

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE, HEPARİN DOZU VE SERBEST PLAZMA HEMOGLOBİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ*

Atilla USLU, Refik YİĞİT

Background and Design.- New equipments and methods which will be crucial in decreasing hemolyze rate have been experienced for the last years. For this reason, the equipments that are used in cardiopulmonary bypass (CPB) must show similarities to biological tissues. That's because, those equipments must be coated with immobilize heparin and thus it must be worked for gaining them similar attributes with vessel endothel. The aim is to decrease the mortality rate of operation incidence by decreasing contraindications result from CPB.

1) In the operations that make up the control group, full dose of systemic heparinization (4,0 mg/kg) with uncoated CPB system (UCS) was used.

2) In the experiment group, low dose systemic heparinization (1,5 mg/kg) with heparin coated CPB system (HCS) was used.

Results.- By taking the levels of free plasma hemoglobin (FpHb) in to consideration, the differences occurred in different stages within each group and the differences in same stages between opponent groups were observed.

In both HCS, UCS, and 30 mins after the operation, FpHb level started to gradually increase from the preoperative period level. In HCS, FpHb level stayed constants from

the beginning of the third period, and it decreased to period level after the fifth stage. In UCS, the level increased excessively until the forth period and then the level decreased gradually.

Conclusion.- FpHb levels of the UCS group were found to be statistically significantly higher than the HCS group in every stages of the than stage 1. ($p<0.05$).

Uslu A, Yiğit R. The relationship between the dose of heparin and free plasma hemoglobin in open heart surgery. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 37-42.

Günümüzde kalp hastalıklarının büyük bir kısmının cerrahi tedavisi, kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Bu ameliyatlar hastaların, kalp ve solunum fonksiyonlarının geçici olarak yerine getiren, Kalp-Akciğer Makinası (KAM) sayesinde yapılabilmektedir. KAM uygulanan hastaların hepsinde, klinik olarak bulgu vermese de, hücrel ve moleküler düzeyde morbiditeye neden olmaktadır.¹⁻³

KPB esnasında, KAM'nın oluşturduğu basınç, türbulans, osmotik basınçtaki değişimler hemolize neden olabilir. Yapılan araştırmalarda, KAM'nın oluşturduğu pozitif basınçtan çok, mediastendeki kanın, venöz rezervuara aspirasyonu sırasında oluşan negatif basıncın, eritrosit membranının fragilitasını artırarak, daha çok hemolize neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle, düşük akım ve hipotermi eritrositlerin şekil değiştirmesi, çökmesi ve kümeleşmesine neden olabilir.⁴⁻⁶

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri, KPB sistemlerinin, eritrositler üzerine olumsuz etkilerine kriter olarak, serbest plazma hemoglobin (SpHb) düzeyleri göz önüne alınmaktadır. SpHb seviyesi 40 mg/dl'yi geçtiğinde, böbrek tubuluslarında Hb artıkları oluşur ve hematüri görülür.

* *Anahtar Kelimeler:* Heparin Kaplı (HKS) ve Heparin Kaplı Olmayan (HKOS) KPB sistemleri, Serbest Plazma Hb (SpHb); *Key Words:* Heparin Coated (HCS) and Uncoated (UCS) CPB systems, Free plasma hemoglobin (FpHb); *Alındığı Tarih:* 6 Mart 2000; Dr. Atilla Uslu: İÜ Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı; Prof. Dr. Refik Yiğit: İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. R. Yiğit, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s1/011a6.htm>

Eğer bu miktar 100 mg/dl 'yi geçerse renal yetmezlik söz konusu olabilir. KPB'dan kaynaklanan hemoliz, operatif dönemde başlayarak, postoperatif 24 saat sonrada devam edebilir. Ayrıca, eritrosit miktarı, ameliyat sonrası 3-4 gün boyunca azalma devam edebilir. Bu durum, KPB esnasında parçalanmayan fakat hasar gören ve yarılanma ömürleri kısalmış eritrositlerin yıkımının devam etmesiyle açıklanmıştır.^{2-4,7,8}

KPB sırasında pıhtılaşmayı engellemek için, sistemik antikoagulan olan heparin kullanımı zorunludur. Yüksek doz heparin kullanımına rağmen, KPB sırasında ve/veya sonrasında; ciddi kanamalar, pulmoner ödem, nörolojik değişiklikler ve multiorgan hasarları görülmektedir.^{5,9} Bu komplikasyonlar; kanın yabancı yüzeye teması ile hemostatik mekanizmanın bozulması sonucu lökosit, trombosit ve kompleman aktivasyonuna, tromboemboli oluşumuna bağlanmıştır.^{10,11}

Heparin Kaplı Olmayan (HKOS) KPB sistemleri, günümüzde birçok açık kalp cerrahisi merkezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Açık kalp ameliyatları metotlarının hızla gelişmesine paralel olarak bu ameliyatlarda kullanılan, insan organizmasına verdikleri olumsuz etkileri en aza indirecek ürünlerinde keşfi sürmektedir.

KPB'dan kaynaklanan kontrendikasyonların azaltılması yönünde yapılan çalışmalar, damar endotelinin mikrovasküler yüzeyinin moleküler yapısının analizi ile ivme kazanmıştır.¹ Bu çalışmalar sonunda, mikrovasküler endotelyumun luminal yüzeyinde, biyolojik aktif maddelerle birlikte, heparin benzeri moleküllerin (heparan sülfat) bulunduğu görülmüştür. Bu bulgular, KPB sistemlerinin yüzeylerinde heparinle kaplanması fikrini ortaya çıkartmıştır. Bu fikrin teknolojik olarak uygulanabilmesi, KPB'dan kaynaklanan komplikasyonların azaltılması yönünde en ümit verici yaklaşım

olmuştur. Heparin Kaplı Sistem (HKS)'ler sayesinde düşük doz sistemik heparinizasyon kullanarak, KPB'ın eritrositler üzerindeki olumsuz etkilerini azaltılabileceği, ameliyat sonrası mortalite ve morbidite oranını düşüreceği yönünde yeni bilgiler elde edilmektedir.^{6,12-14}

Bu bilgilere göre, açık kalp cerrahisinde heparin kaplanmamış ve heparin kaplanmış iki kardiyopulmoner bypass sistemlerinin, *Serbest plazma Hemoglobin (spHb)* düzeylerine etkilerini karşılaştırmaya yönelik bu çalışmayı yapmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsünde, İskemik Kalp Hastalığı ve Kalp Kapağı Yetmezliği Tanısı ile Kalp Damar Cerrahisi ABD'nde, Koroner Arter Bypass Grefti ve Kalp Kapak Replasmanı uygulanan 22 erkek 8 kadın toplam 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmamıza enfeksiyon, diabetes, koagülasyon bozukluğu, renal ve hepatik yetmezliği bulunmayan hastalar alınmıştır.

1.) Kontrol Grubu (n:15): DIDEKO D 703 *Compactflo*[®]

Ameliyatlarında *Heparin Kaplı Olmayan (HKOS) KPB Sistemi* kullanılanlar.

Full doz sistemik heparinizasyon (4,0 mg/kg).

2.) Deney Grubu (n:15): Baxter *Spiral GOLD™ Duraflo*^{®II}

Ameliyatlarında *Heparin Kaplı (HKS) KPB Sistemi* kullanılanlar .

Düşük doz sistemik heparinizasyon (1,5 mg/kg).

Her iki Grubun ameliyatında *STOCKERT SHILEY™ Roller Pump* kullanıldı.

Preop Dönem:

Çalışmaya alınan tüm hastalar operasyondan 30 dk. önce, 5 mg/kg IM morfin premedikasyonu yapılmıştır. Daha sonra genel anestezi uygulanarak endotrekeal entübasyon yapıldı. İndüksiyon 0,15 mg/kg midazolam, 10

mgr/kg fentanyl ve 0,1 mg/kg vecuronium ile sağlandıktan sonra toplam 100-150 mgr/kg midazolam ile anestezi sürdürülmüştür. Bu döneme ait kan örnekleri santral ven kateterinden alındı. Hastalarda *Aktive edilmiş Pıhtılaşma Zamanı (ACT)* değerleri ölçüldü. Sternotomiden önce hastalara (5 ml/dk), 2 x 500.000 KUI *Trasyolol (Aprotinin)*, verildi. Bu döneme ait kan örnekleri santral ven kateterinden alındı.

Hastanın patolojisine göre; sadece *Koroner Arter Bypass Greft (CABG)* ameliyatı uygulanacak hastalarda, *Left Internal Mammary Arter (LIMA)*, *Right Internal Mammary Arter (RIMA)* ve/veya *safen ven* damar greftleri çıkartıldı.

Her iki gruba ait KAM aynı şekilde hazırlandı. Oksijenatörlerin total prime volümleri; KPB sırasında hasta % Hct: 25-28 olacak şekilde hazırlandı. Prime volüm olarak; % 0.9 *İzotonik NaCl*, % 10 *Exphase®*, 2x500.000 KUI *Trasyolol® (Aprotinin)*, % 20 *Mannitol* (4,0 ml/kg), *Kan*, proflaktik olarak geniş spektrumlu *Cefizox®* 1gr (sodyum setizoksim) gr/hasta antibiyotigi ve sadece kontrol grubu pompa prime volümü içine 1cc: 5.000 IU *Liquemine® Heparin* (Sodyum) Roche ilave edildi.

Operatif Dönem:

Her iki gruba da aynı cerrahi prosedür uygulandı. Aorta ve venöz kanülasyonlar yapıldı ve KPB'ya başlandı. Hastalar internal olarak 28°C'ye soğutuldu. Ameliyat esnasında miyokardı korumak için KAM'dan direkt, *Antegrade/Retrograde Soğuk Kan Kardiolejesi* kullanıldı.

KPB süresince *ortalama sistolik basınç 70-80 mmHg* arasında tutulmaya çalışıldı. KPB'ya başladıktan 5, 30 dk ve aorta kross klemp kalktıktan sonra kan örnekleri alındı. Kan gazları (*pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, ABE, SAT*) ve elektrolit (*Na⁺, K⁺*) düzeyleri fizyolojik düzeyde tutuldu.

Postoperatif Dönem:

KPB sona erdikten sonra, hastaya verilen heparini nötralize etmek için 1:1 oranında *protamin* verildi. Bu esnada hastaya verilen diğer anestetik maddelerle birlikte, son doz olan biüretten (5 ml/dk), 2 x 500.000 KUI *Trasyolol (Aprotinin)* verildi. Protamin infüzyonu ile pıhtılaşma sağlandıktan sonra kan örnek-

leri alındı. Bu işlem, hastalar cerrahi yoğun bakım ünitesine alındıktan 12, 24, 48 saat sonra da, tekrar edildi.

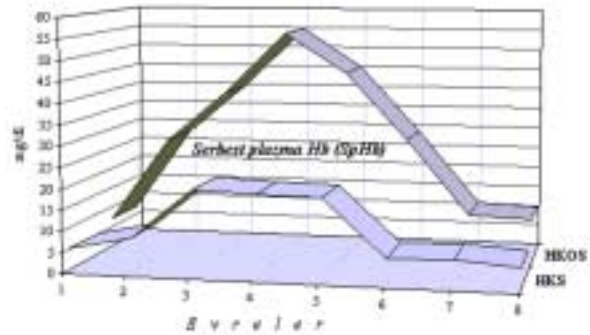
SpHb için alınan kan örnekleri 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Analiz gününe kadar serumlar (-40°C) derin dondurucuda saklandı. Her iki grup için değerlendirmede kullanılan verilerin ortalamalarının istatistiksel analizi *Student-t* testine göre yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olgulara *uygulanan ameliyat türü, cinsiyet, yaş, ağırlık, Vücut Yüzey Alanı, Kardiyopulmoner Bypass ve Aorta Kross Klemp Süresi* dağılımlarında, her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo I).

Operasyon öncesi dönem evre 1 hariç, diğer bütün evrelerde ortalama SpHb değerleri HKOS grubunda, HKS grubuna oranla, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Grupların kendi içindeki evrelere göre değişimleri ise; HKS grubunda operasyon öncesi SpHb değerleri 5.16 ± 2.31 mg/dl iken, evre 2'den itibaren artmaya başlamış (8.25 ± 3.80 mg/dl) bu değer evre 3'te en yüksek düzeyine (20.03±14.81 mg/dl) ulaşmıştır. Evre 3'ten itibaren istatistiksel olarak anlamlı artış, evre 4 ve 5'ten itibaren azalmaya başlamıştır. Fakat yine istatistiksel olarak anlamlı olan bu fark, ope-



Şekil 1. HKS ve HKOS gruplarının her evredeki ortalama Serbest plazma Hemoglobini (SpHb) düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo I. Her İki Gruba Ait Olgular ve Çalışma Konularına Göre Dağılımları

Olguların Özellikleri (n:30)	Dideco D 703 Compactflo®	Baxter Spiral GOLD™ Duraflo® II
Yaş (yıl)	(42-68) 54.6 ± 9.3	(38-70) 55.6 ± 8.4
Cins (E/K)	11 Erkek (% 73) + 4 Kadın (%27)	11 Erkek (% 73) + 4 Kadın (% 27)
Ağırlık (kg)	(53-93) 73.4 ± 9.7	(60-85) 72.0 ± 8.7
VYA (m ²)	1.80 ± 0.07	1.79 ± 0.08
Her İki Gruba Uygulanan Ameliyat Türü	10 CABG	11 CABG
Dağılımları	2 CABG+Anevrizmektomi	1 CABG+Anevrizmektomi
	1 CABG+AVR	1 CABG+AVR
	1 MVR	1 CABG+MVR
	1 AVR	1 AVR+MVR
KPB Süresi (dk)	(95-195) 127.6 ± 33.3	(68-231) 124.4 ± 38.7
Aorta Kross Klemp Süresi (dk)	(44-114) 77.4 ± 20.9	(36-115) 74.9 ± 22.2
Greft Sayısı (Adet/hasta)	(2-7) 3.20 ± 1.29	(2-5) 3.13 ± 1.07
LIMA (Adet/hasta)	(12) %80	(13) % 86
RIMA (Adet/hasta)	(9) % 60	(7) % 46
BIMA=LIMA + RIMA	(7) % 46	(8) % 53
Operatif Diürez (ml)	1.501 ± 3.12	1.454 ± 2.76
Heparin Dozu (mg/kg)	4	1.5
Protamin Dozu (Ü/kg)	400	150
ACT Süresi (sn)	400-450	300-350

rasyon öncesi dönem düzeyine ancak evre 6 'da ulaşabilmiştir.

HKOS grubunda operasyon öncesi SpHb değerleri 7.22 ± 3.68 mg/dl iken, evre 2'den itibaren hızla artmaya başlamış (27.62 ± 19.16 mg/dl) ve bu değer, evre 4'te en yüksek düzeyine (54.83 ± 34.02 mg/dl)

Tablo II. HKS ve HKOS Gruplarının Her Evredeki Ortalama Serbest plazma Hemoglobini (SpHb) Düzeylerinin karşılaştırılması. İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)*

EVRE- LER	HKS	HKOS	p
1	5.16 ± 2.31	7.22 ± 3.68	p > 0.05
2	8.25 ± 3.80	27.62 ± 19.16	p < 0.05*
3	20.03 ± 14.81	40.13 ± 25.30	p < 0.05*
4	19.52 ± 6.34	54.83 ± 34.02	p < 0.05*
5	19.14 ± 15.05	45.26 ± 19.68	p < 0.05*
6	5.86 ± 2.51	29.13 ± 21.97	p < 0.05*
7	6.00 ± 4.12	11.28 ± 6.28	p < 0.05*
8	4.90 ± 3.15	10.53 ± 7.21	p < 0.05*

ulaşmıştır. Evre 4'ten itibaren düşüş devam etmiş fakat evre 8'de dahi operasyon öncesi düzeyine dönmemiştir.

TARTIŞMA

KPB esnasında, KAM'nın oluşturduğu basınç, türbulans, operasyon sırasında kullanılan sıvıların neden olduğu hemo-dilüsyon, hipotermi ve osmotik basınç değişimleri gibi etkenler, yaşlı eritrositlerde fragilitiyi artırır ve hemolize olmalarına neden olurlar. Bu konu ile ilgili olarak; Yiğit ve ark.¹⁵ operasyon sırasında ve operasyondan sonra hastaların eritrositlerinde osmotik direnç ve fragilite değişimlerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmalar sonucunda, eritrositlerde minimal ve maksimal osmotik direnç sınırlarını ve gerçek hemoliz oranını belirleyen, hemolitik inkrement değerlerini saptamışlardır. Operasyon sonunda eritrositlerde osmotik direnci düşük, fragilitiyi yüksek bulmuşlardır.

Diğer taraftan, Lohrer ve ark.¹⁶ KPB öncesi ve sonrasında KAM'dan kaynaklanan mekanik travmanın, eritrositlerin membran proteinleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve hemoliz olayına sadece mekanik travmanın neden olamayacağı, diğer etkenlerinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Lamon,⁸ eritrositleri krom (Cr⁵¹) ile işaretleyerek yaptığı araştırma sonucunda Lohrer ve ark.'nın ileri sürdükleri görüşü destekleyecek şekilde; KPB'ın direkt olarak eritrositlerde hasara neden olmadığı kanaatine varmışlardır.

Salama ve ark.⁵ KPB sonrası *Terminal Kompleman Kompleksinin (TCC: C5b-9)* parçalanmış granülosit ve eritrositler üzerinde bulunurken, sağlam eritrositler üzerinde bulunmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre, kümelenmiş *Immünglobulin G (IgG)* ve *C5a*, lökositleri aktive edebilir. Aktive edilmiş lökositler otolog eritrositleri parçalayarak hemolize uğratabilirler.¹⁷

Fuson,¹⁸ in vitro koşullarda hareketsiz otolog IgG kümelerinin, insan eritrositlerini parçalamak için lenfositleri indüklediklerini göstermiştir. Bu bilgiler ışığında, KPB sırasında hemolizin mekanik travmadan çok hücrel ve humoral cevap sonucunda meydana geldiği düşünülebilir.

KPB sırasında, hemoliz olayının göstergesi olan, SpHb değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında, HKS grubundaki değerler HKOS grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. HKS grubunda postoperatif 12. saatte SpHb değerleri KPB öncesi değerlere dönerken, HKOS grubunda ancak postoperatif 48. saatte KPB öncesi değerlere yaklaşmıştır.

Gu ve ark.¹⁹ araştırmalarında, bulgularımıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Ameliyatlarında HKS kullanılan hastalarda SpHb değerlerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. KPB sırasındaki hemolizden, mekanik travmadan çok,

TCC'nin sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle artmış hemoliz, HKOS grubunda TCC'nin daha yüksek miktarda meydana gelmesine bağlanabilir.^{5,9,17,20}

KPB sırasında, böbreğin dış korteksine yerleşen mikroembolilerin, kanın travmaya uğraması sonucu oluşan vazoaaktif maddelerin ve muhtemelen SpHb'in böbrek tubullerinde presipitasyonu sonucunda, idrar çıkışını azalttığı saptanmıştır. *Akut Tubuler Nekrosis (ATN)*le sonuçlanan bu durum, mortaliteyi artıran önemli bir komplikasyondur.²¹

Çalışmalarımızda ameliyatlarında heparin kaplı KPB sistemleri kullandığımız olguların, SpHb seviyeleri, heparin kaplı olmayan KPB sistemleri kullanılan olgulara oranla istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Bu nedenle, muhtemelen KPB sırasında vücudun geliştirdiği humoral ve hücrel cevap aktivasyonundan kaynaklanan hemoliz olayının, heparin kaplı KPB sistemlerinin kullanılmasıyla daha aza indirilebileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Açık kalp cerrahisinde *Heparin Kaplı Olmayan (HKOS) kardiyopulmoner bypass sistemleri (KPB)*, yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu, operatif ve postoperatif dönemlerde çok ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlardan biriside eritrositlerde hemolize neden olarak, *Serbest plazma Hemoglobin (SpHb)* seviyesini artırmasıdır. Yeni geliştirilen *Heparin Kaplı (HKS) KPB sistemlerinin* bu komplikasyonları azaltacağı ileri sürülmektedir. Çalışmalarımızda; ameliyatlarında *heparin kaplı KPB sistemleri + düşük doz (1,5 mg/kg) sistemik heparinizasyon* kullandığımız olguların SpHb seviyeleri, *heparin kaplı olmayan KPB sistemleri + full doz (4,0 mg/kg) sistemik heparinizasyon* kullanılan olgulara oranla istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlarımız bize; KPB esnasında vücu-

dun geliştirdiği humoral ve hücrel cevap aktivasyonundan kaynaklanan hemoliz olayının, heparin kaplı KPB sistemlerinin kullanılmasıyla daha aza indirilebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Hsu LC. Heparin-coating of bypass circuits. Principles of heparin-coating techniques. *Perfusion* 1991; 6: 209-219.
- Kay PH. Techniques in extracorporeal circulation. Second edition. Butterworth-Heinemann Ltd. 1992; 322.
- Kesteven, PJJ. Haemostatic changes during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1990; 5 (suppl): 9-19.
- Bing FC, Baker RW. Determination of hemoglobin in minute amounts of blood by Wu's method. *J Biol Chem* 1981; 92: 589.
- Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1988; 318: 408-414.
- Von Segesser LK, Weiss BM, Turina MI. Perfusion with heparin-coated equipment: potential for clinical use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2: 373-380.
- Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171.
- Lamon E, Bethhard A, Powell TJ Jr, Blackstone EH. Hemolysis after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 751-758.
- Pekna MMD, Hagman L, Halden E, et al. Complement activation during CPB: Effects of immobilize heparin. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 421-424.
- Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, et al. Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 688.
- Blauth CI, Arnold JV, Kohner EM, Taylor KM. Retinal microembolism during cardiopulmonary bypass demonstrated by fluorescein angiography. *Lancet* 1986; 837-839.
- Uslu A, Yiğit R. Açık kalp cerrahisinde, heparin kaplı kardiyopulmoner bypass sistemlerinin kullanılmasının, entübasyon sürelerine etkileri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜ-SAD) XXV. Ulusal Kongresi. (TP 076), 1999.
- Videm V, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL. Biocompatibility of extracorporeal circulation: in vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 654-660.
- Von Segesser LK. Experimental and clinical experience with Duraflo II heparin surface coated perfusion equipment. *Phatophysiol Techn CPB* 1992; 15.
- Yiğit G, Karaturan N, Toktamış N, Aykaç. Açık kalp cerrahisinde perfüzyon pompalarında kullanılan kan örneklerinde osmotik fragilite araştırması. Bildiri S: 30. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XIV Ulusal Kongresi, 1988.
- Lohrer RM, Trammer AR, Dietrich W, et al. The influence of extracorporeal circulation and hemoseparation on red cell deformability and membrane proteins in coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 735-740.
- Tamura A, Sato T, Fujii T. Shape change of erythrocyte induced by plasma during CPB for open heart surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1990; 38: 1152-1157.
- Fuson EW. Non-specific human lymphocyte-mediated cytotoxicity induced by immobilized IgG aggregate. *Cell Immunol* 1981; 60: 403-414.
- Gu YJ, van Oeveren W. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to CPB. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 917-922.
- Yiğit R, Uslu A. Açık kalp cerrahisinde, düşük doz sistemik heparinizasyon ve heparin kaplı kardiyopulmoner Bypass sistemlerinin kullanılmasının postoperatif dönemde kan kaybı düzeylerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Tıp Kurul-tayı (poster) 1988.
- Utley JR. Renal effects of CPB. Pathophysiology and techniques of CPB, Vol 2. Baltimore, Williams&Wilkins, 1982; 40-54.