya ve transfüzyon gereksinimine yol açan faktörler çok çeşitlidir. Hemostatik sistem aktivasyonu ve farklı kaskad sistemleri arasındaki interaksiyonlar tanımlanmıştır.³ Koagülasyon kaskadının intrinsek yolu kanın negatif yüklü bir yüzey ile teması sonucu Faktör XII, XI, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kinonogen aracılığı ile aktive olur. Faktör XII'nin aktive olması aynı zamanda kompleman sistemini ve nötrofilleri aktive eder. Yüksek molekül ağırlıklı kininogen ve prekallikrein varlığında aktive olan Faktör XII, Faktör XI'i, aktif Faktör XI'de Faktör IX'u aktive eder. Aktif Faktör IX, Faktör VIII ile birlikte Faktör X'u aktive eder. Bu reaksiyon agregat olmuş trombositlerin

yüzeyinde olur. Aktif Faktör X trombositlere bağlı Faktör Va ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini enzimatik olarak parçalayarak trombin oluşumunu sağlar. Trombin ise fibrinojenden fibrin oluşumunu katalize eder. Bu ekstrakorporeal perfüzyon sırasında en önemli trombotik stimülüsü oluşturur. Açık kalp cerrahisi geniş doku hasarıyla önemli ölçüde bir integral membran glikoproteini olan F VI-I (doku faktörü) üretimini de uyarır. F VI-I hem Faktör X'u aktive ederek hem de intrinsek koagülasyon yolundaki F IX'un aktivasyonuna katılarak protrombinaz kompleksi ve sonuçta fibrin oluşumu sürecine girer.⁴ Ekstrakorporeal perfüzyon sırasında aktive edilen bir diğer protein sistemi de kompleman sistemidir. KPB sırasında C_{3a} ve terminal kompleman proteinleri giderek artar.^{5,6} Ekstrakorporeal dolaşımı sağlamak için yapılan heparinizasyonu nötralize etmek için kullanılan protamin ile oluşan heparin-protamin kompleksi kompleman aktivasyonuna ve C_{3a}, C_{5a} ve C_{4a} üretimine yol açar. Aktive olmuş kompleman hastaların yaklaşık yarısında vazodilatasyon, kapiller permeablitede artma, mast hücre stimülasyonu ile histamin deşarjı yaparak geçici hipotansiyona ve kardiyak debide azalmaya neden olur.⁷ Ekstrakorporeal dolaşım esnasında koagulan sistemle eşzamanlı şekilde fibrinolitik sistemde aktive olur. Ekstrakorporeal dolaşım ile uyarılan sistemik inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak fibrinolitik sistem aktivasyonunun pompa kullanılmayan kardiyak cerrahi olgularına göre çok belirgin ve dinamik olduğu gösterilmiştir.⁸ Koagülasyon kaskadı ile oluşan fibrin pıhtısına adsorbe edilmiş plazminojen, endotel hasarı ile bol miktarda açığa çıkan aktivatörler (t-PA) tarafından plazmine çevrilir. Plazmin de fibrin ve fibrinojeni hidrolize ederek fibrinolizisi başlatır.^{9,10}

Ekstrakorporeal dolaşımın hemostatik sistemde yaptığı en önemli etki trombositler üzerinedir. Kanın ilk 15 dk. içinde pompadan geçişi trombosit sayılarında %25-60 civarında düşüşe yol açmaktadır. Ayrıca trombositlerin ekstrakorporeal dolaşım esnasında biyolojik olmayan yüzeylerle teması, trombositlerin aktive olmalarına, granül içerikleri ile tromboksan A₂ salgılamalarına yol

açmaktadır. Bununla birlikte yüksek doz heparinin olumsuz etkileri, hipotermi, oluşturulan hemodilüzyon, trombosit ve lökosit agregatlarını içeren mikropartiküllerin oluşumu ve hemen hemen tüm hastaların operasyon öncesinde kullandıkları trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar (Aspirin®, Clopidogrel vb.) trombositlerde izlenen bozukluklardan sorumlu faktörlerdir. Kanama zamanı postoperatif dönemde by-pass öncesi değerler yaklaşık iki katıdır. Trombosit sayısı bariz olarak değişimle birlikte kanama zamanı 4-12 saat, trombosit sayısı ise postoperatif 3-7 gün içinde normale döner. Trombosit fonksiyonları KPB sonrası 2-4 saatte normale döner.¹¹

Kardiyopulmoner by-pass esnasında heparin kullanımı mutlak gereklidir. Heparin; aktif Faktör X, trombin ve diğer serin proteazları (Faktör XII, XI, IX) nötralize eden antitrombin-III'ün etkisini potansiyalize ederek pıhtılaşmayı önler. KPB esnasında ilk bolus heparin dozunu takiben aktive pıhtılaşma zamanının (ACT) 400 sn'nin üzerinde tutulması hedeflenir. 300 ünite/kg heparin dozu ACT'yi 400 sn'nin üzerine çıkartmak için yeterlidir. Maksimum doz heparin uygulamasına rağmen ACT'nin 300 sn'nin altında kalması heparin rezistansı olarak kabul edilir. Heparin rezistansının en önemli nedeni preoperatif dönemde uzun süreli standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamalarıdır. Çünkü bu uygulama esnasında mevcut AT-II-I düzeyleri en az %50 civarında azalmakta, hatta AT-III depoları tama yakın tükenmektedir. By-pass esnasında heparin direnci ile karşılaşıldığı takdirde heparin dozu 1000 ünite/kg doza kadar çıkılabilir yine sonuç alınamıyorsa AT-II-I preparatları veya AT-III içeren taze donmuş plazma verilmesi yeterli olmaktadır.^{12,13} Başlangıçta uygulanan heparin dozu ile ACT 400 sn üzerine çıkarılamamış ise kullanılacak taze donmuş plazmanın ACT'yi istenen düzeye çıkarabilmesi için sebebin antitrombin III eksikliği olduğundan emin olunmalıdır ya da yüksek doz heparinin (>600ünite/kg) ACT'yi 400 sn üzerine çıkaramadığı durumlarda kullanılmalıdır. Heparinin etkisini nötralize etmek için protamin kullanılmaktadır. Protamin heparin ile kompleks oluşturarak heparinin AT-II-I'e bağlanmasını ve etkisini engeller. Protamin na-

diren diabetiklerde ve balık alerjisi olanlarda anafaktik reaksiyon sebebi olabilir. Protamin uygulamasını takiben 1-8 saat sonra nadiren kendini ACT'de yeniden uzama ile gösteren heparin rebound'u meydana gelebilir. Heparinin büyük miktarı 6 saate kadar plazma proteinlerine bağlı kalır. Bu durum protamin temizlendikçe yavaşça proteinden serbestleşen heparinin antitrombin III'e bağlanarak tekrar antikoagulan etki göstermesi nedeniyle olmaktadır. Düşük doz heparin protokolü uygulananlarda gelişen heparin reboundunun bir nedeni de antitrombin III düzeyini artıran taze donmuş plazma gibi kan ürünlerinin kullanımına bağlı artık heparin artışı da olabilir.¹⁴ Heparin alan hastalarda tedavinin 4. ve 14. günleri arasında trombosit sayısının bazal değerinin %50 altına düşmesi veya normal sınırları altına inmesi ya da hastada tromboz, cilt alerjisi gelişmesi heparine bağlı trombositopeni, (HİT) tromboz (HİTT) olarak düşünülmelidir. Bu olgularda heparin yerine alternatif antikoagulanların (Lepirudin, danaparoid, vb) kullanılması önerilmektedir.^{15,16}

KPB sonrası heparinin etkisi tersine çevrildikten ve cerrahi kanama kontrol edildikten sonraki en sık kanama sebebi trombosit fonksiyon bozukluklarıdır.

Açık kalp operasyonları sırasında ekstrokorporéal dolaşımın yarattığı hemostaz bozukluklarının yanı sıra hastaların primer hastalıkları nedeniyle kullandıkları salisilik asit (Aspirin®), Coumadin gibi ilaçlar, hastanın ileri yaşı ve eşlik eden diğer hastalıkları, operasyon süreci, preoperatif anemi, trombositopeni varlığı, hemoliz gibi nedenlerle bu hastalarda perioperatif kanamalar sık izlenmekte ve hastaların büyük bir kısmında kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerekli olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada tüm kan transfüzyonlarının %10'unun koroner arter by-pass cerrahisi sırasında yapıldığı ortaya konmuştur.¹⁷ Hastanın ihtiyacına göre eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve kriopresipitat kullanılmaktadır. Elektif koroner arter by-pass cerrahisi uygulanan 3034 vakalık bir seride 1033 hastada kan komponenti (taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu) kullanımı gerekli olmuştur.¹⁸ Kardiyak cerrahide

uygun cerrahi teknikler ile kanama kontrolü sağlansa dahi koagülasyon faktörlerindeki azalma, fibrinolitik aktivitede artma, trombosit sayısında azalma ve trombosit agregasyonunda bozulma, yüksek doz heparin kullanımı ve beraberinde getirdiği sorunlar vb. gibi pek çok hemostaz kusuru yaratan nedenlerle kanama sorunu olmakta ve transfüzyon gereksinimi artmaktadır. Ancak kan teminindeki zorluklar, kan ve kan ürünlerinin yüksek maliyeti, ölümcül reaksiyonlara kadar gidebilen transfüzyon komplikasyonları, nadir bulunan kan grupları, alıcıda alloantikör bulunması ve transfüzyonla bulaşan infeksiyonlar gibi nedenlerden dolayı transfüzyon gereksinimi azaltmaya yönelik çeşitli yöntemler ve ajanlar geliştirilmektedir.

Kardiyovasküler by-pass cerrahisi için aday olan hastaların hemen tama yakın preoperatif dönemde heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagulan, trombolitik ajanlar, Aspirin, Clopidogrel vb. gibi hemostaz kusuru yapan ilaçlar kullanılmaktadırlar. Aspirin alındıktan sonra 5 gün tromboksan A₂ yapımı engellenir. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarda benzer etki gösterirler. Aspirin alımı trombosit fonksiyon bozukluğunu artırarak kan kaybını artırır. Elektif vakalarda bu gibi ilaçların operasyondan bir hafta önce kesilmesi gereklidir. Ancak hasta akut bir sorun nedeniyle acil olarak operasyona alınacak ise preoperatif trombosit suspansiyonları hazırlanarak hasta operasyona alınmalıdır. Yine preoperatif dönemde peroperatif kanamayı arttıracak tüm kişisel risk faktörlerinin, hastanın hemostaz testlerinin dikkatli değerlendirilmesi ve düzeltilmesi transfüzyon gereksinimini azaltacaktır.

Kardiyak cerrahide peroperatif kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini azaltmak için çok çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Epsilon amino kaproik asidin kardiyak cerrahide koruyucu olarak kullanımının plasebo kontrollü 100 vakalık bir seride postoperatif torasik drenajı %30 azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ Traneksamid asidin açık kalp cerrahisinde kullanımını destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü 90 vakalık bir seride KPB öncesinde ve operasyon esnasında uygulanması halinde

kanamayı ve transfüzyon gereksinimini azaltıcı etkisi 1997 yılında ortaya konmuştur.²⁰

Nonspesifik bir serin proteaz inhibitörü olan ve koagülasyon kaskadının pek çok basamağındaki etkisinin yanı sıra antiplazmin ve antikallikrein etki gösteren bir ajan aprotininidir. Aprotininin açık kalp cerrahisinde topikal kullanımının postoperatif kanama miktarını azalttığı ortaya konmuş ancak traneksamid asit ile karşılaştırmalı bir çalışmada traneksamid asit daha güvenli ve maliyet etkin bulunmuştur.²¹ Aprotininin hücre koruyucu kullanımı ile birlikte, sistemik kullanımının yanı sıra lokal uygulamasının peroperatif ve post operatif kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini anlamlı şekilde azalttığı ortaya konmuştur.²²

Sentetik bir vazopressin analogu olan desmopressin endotelden von Willebrand faktör ve Faktör VIII salınımına neden olarak trombosit agregasyonunu arttıran ve kanama zamanını kısaltan bir ajan olarak kardiyak cerrahide yer bulmuştur.²³ Ancak bazı çalışmalar ile özellikle preoperatif dönemde aspirin kullanan olgularda postoperatif kanamayı azaltmadığı ortaya konmuştur.^{24,25}

Son yıllarda açık kalp cerrahisinde kanamayı ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılmaya başlanan bir diğer hemostatik ürün rekombinant faktör VI-I preparatlarıdır. Henüz bu alandaki uygulamalar için ruhsatlı olmamakla birlikte faktör VI-I ile yapılan çalışmalar oldukça umut verici görünmektedir. Kardiyak cerrahi sonrası aşırı kan kaybı olan 114 hastaya verilen rekombinant faktör VI-I ile, verilmeyen 1541 hastanın karşılaştırıldığı randomize bir çalışma rekombinant faktör VI-I'nin kan kaybını, yan etki profilinde artış olmaksızın azalttığını ortaya koymuştur.²⁶ 12 vakalık bir diğer seride ise cerrahi olmayan ancak kontrol edilemeyen postoperatif kanaması olan bu olgularda rekombinant Faktör VII ile kanamanın durdurulduğu rapor edilmiştir.²⁷

Kalp cerrahisinde yüzeysel kanamalara yönelik olarak fibrin-glye, oksitlenmiş selüloz, absorbe edilebilen jelatin süngerler, kollojen gibi topikal hemostatikler kullanılarak lokal hemostaz sağlanmaya çalışılarak transfüzyon miktarları azaltılabilmektedir.

Sonuç olarak açık kalp cerrahisi sırasında oluşan kompleks hemostaz bozuklukları sebebiyle hastalarda operasyon sırasında ve sonrasında kanama problemleri ile karşılaşılmakta ve bu nedenle birçok hastaya kan ve kan ürünleri transfüzyonları yapılmaktadır. Kan ve kan ürünleri transfüzyonlarının olası pek çok yan etkileri ve yüksek maliyetleri nedeniyle kanama ve transfüzyon miktarlarını azaltmak temel hedef olmalıdır. Bu amaçla hemostazı

düzenleyici ajanların kullanımının yaygınlaştırılması, yeni ilaçların kullanımı yanı sıra preoperatif dönemde kanama riskini öngörmeyi sağlayacak faktörlerin tespiti ve düzeltilmesi gereklidir. Anestezist preoperatif hazırlık aşamasında hemostaz problemi yaratacak parametreleri belirler ve gerekli önlemleri alır ve hematoloji uzmanları ile işbirliği içinde çalışırsa hastanın kanama sorunu ve kan ihtiyacı minimize olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Scott BH, Seifert FC, Glass PS, Grimson R. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: Impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age and body weight. *Anesth Analg* 2003;97:958-63.
2. Karkouti K, O'Farrell Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53:781-94.
3. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13: 27-34.
4. De Somer F, Van Belleghem Y, Caes F, et al. Tissue factor as the main activator of the coagulation system during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123: 951-8.
5. Kawahira Y, Uemura H, Yagihara T. Impact of the off-pump Fontan procedure on complement activation and cytokine generation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:685-9
6. Quaniers JM, Leruth J, Albert A, Limet RR, Defraigne JO. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1683-90
7. Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer Aj, et al. Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: studies in patients undergoing cardiac surgery in vitro. *Thromb Haemost* 2000;84:237-43.
8. Zivkovic M, Brkic K, Nikic N, et al. Monitoring of fibrinolysis parameters during myocardial revascularization according to type of procedure. *Clin Chem lab Med* 2005;43:43-8.
9. Edmunds LH Jr, Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2315-22.
10. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanism and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1821-31.
11. Muriithi Ew, Belcher PR, Rao JN, Chaudhry MA, Nicol D, Wheatley DJ. The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:538-43.
12. Vincentelli A, Jude B, Belisle S. Antithrombotic therapy in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53 (6 suppl): 89-102.
13. Pleym H, Videm V, Wahba A, et al. Heparin resistance and increased platelet activation in coronary surgery patients treated with enoxaparin preoperatively. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:933-40.
14. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N.Eng J Med* 1989; 320:886-92.
15. Koster A, Kukucka M. Anticoagulation of patients with heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:71-4.
16. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259-69.
17. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, Hao SH, Chapman RH, Poss R. Red cell transfusion coronary artery bypass surgery. *Transfusion* 1992;32:458-64.
18. Covin R, O'Brien M, Grunwald G, et al. Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:415-23.
19. Kikura M, Levy JH, Tanaka KA, Ramsay JG. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon aminocaproic acid for reducing blood loss of coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:216-22.
20. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anaesth Analg* 1997;85:963-70.
21. Baric C, Biocina B, Unic D, et al. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:366-71
22. Khalil PN, Siebeck M, İsmail M, et al. The critical role of aprotinin in controlling haemostasis in conjunction with non-pharmacological blood-saving strategies during routine coronary artery bypass surgery. *Eur J Med Res* 2006;11: 386-93.
23. Koh MB, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev* 2003;17:179-85.
24. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anaesth Analg* 2004;98:578-84.
25. Ozkısacık E, İslamoğlu F, Posacıoğlu H, et al. Desmopressin usage in elective cardiac surgery. *J Cardiovasc surg* 2001;42:741-7.
26. Karkouti K, Yau TM, Riazi S, et al. Determinants of complication with recombinant FVIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53:802-9.
27. Bishop CV, Renwick WE, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant activated factor VII: Treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:875-9.