

ISSN 0301-7362



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL
TIP FAKÜLTESİ
MECMUASI

CİLT : 61
SAYI : 1
1998

3 AYDA BİR YAYINLANIR.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ MECMUASI



Cilt : 61

Sayı : 1

1998

3 AYDA BİR YAYINLANIR

**İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı (VASİŞ)
tarafından bastırılmıştır.**

Yayın Kurulu

**YAKUT IRMAK ÖZDEN, ERGİN SENCER,
YAVUZ BOZFAKIOĞLU, SERDAR ERDİNE, YUSUF ORHAN**

Editör:

ENGİN SENCER

Teknik Sorumlu:

SERDAR ERDİNE

OKURLARA BİLGİ

"İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası", İstanbul Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi hekimlik alanındaki orijinal araştırmaları, vaka takdim ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını, yayın tanıtımlarını ve haberlerini, Fakültenin tertiplelediği konferans ve sempozyumları, yazılar hakkındaki soruları ve yazarlara mektupları kapsar. Yazılarla ilgili ayrıntılı bilgi "Yazarlara Bilgi" bölümünde belirtilmiştir.

"İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası", üç ayda bir çıkar, dört sayfa bir cilttir. Dergiye yıllık abone ücreti 1998 yılı için 10 milyon TL dir. İstanbul Tıp Fakültesi öğretim üyeleri için bir abonman ücreti uygulanır.

Abone istekleri ve tüm yazılar "Yayın Kurulu'na" gönderilmektedir.

Adres: Yayın Kurulu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çapa 34390-İstanbul

Tel: (0212) 534 00 50 / 2562

Fax: (0212) 631 02 76

Yapım: PENTAMED LTD. / (0212) 528 60 81

Baskı: ARBAS LTD.

ISSN 0378 - 6358

Excerpta Medica'da site edilmiştir.

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE HEPARİN KAPLI KARDİYOPULMONER BYPASS SİSTEMLERİNİN HEMOLİZ YÖNÜNDEN İNCELENMESİ

Mustafa GÜDEN*, Barbaros KİNOĞLU*, M. Salih BİLAL*, Sevda ÖZ**,
Atilla USLU*, Tayyar SARIOĞLU*, Cihat BAKAY*, Rüstem OLGA*

ÖZET

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kanın yabancı yüzeyler ile teması, hemoliz, lökopeni ve koagülopati gibi olumsuz etkilere yol açtığı bilinmektedir. Günümüzde KPB'nin bu etkilerini azaltmak amacı ile biyolojik olarak uyumlu olduğu kabul edilen heparin kaplı sistemler geliştirilmiştir.

Çalışmamızda: KPB sırasında heparin kaplı sistem (HKS) ile heparin kaplı olmayan sistem (HKOS) kullanılan onbeşer kişiden oluşan iki grup hasta hemoliz yönünden incelendi. HKOS grubunda tam doz heparinizasyon (4 mg/dl) ile antikoagülasyon ile aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 saniye üzerinde tutulmasına rağmen, HKS grubunda yarı doz heparinizasyon (2 mg/kg) ile ACT 350-400 saniye arasında tutuldu. Plazma serbest hemoglobin (PSHb) düzeyi KPB sırasında HKOS grubunda anlamlı olarak yüksek seyretti. HKS grubunda PSHb değeri postoperatif değere dönerken, bu evrede HKOS grubunda anlamlı olarak yüksek seyretti ve ancak 48. saatte preoperatif değerlere yaklaştı. Diğer yandan HKS grubunda postoperatif kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacı anlamlı şekilde düşük bulundu.

Sonuç olarak ; heparin kaplı sistemlerin, yarı doz heparinizasyon ile güvenli bir KPB imkan sağlanmasının yanısıra, hemodiyaliz etkilerinin de daha düşük olması nedeni ile tercih edilebileceği kanaatini uyandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Heparin kaplı kardiyopulmoner bypass sistemleri, hemoliz.

SUMMARY

Evaluation of heparin-Coated Cardiopulmonary bypass Circuits Concerning Hemolysis in Open Heart Surgery. It is known that the contact of blood with foreign surfaces during the cardiopulmonary bypass causes some deleterious effects such as hemolysis, leucopenia and coagulopathy. Today, heparin coated circuits that are accepted biocompatible, have been improved to reduce these effects.

In our study, two groups consisting of 15 patients in whom heparin coated and uncoated circuits were used during cardiopulmonary bypass have been evaluated for hemolysis. Full dose heparinisation and ACT exceeding 480 seconds applied to the uncoated group in spite of the half dose heparinisation and ACT between 350-400 second applied to the heparin group. The free plasma hemoglobin level were significantly higher in the uncoated group during the cardiopulmonary bypass. In the heparin coated group, free plasma hemoglobin level returned to the initial values at the 12th postoperative hour while it remained significantly higher in the uncoated group and returned close to the initial levels after 48 hours. On the other hand postoperative bleeding and the need for blood transfusion were significantly lower in the heparin coated group.

As a results, it seems that the heparin coated may be preferred for the lower hemolysis effects and their this safe cardiopulmonary bypass acquired with half dose heparinisation.

Key Words: Heparin-coated CPB circuits, hemolysis.

GİRİŞ

Günümüzde gerek teknolojik gerekse cerrahi tecrübelerdeki ilerlemelere rağmen, açık kalp cerrahisinin vazgeçilmesi unsuru olan kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) yan etkileri tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Her zaman klinik olarak bulgu vermese bile KPB'nin hücrel ve moleküler düzeyde bazı değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. KPB sonrası, hemoliz, lökopeni, koagülopati ve nonspesifik sistemik reaksiyonlarla seyreden tablo postperfüzyon sendromu olarak tanımlanmaktadır (3). Temel nedeni KPB sırasında kanın yabancı (nonendotelize) yüzeylere teması sonucu vücutta yaygın enflamatuvar reaksiyona dayanan bu tablo, klinik olarak akut respiratuvar distress sendromu ve şok ile sonuçlanabilecek sistemik organ disfonksiyonlarına neden olabilmektedir (18).

KPB esnasında ortaya çıkabilen bu istenmeyen etkileri asgariye indirebilmek düşüncesi ile son yıllarda biyolojik yüzeylerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar yapılmaktadır. KPB sırasında heparin kaplı sistemler (HKS) bu amaç için üretilmiş ve bunların kullanılmasıyla yabancı yüzeye bağlı enflamasyon reaksiyonlarının daha sınırlı olarak ortaya çıktığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Kliniğimizde yapılan bu prospektif çalışmada; HKS kullanılan bir grup hastada, peroperatif ve postoperatif hemoliz ile postoperatif kanama ve kan transfüzyon miktarı, heparin kaplı olmayan standart KPB sistemi kullanılan hastalar ile karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOD

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nde Kasım 1995 ile Ekim 1996 tarihleri arasında açık kalp ameliyatına alınan erişkin hastalardan 15'inde KPB sırasında, kanın temas ettiği tüm komponentlerin (oksijenatör, venöz rezervuar, tubing seti ve kanüller) heparin ile kaplı olduğu "Baxter spiral Gold Durolo II system" kullanıldı (Grup 1). Hastalarda; sternotomi öncesinde, KPB'nin 5. ve 30. dakikasınca, aort klempini açıldıktan sonra, protamin verildikten sonra ve postoperatif 12,24 ile 48. saatlerde plazma serbest hemoglobinin (PSHb) düzeyi tayin edildi. ayrıca postoperatif ilk 48 saatlik kanama miktarı ile

kan transfüzyon ihtiyacı belirlendi. Sonuçlar, demografik özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermeyen ve benzer patolojiler nedeni ile açık kalp ameliyatına alınarak KPB sırasında standart olarak heparin kaplı olmayan sistem (HKOS) kullanılan (Dideco D 703 compactflo oksijenatör ve Bıçakçılar tubing set) 15 kişilik kontrol grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldı (Tablo 1). Enfeksiyon, koagülasyon bozukluğu, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olguların tamamında median sternotomi öncesi, KPB esnasında ve protamin infüzyonu ile birlikte olmak üzere üç kez 1.000.000 Ü aprotinin verildi. Median sternotomi sonrası 1. grupta 2 mg/kg, 2. grupta ise 4 mg/kg heparin uygulandı. Prime solüsyonu her iki grup için 1000 ml izotonik, 500 ml exphase, 4 ml/kg. mannitol (% 20) 2. grup hastalarda ayrıca 5000 Ü heparin eklenerek hazırlandı. KPB sırasında orta dereceli (28-32°C) hipotermi sağlandı ve miyokard korunması kan kardiyoplejisinin yanısıra topikal soğuk uygulama ile yapıldı. Ameliyat boyunca antikoagülasyon aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile kontrol edildi (Medtronic hemotec ACT II cihazı ile). Birinci grupta ACT 350-400 sn arasında, 2. grupta ise 480 saniyenin üstünde tutuldu. ACT seviyesi bu değerlerin altına düştüğünde ilave doz heparin verildi. KPB sonrası HKS grubunda 200 Ü/kg, HKOS grubunda 400 Ü/kg protamin kullanıldı.

Kan örnekleri insizyon öncesi ve postoperatif dönemde santral venöz kataterden, ameliyat sonrasında ise oksijenatörden alındı. Sonuçlar, KPB esnasındaki hemodilüsyona göre düzeltildi. Plazma serbest hemoglobin seviyesi (PSHb) için alınan kan örnekleri 10 dakika, 3000 devirde santrifüje edilerek -400C'de saklandı ve seviyesi Crosby ile Furth'un modifiye metodu ile saptandı (5).

İstatistiksel değerlendirmede; her iki gruba ait verilerin ortalamaları Student t testi ile karşılaştırıldı ve p<0.05 olması halinde değişim değeri anlamlı kabul edildi. Grupların kendi içindeki değişkenlerin eşitliği ise Levene testi ile kontrol edildi.

SONUÇLAR

Her iki grup incelendiğinde KBP ve aortik klemp süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Birinci grupta postoperatif ortalama kanama miktarı ile 48 saat içinde ortalama 8.2 ± 3.39 ml/kg (min:3.4, max:14.6), diğerlerinde ise ortalama 11.56 ± 6.23 ml/kg (min:4.5, max:26) olarak tesbit edildi (Şekil 1).

Bunların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında kanamanın 1. grupta anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Postoperatif ortalama kan transfüzyon miktarı (Şekil 2)

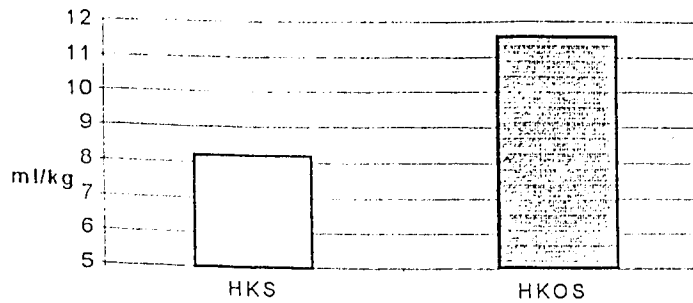
1. grupta 0-2 ünite arasında (ortalama 0.86 ± 0.91), 2. grupta ise 1-3 ünite arasında

(ortalama 1.46 ± 0.64) oldu ve bunların karşılaştırılmasında da HKS uygulanan hastalardaki transfüzyon miktarı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta da ilk evre belirlenen PSHb değeri KBP'nin 5. dakikasında itibaren anlamlı derecede yükselme gösterdi ($p < 0.05$). Bu artış 1. grupta 3. evreden, 2. grupta ise 4. evreden sonra durdu. Ancak 2. gruba ait ortalama PSHb değerleri bütün evrelerde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Her iki grubun kendi içindeki değerleri karşılaştırıldığında 2. grupta ortalama PSHb değeri ancak postoperatif 48. saatte başlangıç değerine yaklaşırken, 1. grupta ise postoperatif 12. saatte inisyal değerlere ulaştığı görüldü ($p > 0.05$) Şekil 3).

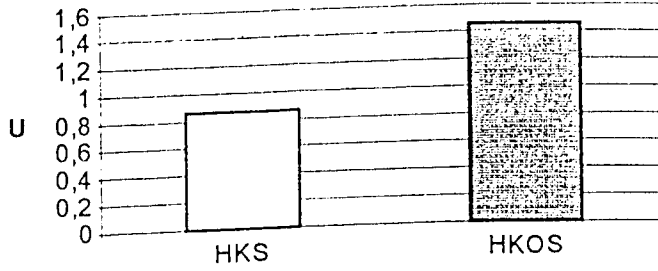
Tablo 1: Hastaların postoperatif özellikleri ve yapılan girişimler

	HKS (1. grup)	HOKS (2. grup)
Yaş (Yıl)	55.6 ± 8.4	54.6 ± 9.3
Ağırlık	72 ± 8.7	73.4 ± 9.7
CABG	11	10
CABG+AVR	1	1
CABG+Anev	1	2
CABG+MVR+TP	1	-
AVR+MVR	1	-
AVR	-	1
MVR	-	1
KPB süresi (Dak.)	124.4 ± 38.7	127.6 ± 33.3
Aort klemp süresi (Dak.)	74.9 ± 22.2	77.4 ± 20.9

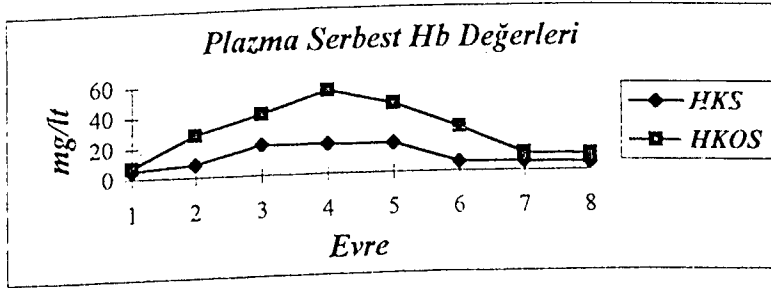
CABG: Aort-koroner bypass greftleme, Anev: Anevrizmektomi, MVR: Mitral kapak replasmanı, AVR: Aort kapak replasmanı, TP, Triküspit plasti, KBP: Kardiyopulmoner bypass



Şekil 1: İki grubun postoperatif ilk 48 saat kanama miktarlarının karşılaştırılması



Şekil 2: İki gruba ait postoperatif kan transfüzyon ihtiyacı



Şekil 3: İki grubun evrelere göre ortalama PSHb değerlerinin karşılaştırması

TARTIŞMA

Vücudun kompleman, koagülasyon, plazma kallikrein-kinin ve fibrinolitik sistemlerinin yanısıra, lökosit ve trombositler gibi savunma mekanizmaları KPB esnasında aktif hale geçerler. Bu sistemlerin aktivasyonunda; kanın yabancı yüzeyler ile teması, heparin, protamin kompleksi ve doku iskemisinin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (2,4). Aktivasyonun derecesi ile mekanik ventilasyon süresinde uzama, organ disfonksiyonları ve koagülasyonları arasındaki ilişki bilinmemektedir (10,15). KPB'in bu istenmeyen etkileri, kortikosteroid, aprotinin, diüretik, nonsteroid anti-enflamatuar ilaçların yanısıra, son yıllarda yaygın biçimde kabul gören ultrafiltrasyon uygulamalarına rağmen tam olarak bertaraf edilememiştir. HKS'ler biyolojik uyumlu yüzeylere sahip olması nedeniyle alternatif bir yaklaşım olarak ortaya konmuş olup, yapılan in vitro ve klinik çalışmalarda bu yöntem ile kompleman aktivasyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır (21). Nitçim Videm ve Pekna gibi araştırmacılar (17,22) HKS kullanılan hastalarda

yaptıkları çalışmalarda, C5a ve C5b-9 kompleman düzeyinin daha düşük bulduklarını ifade etmişlerdir.

KPB sırasında başlayan hemolizin postoperatif ilk 24 saatlik dönemde de devam ettiği PSIIb seviyesinin takibi ile gösterilmiştir (8). Ayrıca, eritrosit miktarının ameliyat sonrası 3-4 gün boyunca azaldığı birçok çalışmada gösterilmiş olup, bu durum KPB esnasında parçalanmayan fakat hasar gören ve yarılanma ömrü kısalmış olan eritrositlerin yıkımının devam etmesiyle açıklanmıştır (11). Lohrer ve arkadaşları, açık kalp ameliyatı sonrasında eritrosit yüzey proteinlerinin niteliğinde değişiklik meydana geldiğini, eritrositlerdeki şekil bozukluğu ve hemolizin sadece mekanik travma sonucu olmadığını ortaya koymuşlardır (14).

Lamon ve arkadaşları (13) da kromlu işaretlenmiş eritrositlerle yaptığı araştırmalarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Diğer yandan Salama ve arkadaşları, (18) KPB sonrası parçalanmış granülosit ve eritrositler üzerinde terminal kompleman kompleksini (C5b-9) olduğunu, buna karşılık sağlam eritrositler üzerinde ben

zer durumun olmadığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, hemoliz oluşmasında, mekanik travmadan çok C5b-9 kompleksinin sorumlu olduğunu ve bunun da HOKB kullanılan olgularda daha yüksek miktarda meydana geldiğini belirtmişlerdir (18). Benzer şekilde Fuson ve arkadaşlarının (6) invitro çalışmalarında, kümedenmiş immunglobulin ve C5a komplemanının lökositleri aktive ettiği ve bu aktif lökositlerin vücutta otolog eritrositleri parçaladığı bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığında, KPB sırasında hemolizin mekanik travmadan ziyade hümmoral ve hüresel immün cevap sonucunda meydana geldiğini söylemek mümkündür.

Çalışmamızda, KPB sırasında PSHb değerleri HKS kullanılan hastalarda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. HKS kullanılan hastalarda (1. grup) PHSB düzeyi postoperatif 12. saatte inisiyal değerlere dönerken, 2. grupta ancak postoperatif 48. saatte KPB öncesi değerlere yaklaşmıştır. Aynı şekilde Gu ve arkadaşları (7) da çalışmalarında, HKS kullandıkları olgularda PSHb değerlerini anlamlı olarak daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

ACT 180 saniyenin altına düşürülmeden üçte bir doz heparin verilerek HKS kullanılan hastalarda, postoperatif kanama miktarının ve kan transfüzyonu ihtiyacının HKOS kullanılanlara göre daha düşük olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (23,24). Buna karşılık Thelin ve arkadaşlarının (25), 300 saniyenin altındaki ACT düzeylerinin benzer sonuçlar bulduklarını ifade ederken, HKS kullanılan ancak normal doz heparin verilerek ACT 300 saniyenin üzerinde tutulan hastalarda her iki sistem arasında anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, HKS kullanılan hastalarda yarı doz heparin verilerek ACT düzeyi 350-400 sn civarında tutuldu ve bu grubun postoperatif kanama ve kan transfüzyon ihtiyacı anlamlı derecede düşük bulundu. Literatürde yer alan birçok hayvan deneyinde, HKS kullanılarak heparin verilmeden sürdürülen KPB sonrasında sistemde hiçbir pıhtı görülmediği bildirilmiştir (1,16,19,20,26). Bizim de her iki grup hastalarımızda kullanılan oksijenatörlerin yanı sıra arteriyel filtrelerin ameliyat sonrası sö-

külerek su ile yıkandıktan sonra yapılan makroskopik tetkikinde herhangi bir tortu veya pıhtı oluşumuna rastlanmadı. Klinik olarak HOKS'lerde standart heparinizasyon kullanılmadığı zaman önemli miktarda pıhtılaşma görüldüğü halde, düşük doz heparin altında HKS'lerin trombozeistanı, hematolojik, biyokimyasal ve elektronik mikroskopu ile yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur (12,27).

Diğer yandan Jones ve arkadaşları (9), HKS kullanılan hastaların düşük doz protamine ihtiyacı göstermelerini, bu preparatların yol açtığı kompleman aktivasyonu, vazodilatasyon, pulmoner hipertansiyon, bradikardi ve anaflaktik reaksiyon gibi yan etkilerden uzaklaşmasına imkan vermesi bakımından da önemli bir avantaj sağladığını bildirmişlerdir.

Düşük doz heparinizasyon ile kullanılan HKS'lerde; ACT seviyesinin sık sık ölçülmesi, KPB sırasında akımın 2 lt/dakikanın altında olmaması ve sistemdeki tüm komponentlerin heparin kaplı olmasının yanı sıra, KPB sonrasında ameliyat masasında bulunan arteriyel ve venöz hatlar arasında konneksiyon sağlanarak hemen resirkülasyonun başlatılması pıhtı oluşmasının engellemek bakımından göz önünde bulundurulması gereken hususlar olarak bildirilmektedir (28).

Sonuç olarak heparin kaplı sistemlerin kullanımında; düşük seviyede hemoliz görülmesi, postoperatif kanama miktarı ve dolayısı ile transfüzyon ihtiyacının da daha az olması, bu sistemlerin açık kalp cerrahisinde güvenle kullanılabilmesi kanaatini uyandırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Anander, C., Olsson, P.: Influence of blood flow and the effect of protamine on the thromboresistant properties of a covalently bonded heparin surface. *J Biomed Mater Res* 22:859 (1988).
2. Cavarocchi, N.C., Schaff, H.V., Orszulak, T.A., Homberger, H.A., Schnell, W.A., Puth, J.R.: Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery*; 98:525 (1985).
3. Chenoweth, D.E., Cooper, S.W., Hugli, T.E., Steward, R.W., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W.: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generations of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Eng J Med* 304:497 (1981).
4. Chenoweth, D.E.: Complement activation produced by biomaterials. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 32:226 (1986).

5. Dacie, J.W., Lewig, F.M.: Practical haematology. Churchill-Livinstone Edinburgh 180-181 (1975).
6. Fuson, E.W.: Non-specific human lymphocyte-mediated cytotoxicity induced by immobilized IgG aggregate. *Cell Immunol* 60:403 (1981).
7. Gu, Y.J., van Oeveren, W., Akkerman, C., Boonstra, P.W., Huyzen, R.J., Wildewuur, C.R.: Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:917 (1993).
8. Han, P., Turpie, A.A.A., Butt, R., LeBlanc, P., Genton, E., Bunstensen, S.: The use of beta-thromboglobulin release to assess platelet damage during cardiopulmonary bypass. Presented at the Combined Meeting of the Royal Australasian College of Surgeons and Royal Australasian College of Physicians, Sydney, Australia, February 24-29, (1980).
9. Jones, D.R., Hill, R.C., Hollingsed, M.J., Stulken, E., Graber, G.M., Gustafson, R.A., Murray, G.F.: Use of heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 56:566 (1993).
10. Kirklin, J.K., Westabl, S., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., Chenoweth, D.E., Pacifico, A.D.: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.
11. Kirklin, J.W.: Cardiac Surgery (Vol.1), Churchill Livinstone, New York Second Edition, (1993).
12. Ladowski, J.S., Schatzlein, M.H., Deschner, W.P., Matheis, R., Ellenwood, M., Muldovan, L., Bach, J., McKamey, D.: Experience with clinical cardiopulmonary bypass. *ASAJO*, (1994).
13. Lamont, E., Bethhard, A., Powell, T.J., Jr., Blackstone, E.H.: Hemolysis after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:751 (1990).
14. Lohrer, R.M., Trammer, A.R., Dietrich, W., Hagl, Siegfried, Linderkamp, O.: The influence of extracorporeal circulation and hemoseparation red cell deformability and membrane proteins in coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:735 (1990).
15. Moore, F.D., Warner, K.G., Assousa, S., Valeri, C.R., Khuri, S.F.: The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 208:95 (1988).
16. Mottaghy, K., Oedekoven, B., Schaich-Lester, D., Pöppel, K., Küpper, W.: Application of surfaces with enp-hoint attached heparin to extracorporeal circulation with membrane lungs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35:146 (1989).
17. Pekna, M., Hagman, L., Halden, E., Nilsson, U., Nilsson, B., Thelin, S.: Complement activation during cardiopulmonary bypass: effects of immobilized heparin. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:421-4. Han, P., Turpie, A.G.G., Butt, R., LeBlanc, P., Genton, E., Bunstensen, S.: The use of beta-thromboglobulin release to assess platelet damage during cardiopulmonary bypass. Presented at the Combined Meeting of the Royal Australasian College of Surgeons and Royal Australasian College of Physicians, Sydney, Australia, February 24-29, (1980).
18. Salama, A., Hugo, F., Heinrich, D., Höge, R., Müller, R., Kiefel, V., Mueller-Eckhardt, C., Bhakdi, S.: Deposition of terminal C5-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 318:408 (1988).
19. Tong, S.D., Rolfs, M.R., Hsu, L.C.: Evaluation of Duraflo II heparin immobilized cardiopulmonary bypass circuits. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1990; 36:654-56.
20. Toomasian, J.M., Hsu, L.C., Hirschl, R.B., Heiss, K.F., Hultquist, K.A., Bartlett, R.H.: Evaluation of Duraflo II heparin coating in prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:410 (1988).
21. Videm, V., Mollnes, T.E., Garred, P., Svenneving, J.L.: Biocompatibility of extracorporeal circulation: in vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:654 (1991).
22. Videm, V., Svenning, J.L., Fosse, E., Semb, G., Oserud, O., Mollnes, T.E.: Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 (4):806 (1992).
23. Von Segesser, L.K., Weiss, B.M., Gallino, A., et al.: Superior hemodynamic in left heart bypass without systemic heparinization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4:384-9.
24. Von Segesser, L.K., Weiss, B.M., Garcia, E., Gallino, A.S., Turina, M.: Reduced blood loss and transfusion requirements with low systemic heparinization: preliminary clinical results in coronary artery revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 4:639 (1990).
25. Von Segesser, L.K., Weiss, B.M., Garcia, E., Felton, A., Turina, M.L.: Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:790 (1992).
26. Von Segesser, L.K., Weiss, B.M., Turina, M.I.: Perfusion with heparin-coated equipment potential for clinical use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2:373-80.
27. Von Segesser, L.K.: Arterial grafting for myocardial revascularization. 1st ed.: Berlin Springer, 48 (1990).
28. Von Segesser, L.K., Weiss, B.M., Pasie, M., Garcia, E., Turina, M.I.: Risk and Benefit of Low Systemic Heparinization During Open Heart Operations. *Ann Thorac Surg* 58:391 (1994).