

## **PROBLEMI KOAGULACIJE PO OPERACIJI NA SRCU V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE**

Zvonko Borovšak

**Ključne besede:** motnja hemostaze, zunajtelesni krvni obtok, operacija srca, krvavitev

### **Uvod**

Cilj zdravljenja bolnikov po operaciji srca z ali brez uporabe zunajtelesnega obtoka v enoti intenzivne terapije je vzdrževanje transporta kisika ( $DO_2$ ), ki ustreza metaboličnim zahtevam organizma.  $DO_2$  je zmnožek minutnega volumna srca (MVS) in vsebnosti kisika v arterijski krvi ( $CaO_2$ ). Številni faktorji vplivajo tako na MVS kot na  $CaO_2$ .  $CaO_2$  je med drugim zelo odvisen od koncentracije hemoglobina. Ne glede na dilemo o "primerni" koncentraciji hemoglobina (70 mg/l ali 100 mg/l) pri bolnikih z boleznijo srca po operativnem posegu na srcu, je enotno le to, da visoka oziroma "normalna" koncentracija povečuje viskoznost in s tem še večje delo že prizadetega srca in dihanja. Najboljše ravnovesje med viskoznostjo krvi in sposobnostjo prenosa kisika je doseženo pri vrednostih hematokrita od 30 – 33 %.(1)

Pooperativno je srčna funkcija zelo občutljiva na spremembe krvnega tlaka in oksigenacije zaradi izpada autoregulacije in prilagajanja "novim" pogojem dela srca.

Najpogostejši pooperativni zapleti so motnje srčnega ritma, relativna in/ali absolutna hipotenzija, hipotermija in krvavitev. Medtem ko motnje srčnega ritma in hipotermijo lahko ovrednotimo in ustrezno zdravimo, pa je krvavitev, ki je največkrat posledica motenj hemostaze, zelo velik problem.(2)

Transfuzija krvi in krvnih pripravkov med in po operativnem posegu na srcu vodi v večjo morbiditeto in obolenja kot so npr. večje tveganje infekcije, prenos bolezni, imunska supresija, poleg tega pa znatno podaljšuje čas zdravljenja (2) in posledično povečuje stroške zdravljenja. Pri operacijah premostitve venčnih arterij in/ali vstavitve umetnih srčnih zaklopk z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO) se porabi od 10 – 20% celotne krvi. (3) Z drugimi besedami 20 % bolnikov porabi okoli 80 % krvi in krvnih pripravkov. (2)

Krvavitev po operativnem posegu na srcu z uporabo ZTKO predstavlja velik problem, ki zahteva od nas dobro poznavanje procesov hemostaze ter vseh faktorjev tveganja pred, med in po operaciji. Za reševanje problema si je potrebno zastaviti štiristopenjski načrt (2):

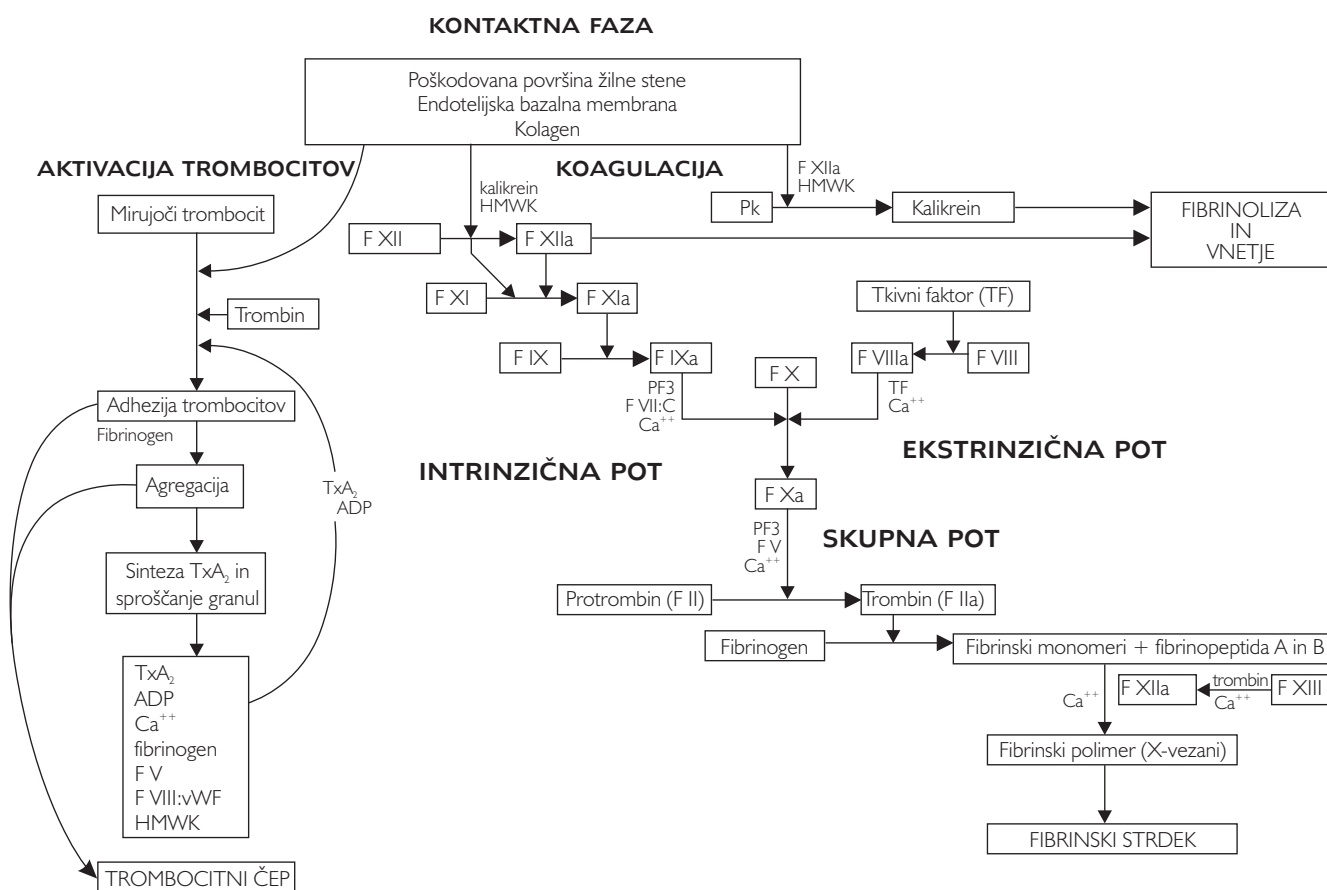
- Prepoznavanje vzrokov prekomerne transfuzije, pomembnosti volumna krvnih celic, vrsta in tip uporabljenih metod ZTKO, preoperativna terapija (aspirin, heparin...),
- Vzpostavitev kvalitetnega menedžerskega programa o transfuzijski praksi s poudarkom na izobraževanju zdravnikov in dosegljivost laboratorijskih testov za vodenje ustrezne terapije motenj koagulacije,
- Adaptacija multinodalnega načina tehnik transfuzijske medicine,
- Kontinuirano ugotavljanje uporabe krvi in krvnih pripravkov ter ekonomičnih pokazateljev.

Motnje strjevanja krvi se kažejo v obliki krvavitve ali prekomernega strjevanja krvi. V nobenem primeru nismo zadovoljni, če je krvavitev prevelika ali premajhna, vedno iščemo tudi vzrok. Smiselna terapija je tista, ki je vzročna, vendar smo vedno v časovni stiski in analize testov hemostaze so pokazale, da te motnje trajajo največ 4–10 ur po končanem operativnem posegu. Testi hemostaze 24 ur po končani operaciji ne kažejo znakov, da bi se karkoli dogajalo. Kompleksnost in zapletenost

motenj koagulacije je zelo težko predstaviti, kajti spoznanja na področju koagulacije se vsak dan dopolnjujejo, še posebej pri mehanizmu delovanja trombocitov, ki je kot kaže ključni element motenj pri bolnikih po operaciji na odprtem srcu z uporabo ZTKO.

### Kratek oris fiziologije koagulacije

Upravljanje koagulacije med operacijo na srcu zahteva namensko prehodno inhibicijo koagulacije, ki dovoljuje kardiopulmonalni bypass in uravljanje normalne hemostaze po operaciji. Potrebno je poglobljeno znanje normalne hemostaze, delovanja heparina in protamina in vpliva ZTKOk na hemostazo.



Slika 1: kratek oris fiziologije hemostaze (HMWK = visoko molekularni kininogen, Pk = prekalikrein, TxA<sub>2</sub> = tromboksan A<sub>2</sub>, PF 3 = trombocitni faktor 3)

Hemostaza je funkcija (slika 1) integritete žilne stene, trombocitov in koagulacijskih mehanizmov. Prenehanje krvavitve zahteva skoraj normalno funkcijo v vseh treh segmentih (4-13):

- Fiziološki proces strjevanja krvi se začne s stikom krvi s subendotelialno bazalno membrano in kolagenom pri poškodovani žilni steni (kontaktna faza). Ob stiku pride do aktiviranja faktorjev XII, XI in kalikreina. Tudi in predvsem umetne površine (cevi, filtri ZTKO...) aktivirajo trombocite, koagulacijo in vnetne procese. Aktivacija trombocitov se začne po adheziji trombocita na poškodovan del žile (subendotelialni sloj) ali/in umetne površine. Pride do agregacije trombocitov za tvorbo trombocitnega strdka ter sproščanja in sinteze tromboksana A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ter

degranulacije granul trombocitov.  $\text{TxA}_2$  in ADP pospešujeta nadaljnjo agregacijo. Za samo pospeševanje adhezije in agregacije sta nujno potrebna še F VIII in fibrinogen. Visoko molekularni kininogen, F V in FVIII, ki se izločajo iz trombocitnih granul, fosfolipid – F 3 ali trombocitni faktor 3 (PF 3) skupaj s celično membrano trombocita imajo pomembno vlogo v mehanizmu koagulacijske kaskade.

- Aktivirani faktor XII in XI začneta ali aktivirata intrinzično pot koagulacije, ki je lahko vzpodbujena tudi po ekstrinzični ali zunanji poti z aktivacijo faktorja VII in tkivnega faktorja, ki je iz lipoproteinov, ki se sprosti ob poškodbi endotelija in eritrocitov med ZTKO. Oba procesa vodita v aktivacijo F X.
- Skupna pot se začne z aktivacijo F X, ki tvori kompleks s trombocitnim faktorjem 3 in omogoča pretvorbo protrombina v trombin.
- Trombin je glavni regulator koagulacije, saj sodeluje v večini procesov koagulacije in jo ali pospešuje ali zavira. Razgrajuje fibrinogen v fibrin (sproščanje fibrinopeptidov A in B), pospešuje agregacijo trombocitov, F V, VIII in XIII, inhibitorjev koagulacije kot so proteini C, tkivnega stimulatorja aktivacije plazminogena (tPA) iz endotelijskih celic. Netopljivi fibrin, strukturna snov krvnega strdka se oblikuje iz fibrinskih monomer s polimerizacijo ob prisotnosti aktiviranega faktorja XIII in kalcija.
- Da lahko kri obstaja v tekoči obliki je potrebno ravnovesje med pro in antikoagulanti. Trombin in fibrinogen sta potrebna za oblikovanje strdka, medtem ko so antitrombin III (AT III) in proteina C in S inhibitorji. AT III inhibira aktivirane faktorje II, VII, IX, X, in XI. Protein C s kofaktorjem proteinom S pa V in VIII. Fibrinoliza se aktivira istočasno s koagulacijo in s pomočjo aktiviranega faktorja XII in kalikreina (sprostita se ob poškodbi žile) se pospešuje pretvorba plazminogena v plazmin.
- Motnje hemostaze lahko nastanejo iz pomanjkanja žilne integritete, trombocitne funkcije in koagulacije kakor iz abnormnosti v inhibiciji koagulacije in v fibrinolitičnem sistemu.
- Zaenkrat edini uporabljeni antikoagulans pri uporabi ZTKO je heparin, edina netrombogena površina je normalna endotelijska celica. Edina kontraindikacija za uporabo heparina pri ZTKO je s heparinom povzročena trombocitopenija (verjetno je posledica imunskega defekta povezanega z heparinom odvisnim IgG protitelesom). Svojo antikoagulantno lastnost izvaja heparin preko delovanja z AT III. Po povezavi heparina z ATIII se pospeši nastanek neaktivnih kompleksov AT III s serinskimi protezami in vključujejo faktorje II, VII, IX in XI. Stopnja inhibicije je odvisna od odmerka. Standardni odmerek heparina pred začetkom ZTKO je 300 – 400 enot na kilogram telesne teže. Stopnja heparinizacije merimo z aktiviranim časom strjevanja- ACT (Activated clotting time). Hipotermija je eden izmed pogojev, ki ACT podaljšuje in izmerjena vrednost ne daje realnega rezultata.
- Protamin kot močan kation skupaj z močnim anionom heparinom tvori trden kompleks. Interakcija nastane bolj na osnovi teže kot aktivnosti heparina. Preostali heparin po aplikaciji protamina merimo z ACT. Protamin povzroča prehodno trombocitopenijo, hipotenzijo (sproščanje histamina in znižanje sistemskega žilnega upora) ter preobčutljivostne reakcije, ki ji lahko preprečimo z aplikacijo prednisolona preoperativno ali s hidrokortisonom intraoperativno v obdobju segrevanja in blokatorjem receptorjev  $\text{H}_1$ .

### **Patofiziologija motenj koagulacije med ZTKO**

Edmunds v svojem prikazu vpliva ZTKO na koagulacijski sistem (5) začne z besedami: "v kratkem, ZTKO napravi bolnika bolnega". Največjo motnjo koagulacije izzove stik krvi z umetno površino. Stična površina je izredno velika in sproži aktivacijo vsaj štirih krvnih celic: trombocitov, monocitov (tkivni faktor), endotelialnih celic (tkivni aktivator plazminogena) in nevtrofilcev. Aktivira sistem proteinov s stikom v plazmi: F XII, prekalikrein, HMWK, F IX, preko intrinzične poti ter fibrinolitični preko tkivnega aktivatorja plazminogena. Najpomembnejši mediator motenj koagulacije med ZTKO je kontaktni sistem, šele na drugo mesto uvrščamo motnje koagulacije povzročene s

heparinom. Pri prvem stiku heparinizirane krvi z umetno površino se plazemski proteini vežejo na površino in to bolj na hidrofobno kot na hidrofилno površino. Aktivirani trombociti se prilepijo na molekule fibrinogena preko receptorjev GPIIb/IIIa. Receptor GPIb, ki je odgovoren za tvorbo hemostatičnega čepa je minimalno vključen. Med ZTKO število receptorjev pade za približno 40%. Trombociti se združijo med seboj in sproščajo ADP, Ca in serotonin. Alfa granule sproščajo beta trombomodulin, trombocitni faktor 4, ter med drugimi tudi  $TxA_2$ , ki je močan agonist trombocitne agregacije. Gladke površine, hidrofilne iz poliuretana pritegnejo manj trombocitov. Rezultat teh dogajanj je manjše število trombocitov v cirkulirajoči krvi s slabo funkcijo, kar je eden glavnih razlogov pooperativne krvavitve.

ZTKO zniža koncentracijo vseh koagulacijskih proteinov v plazmi, vendar spet ne toliko, da bi bila lahko motena koagulacija. Koncentracija ne pade za več kot pod 30%.

Ob stiku heparinizirane krvi z umetno površino pride tudi do aktivacije fibrinolitičnega sistema. Endotelijske celice proizvajajo prostaciklin (inhibitor trombocitov) in vasodilatator, protein S, ki pospešuje antikoagulantno aktivnost proteina C, dušikov oksid in protein nexin I, ki zavira in veže krožeče trombocite. Istočasno se začne sproščati tudi tkivni aktivator plazminogena. Lahko je prekomerna fibrinoliza vzrok pooperativne krvavitve.

Despotis in sod. so leta 1999 (8) predstavili shemo patofizioloških sprememb koagulacije pri uporabi ZTO in jih razdelili v tri skupine:

1. Hemodilucija:

- Zunaj telesni obtok in uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin,
- Volumen tekočine kardioplegične tekočine,
- Prekomerna uporaba cell salvage sistemov (izguba trombocitov in faktorjev koagulacije).

2. Aktivacija:

- Kontaktna aktivacija: XIIa, kalikrein,
- Aktivacija tkivnega faktorja: poškodba tkiva, povezava z monociti in perikardialna kri,
- Aktivacija fibrinolize: povečan tPA preko endotelijskih celic, perikardialne votline; intrinzične aktivacije in heparin ali protamin.

3. Poraba:

- Pogojena s trombinom,
- Pogojena s plazminom,
- Pogojena z vnetjem: elastaza, komplement, kompleksi levkocit-trombocit,
- Mehanična: oksigenator, kardiomijska sukcija, črpalka, filter.

Najbolj popoln seznam motenj strjevanja krvi lahko povzamemo po Despostisu in Piffareju (8, 11):

- a) Zmanjšana koncentracija ali/in spremenjena sestava koagulacijskih faktorjev,
- b) Znižana koncentracija fizioloških inhibitorjev (AT III, proteina C in S),
- c) Znižana koncentracija zaviralcev fibrinolize (alfa-2 antiplasmin),
- d) Diseminirana intravaskularna koagulacija,
- e) Primarna fibrinoliza,
- f) Pogojeno s trombociti:
  - Trombocitopenija,
  - Aktivacija /desenzibilizacija,
  - Podaljšan čas krvavitve,
  - Zmanjšana reaktivnost trombocitov,
  - Izguba trombocitnih glikoproteinskih receptorjev (fibrinogen, F VIII),
  - Degranulacija trombocitov (BTG, PF 4, ADP),
  - Spremembe v stimulaciji adhezije/agregacije – signal,

- Vpliv hipotermije,
- Vpliv heparina kot inhibitorja,
- Vpliv heparina kot aktivatorja,
- Vpliv protamina na disfunkcijo trombocitov.

### **Postopek zdravljenja pri krvavitvah po operaciji**

Uvodoma postavljeni cilji zdravljenja bolnikov operiranih na srcu z uporabo ZTKO postanejo vprašljivi ob pojavu krvavitve po operativnem posegu. Ob reševanju problema krvavitve je potrebno poleg znanja fiziologije in patofiziologije koagulacije in motenj koagulacije povzročenih z ZTKO upoštevati še druge razloge. Obstojajo vsaj štiri razlogi za prekomerno krvavitev po načrtovanem operativnem posegu na srcu z uporabo ZTKO (3):

#### 1. Vzroki, povezani z bolnikom:

Ena izmed pomembnih spremenljivk je preoperativna ocena volumna eritrocitov (krvni volumen pomnožen s hematokritom). Bolniki z nižjim hematokritom pred operacijo imajo večjo ležalno dobo in v povprečju potrebujejo več krvi in krvnih pripravkov kot bolniki z normalnim hematokritom. Zaradi možnosti krvavitve po operativnem posegu je še posebej potrebna anamneza povezana s hemoragično diatezo in prirojenimi anomalijami. Povečana zahteva po transfuziji krvi in krvnih pripravkov je povezana tudi z zmanjšano rezervo kostnega mozga. Pogostejše krvavitve in visoko tveganje se povezuje z visoko mortaliteto pri bolnikih nad 70 let.

#### 2. Vzroki, povezani z zdravnikom:

Že dvomi in različni rezultati o primerni vrednosti hematokrita pre in pooperativno lahko vodijo v prekomerno in večkrat tudi neupravičeno nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov. Dokazano je, da starejši zdravniki pogosteje posegajo po transfuziji kot mlajši. Zaradi poznavanja delovanja hemostatskih mehanizmov med in po ZTKO so izdelane smernice, čeprav ob tem še vedno obstojajo odstopanja, odvisna od zdravnika samega. Zelo pomemben in po mnenju Ferrarisa (3) celo najpomembnejši faktor je edukacija zdravnikov v transfuzijski praksi in uporaba standardiziranih transfuzijskih algoritmov.

#### 3. Vzroki, povezani z zdravili:

Na pooperativno krvavitev kot so motnje koagulacije vplivajo tudi zdravila pred operativnim posegom. Kot bistveni se v to skupino uvrščata samo dve skupini, ki sta najpogostejši: aspirin in heparin.

Delovanje aspirina na trombocit povzroči hude motnje koagulacije. Intrinzične motnje trombocitov naj ne bi bile pogojene z ZTKO ampak v interakciji trombocitov z drugimi krvnimi telesci, kot so fibrinolitični produkti in predvsem heparin. Aspirin nepovratno okvari ciklooksigenazo (COX) in s tem sprostitvev trombocitov. Novejša spoznanja v delovanju trombocitov so pokazala dve izomeri ciklooksigenaze, in sicer COX-1 in COX-2. Aspirin inhibira oba v večjem odmerku od 100 mg in samo COX-1 pri odmerku 100 mg, kar dopolnjuje študija Gibbsa in sod. Iz leta 2001 (14), da ni več tako nujna prekinitvev jemanja aspirina 7 dni pred op, ampak je dovolj 2-3 dni. Še vedno študije potrjujejo, da je enodnevna prekinitvev aspirina vzrok za pooperativno krvavitev. Boljše spoznavanje kako deluje aspirin na celične komponente hemostaze bo pripeljala do zmanjšanja porabe krvi in krvnih pripravkov. Heparin izvaja svojo antikoagulantno funkcijo s pospeševanjem tvorbe kompleksa s serinskimi proteazami, še posebej s trombinom in s tem je zmanjšana njegov vpliv na koagulacijo in trombocitno agregacijo (heparin-antitrombin-trombin kompleks) Med ZTKO protrombinska in trombinska aktivacija nista popolnoma zavrti. Heparin podaljša čas krvavitve in produkcijo razgradnje fibrinogena ter povzroča krvavitev. Nivo antitrombina III med ZTKO pade in ga je smiselno ob vednosti koncentracije tudi nadomeščati.

#### 4. Vzroki, povezani z uporabljenimi postopki med ZTKO

Motnje koagulacije so odvisne tudi od vrste operativnega posega: premostitve venčnih arterij, vstavitve ene ali dveh zaklopk ali kombinacije obojega. Z večjo krvavitvijo ni povezana samo vrsta operacije, ampak tudi in predvsem dolžina ZTKO. Statistično dokazano je krvavitev pri kombinaciji operacije zaklopke in premostitve venčne arterije večja. Pomemben faktor, ki vpliva na krvavitev, je vpliv hipotermije na koagulacijski proces in teste hemostaze. Testi hemostaze se izvajajo pri normalni telesni temperaturi. Pri podhlajenem bolniku dobimo rezultate, ki ne odgovarjajo realnemu stanju in korekcija motenj ni na mestu. Hipotermija povzroči reverzibilno zmanjšanje funkcije trombocitov, kar se kaže v podaljšanem času krvavitve, hiperfibrinolizi in aktivaciji komplementa.

### **Testi koagulacije**

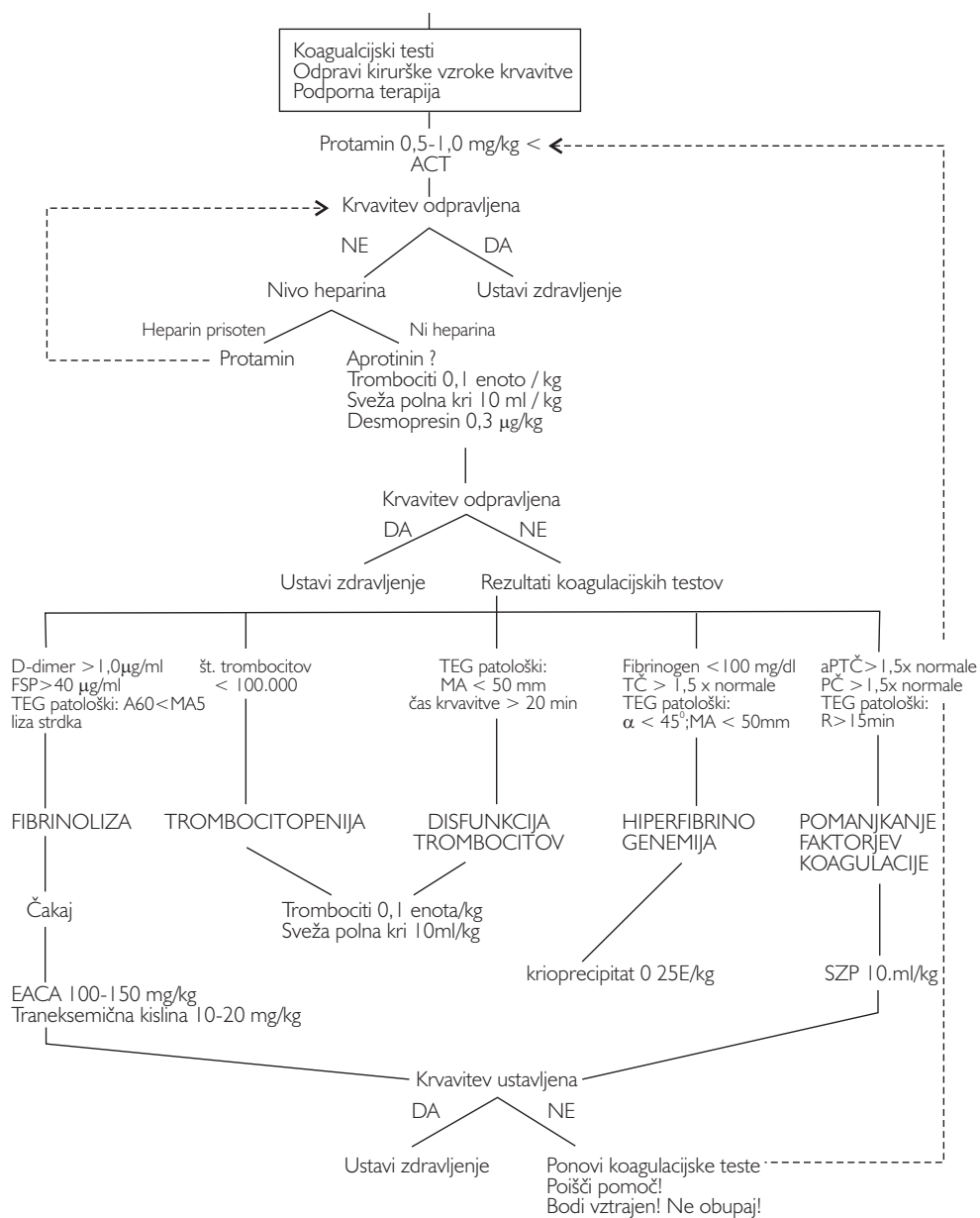
V primeru krvavitve je še enkrat pomembno poudariti poznavanje fiziologije in patofiziologije koagulacije. Preoperativna ocena stanja in priprava zelo zmanjšata možnost krvavitve po operativnem posegu zaradi motenj strjevanja. Pri bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska zdravila je potrebno opraviti še test agregacije trombocitov. V primeru masivne krvavitve po operativnem posegu je čas naš sovražnik, saj razen ACT (activated clotting time) ni nobenega drugega hitrega testa, kot sta agregacije trombocitov in določevanje razgradnih produktov fibrinogena. Zelo hitro sta dosegljiva testa protrombinskega časa (PT) in aktiviranega protrombinskega časa (aPPT). Za ostale teste je potrebno imeti vsaj eno uro časa, kar pa krvavitev velikokrat ne dopušča (tromboelastogram – TEG, agregacija trombocitov, razgradni produkti fibrinogena – FDP).

### **Prekomerna krvavitev po programski operaciji na srcu z uporabo ZTKO**

Motnja hemostaze povzročena z ZTKO se pokaže po operativnem posegu v obliki prekomerne krvavitve, ki bolnika lahko življenjsko ogroža. Največji sovražnik vzročnemu zdravljenju motenj hemostaze je čas (Slika 2). Pomanjkanje časa ob masivni krvavitvi, pa nas prisiljuje v časih k je zelo empirični terapiji ali terapiji iz obupa, ki pa je draga in retrogradno gledano tudi nesmiselna. Najprej pomislimo na krvavitev povezano z operativnim posegom – kirurška krvavitev, še posebej če sta hitro dosegljivi testi PT, aPTT in ACT normalni in količina krvi, ki priteče po substernalnem drenu 10 ml/kg TT/h ali 8 ml/kgTT/2 uri ali 6 ml/kgTT v treh urah. Največkrat se vzroka ne najde, krvavitev pa preneha? Posebno pozornost se posveti ob besedah kirurga, da tkivo mezi in/ali ob predhodni terapiji z aspirinom (14) in/ali heparinom. Transfuzija velike količine krvi z namenom, da se krvavitev ustavi so največkrat nesmiselne. Uporablja se zbiranje izgubljene krvi in ponovno infundiranje. ACT ob hipotermiji daje velikokrat "napačne" rezultate in s tem napačno terapijo. Transfuzija krvi iz ZTKO je heparinizirana in s tem vnašamo dodatno heparin. Potrebna je kontrola ACT tudi na krajši čas od ene ure. (15) Naslednji korak je dajanje sveže zmrznjene plazme, ki je namenjena tudi dvigu koncentracije AT III. Empirično se posega po trombocitni plazmi tudi pri številu trombocitov nad 100.000. Osnovo za to nam dajejo patofiziološki mehanizmi motenj koagulacije med ZTKO. Naslednji korak predstavlja aplikacija aprotinina kot močnega inhibitorja številnih proteolitičnih encimov (plazmin, kalikrein, F XIIa... ). Uporaba aprotinina je v pooperativnem obdobju temelj razprav, medtem ko je njegova vloga med ZTKO dokazno uporabna, vendar pa predraga v odnosu na korist (11,13,16-18). S tem posegamo že na področje zdravljenja fibrinolize, kjer se uporablja epsilon-aminokaprnska kislina v odmerku 100 – 150 mg/kgTT v bolusu in nato 10 – 20 mg/kgTT/h. Lahko se uporablja tudi tranexaminska kislina. (19-20). Desmopresina, ki se uporablja med drugim tudi za dvig koncentracije faktorja VIII in izboljšanje trombocitne funkcije v naši praksi še nismo uporabili. Ob vsem se kontrolira hemogram. Uporaba zbiranja krvi s cell

saverjem pa pomeni ob ohranitvi eritrocitov tudi odstranitev trombocitov in plazme, kar ne pripomore k izboljšanju koagulabilnosti. Velikokrat se kirurg zanaša na motnje hemostaze in k ponovni operaciji ne pristopi dovolj hitro, kar pomeni dodatne motnje hemostaze zaradi prekomerne transfuzije kristaloidov in koloidov in tudi do ponovnega delovanja heparina (heparin rebound). Šele na osnovi dobljenih testov koagulacije je lahko terapija motenj usmerjena. Indirektno na zmanjšanje krvavitve in motnje hemostaze vplivamo z umetnim predihavanjem z nadtlakom (PEEP), normotenzijo in normotermijo. 24 ur po operaciji so testi hemostaze v 90-ih % normalni.

### ČEZMERNNA KRVAVITEV PO ZTKO



Slika 2: prikaz algoritma zdravljenja krvavitve po programski operaciji na srcu z uporabo ZTKO (TEG = tromboelastogram, EACA = epsilon kapronska kislina)

## **Zaključek**

Teško bi izpustili en sam mehanizem ali segment v mehanizmu strjevanja krvi, ki ne bi bil direktno ali indirektno prizadet pri operaciji srca z uporabo ZTKO. Motnje strjevanja se kažejo v čezmerni krvavitvi po operativnem posegu, kjer pa nas hitrost izgube krvi ob pomanjkanju hitrih testov hemostaze naravnost prisili v empirično in velikokrat nesmiselno terapijo in razmetavanje krvi in krvnih pripravkov. Spoznanja na področju zgradbe, predvsem pa metabolizma trombocitov, ki so glavna tarča motene koagulacije, nas bodo privedla do zmanjšanja in smiselne uporabe krvi, krvnih pripravkov in krvi pri programskih operacijah na srcu z uporabo ZTKO. (21)



## LITERATURA

1. Levy JH, Salmenpera MT, Bailey JM, Ramsay JG. Postoperative Circulatory Control in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993: 1168-90
2. Shapiro BA, Vender JS. Postoperative respiratory management in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993: 1149-67
3. Ferraris VA, Ferraris SP: Limiting Excessive Postoperative Blood Transfusion after Cardiac Procedures. *Texas Heart Inst J* 1995;22:216-7)
4. Oraves EJ. National hospital discharge survey: Annual summary 1991. *Vital Health sta*, 1993;114:1-62
5. Edmunds LH. Effects of cardiopulmonary bypass on the coagulation system. *Cardiol Young*, 1993;3:251-256
6. Iskander GP, Cheng EY. Fundamentals of normal hemostasis. *Anesthesiology Clinic of North America*, 1999;4:715-31
7. Campell FW, Jobes DR, Ellison N. Coagulation Management During and after Cardiopulmonary Bypass. In: Hensley FA, Martin DR eds. A practical approach to cardiac anesthesia 2nd ed, Boston etc: Little, Brown and Company, 1995:435-61
8. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulant Monitoring during Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 1999;4:1122-50
9. Norrig E, Horrow JC. Coagulation and Coagulopathies in Cardiac Surgery . In: Youngberg JA, Lake CL, Wilson RS eds. Cardiac Vascular and Thoracic Anesthesia. Churchill Livingstone, New York etc, 2000:779-91
10. Horrov J. Management of coagulation and bleeding disorders in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993:951-90
11. Bick RL. Physiology and Pathophysiology of Hemostasis during Cardiac Surgery in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:1-44
12. Edmunds LH. Cardiopulmonary Bypass and Blood. in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:45-66
13. McGiffin DC, Kirklín JK. Complement and Damaging Effects of Pulmonary Bypass. In: Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:67-82
14. Gibbs NM, Weightman WM, Thackray NM et al. The effects of Recent Aspirin Ingestion on Platelet function in Cardiac Surgical Patient. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:55-9
15. Mochisuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamin Reversal of Heparin Affects Platelet Aggregation and Activated Clotting Time After Cardiopulmonary bypass. *Anest Analg*, 1998;87:781-5
16. Oliver WC, Nuttall GA. Platelet function and Cardiopulmonary bypass in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:83-102
17. Royston D. Pro: Aprotinin Should Be Used in Patients Undergoing Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:121-125
18. Royston D. Pro: Aprotinin Should Be Used in Patients Undergoing Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:121-125
19. Slauther TF, Faghieh F, Grenberg CS et al. The effects of epsilon-aminocaproic Acid on Fibrinolysis and Thrombin Generation During Cardiac Surgery. *Anesth Analg* , 1997;85:1221-6
20. Chen RH, Frazier OH, Cooley Da. Antifibrinolytic Therapy in Cardiac Surgery. *Texas Heart Inst J*, 1996;22:211-5
21. Cooley DA. Conservation of Blood During Cardiovascular Surgery. *The American Journal of Surgery*, 1995;170, suppl No 6A:538-98.