大韓胸部外科學會誌 第25卷 第5號
Vol. 25, No. 5, May, 1992

개심술시 체외순환이 혈소판에 미치는 영향*

최 대 융**·신 현 종**·최 세 영**
박 창 권**·이 광 숙**·유 영 선**

—Abstract—

Effect of Cardiopulmonary Bypass on Platelet

Dae Yung Choi, M.D., Hyun Jong Shin, M.D.**, Sae Young Choi, M.D.**, Chang Kwon Park, M.D.**, Kwang Sook Lee, M.D.**, Young Sun Yoo, M.D.****

The effect of cardiopulmonary bypass on platelet count and function was studied in 20 patients who underwent cardiac operation from April 1991 to August 1991 at the Department of thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University. Ten patients were perfused with a bubble oxygenator, 10 with a membrane oxygenator.

During and after bypass, platelet counts decreased in both groups and significantly reduced in those perfused with a bubble oxygenator.

All 20 patients studied for platelet functions had an abnormal postoperative aggregation response to collagen and epinephrine, but no significant difference in both groups.

One hour after bypass, bleeding times increased in both groups but did not differ significantly between groups.

Postoperative 24 hour blood losses were significantly higher in patients perfused with a membrane oxygenator.

Platelet damage and postoperative blood loss are less severe after cardiopulmonary bypass performed with a membrane oxygenator than with a bubble oxygenator.

서 론

1953년 Gibbon에 의해 처음으로 인공심폐기를 이용한 개심술이 성공된 이후로 인공심폐기의 개선 및 체외순환기법의 진보에 힘입어 체외순환을 이용한 개심술 성적도 괄목할 만한 발전이 있어 왔다. 그러나 체외순환을 이용한 개심술후의 비정상적인 출혈은 1950년대 이래로 환자의 생명을 위협하는 인자로 되어왔으며 앞으로 해결해야할 문제점으로 지적되고 있다.

체외순환으로 인해 혈액성분이 합성물질로 된 비정상적인 환경에 노출되면서 혈액손상이 일어나게 되고 혈액응고계에 이상을 초래하는 것으로 알려지고 있다. 혈액의 여러 성분중에서도 혈소판의 손상은 체외순환 후 비정상적인 출혈의 원인중 주된 소견으로 나타나며 특히 외과적으로 충분한 지혈이 되고 heparin의 적절한 중화소견과 함께 혈액응고인자가 정상소견인 상태에서 비정상적인 출혈의 원인으로 거론되고 있다[1~5].

*본 논문은 1991년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비 보조로 이루어졌음
**계명대학교 의과대학 흉부외과학교실
**Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

이에 저자들은 개심술시 시간에 따른 혈소판의 변화를 관찰하고 산화기의 종류에 따른 차이 및 술후 출혈량과의 관계를 조사함으로써 혈소판 변화에 의한 비정상적인 출혈의 예방과 적절한 치료에 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 관찰대상

1991년 4월부터 1991년 8월까지 계명의대 동산의료원 흉부외과에서 개심수술을 받은 20명의 환자를 기포형산화기를 사용한군과 막형산화기를 사용한 군으로 나누어 각각 10명씩을 대상으로 하였다. 수술전에 aspirin등의 혈소판기능 억제제를 투여받은 과거력이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다.

환자의 연령은 기포형군에서 평균 40.3±13.5세(범위 18-62세), 막형군에서 평균 38.5±15.3세(범위 16-63세) 였으며, 체중은 기포형군에서 54.3±6.1kg, 막형군에서 52±18.0kg, 체표면적은 기포형군에서 1.60±0.1m², 막형군에서 1.63±0.4m², 체외순환시간은 기포형군에서 88.3±19.6분, 막형군에서 94.3±26.0분, 술전 혈소판수는 기포형군에서 평균 188,800/mm³ 막형군에서 평균 184,200/mm³로서 정상범위였다(표 1).

환자의 질환은 선천성 심질환 5례, 후천성 심질환 15례였으며 적용술식으로 보면 기포형군에서는 인공승모판막치환술 6례, 인공대동맥판막치환술 1례, 심방중격결손교정술 3례, 막형군에서는 인공승모판막치환술 3례, 인공대동맥판막치환술 1례, 중복판막치환술 1례, 인공승모판막재수술이 2례, 관상동맥우회수술 1례, 심실중격결손교정수술 2례였다(표 2).

2. 체외순환방법

체외순환에 이용한 산화기로는 Shiley사의 기포형산화기와 Cobe사의 막형산화기를 사용하였으며 Pump는 Polystan사의 roller pump를 사용하였으며 모든 회로는 Tygon tube로 연결하여 조립 하였다. 산화기의 충진은 농축적혈구 1-2 pints, Ringer's lactate 용액 1,000-2,000ml, 50% D/W 20ml로 하였고 충진액에 혼합되는 혈액 100ml당 calcium chloride 100mg, heparin 6mg, sodium bicarbonate 2mEq를 혈액을 제외한 충진액 100ml당 sodium bicarbonate 2mEq, heparin 4mg을 첨가하여 체외순환중 적혈구

Table 1. Patient characteristics of the patient population in the two groups.

	Bubble oxygenator(n=10)	Membrane oxygenator(n=10)
Age(year)	40.3±13.5	38.5±15.3
Body weight(kg)	54.3± 6.1	52.0±18.0
Body surface area(m²)	1.60± 0.1	1.63± 0.4
Bypass time(min)	88.3±19.6	94.3±26.0
Preop, platelet count(×10³)	188.8±74.0	184.2±31.5

Table 2. Operative procedures

	Bubble oxygenator(n=10)	Membrane oxygenator(n=10)
MVR	6	3
AVR	1	1
DVR		1
Redo MVR		2
CABG		1
VSD repair		2
ASD repair	3	

MVR : Mitral valve replacement
AVR : Aortic valve replacement
DVR : Double valve replacement
Redo MVR : Reoperation MVR
CABG : Coronary artery bypass graft

용적치가 25－30%가 되도록 혈희석을 시행하였다.

또한 체외순환중에는 중등도의 저체온법(28－32℃)을 병행하여 실시하였고 관류량은 2.2－2.5L/minn/m²로 유지하였다. 모든 환자에서 체외순환 직후에 protamine sulfate를 투여하여 heparin을 중화시켜 activated clotting time(ACT)의 정상범위내에 들도록 하였다. 체외순환후에는 신선냉동혈장과 혈소판 농축액을 주입하여 혈액응고계를 정상화시키고자 하였으며 수술후엔 종격동과 심낭내에 흉관을 삽입하여 출혈량을 측정하였다.

3. 관찰방법

혈소판수의 측정 및 혈소판응집능검사를 위한 혈액채취는 체외순환전, 체외순환시작후 30분, 60분, 체외순환이 끝난후 1시간, 24시간에 시행하였다. 혈소판수는 채취된 혈액을 Etylenediaminetetraacetic acid (EDTA)로 항응고시킨후 Technicon H－1(Technicon Co., U.S.A)을 이용하여 측정하였다. 혈소판응집능검사는 adenosine diphosphate(ADP), epinephrine, collagen, ristocetin을 응집매체로 하여 Platelet Aggregation profiler(PAP－4)(Bio/Date Corp., U.S.A)를 이용하여 측정하였으며 측정값은 정상치에 대한 상대적인 백분율(%)로 표시하였다.

출혈시간의 측정은 체외순환전과 체외순환후 heparin 중화한뒤 ACT가 정상범위인 경우에서 체외순환후 1시간에 환자의 earlobe에서 측정(Duke 법)하였다. 수술후 출혈량은 술후 24시간까지 종격동과 심낭내에 위치한 흉관을 통해 배출된 혈액량의 합으로 정하였다. 각각의 얻어진 측정치는 평균±표준오차로 표시하였고 통계적 분석은 Student's t-test(paired and unpaired)를 이용하였다.

성 적

1. 혈소판수

체외순환에 따른 혈소판수의 변화로서 기포형군에서는 체외순환시작 30분에 술전(188.8±74.0×10³/²)의 45%미만(84.5±23.3×10³/²)까지 심하게 감소되었고 60분에 92.4±35.2×10³/mm³, 체외순환후 1시간에 114.4±42.4×10³/mm²로 증가 소견을 보였으며 술후 24시간에 155.3±23.7×10³/mm²로 회복 되었다. 막형군에서는 체외순환시작 30분에 술전(184.2±74.0×10³/mm²)의 58%수준(106.8±54.3×10³/mm²)까지 감소되었고 60분에 108.2±57.4×10³/mm², 체외순환후 1시간에 134.2±43.5×10³/mm²로 증가소견을 보였으며, 술후 24시간에 168.5±34.2×10³/mm²로 회복되었다. 즉 혈소판수는 체외순환시작 30분과 60분에 술전에 비해 심하게 감소되었고, 기포형산화기를 사용한 군이 막형산화기를 사용한 군보다 더 심한 감소를 나타내었다($p<0.05$)(그림 1).

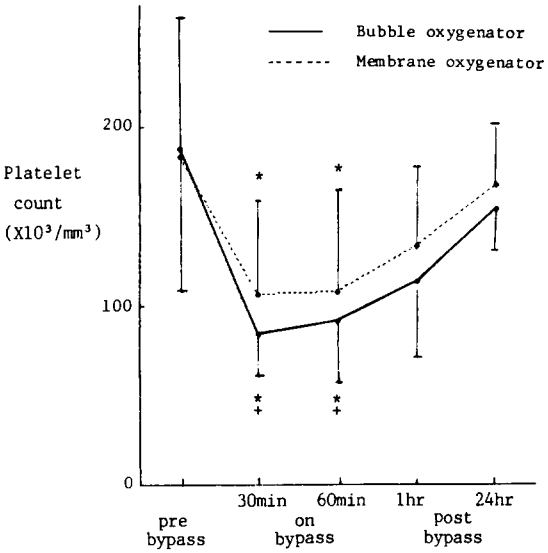

Fig. 1. Comparison of the effect of the membrane oxygenator and bubble oxygenator on the platelet count pre-, during, and post-bypass.
* $p<0.05$ compared to pre-bypass value.
+ $p<0.05$ compared to membrane oxygenator.

2. 혈소판응집능검사

체외순환에 따른 혈소판응집능검사소견을 보면 기포형군에서는 collagen과 epinephrine을 응집매체로 이용한 경우에 체외순환전 70±4.3%, 62±42%에서 체외순환시작 30분에 48±4.1%, 46±4.2%, 60분에 50±3.5%, 45±5.8%로 각각 감소되었다가 체외순환후 1시간에 52±5.3%, 53±4.7%, 신선냉동혈장이나 혈소판농축액을 주입한 후인 24시간에는 68±5.8%, 57±4.2%로 회복되었다. Adenosine diphosphate나 ristocetin을 매체로 한 경우에서는 체외순환에 따른 변화는 없었다.

막형군에서도 collagen과 epinephrine을 응집매체

Table 3. Comparison of the data between the two groups on platelet aggregation.

	Bubble(n=10)					Membrane(n=10)				
	pre bypass	on bypass		post bypass		pre bypass	on bypass		post bypass	
		30min	60min	1hr	24hr		30min	60min	1hr	24br
Aggregation(%)										
Collagen	70±4.3	48±4.1*	50±3.5	52±5.3	68±5.8	72±4.2	49±3.7*	52±3.6	54±6.8	67±7.6
ADP	67±3.6	65±3.9	65±8.3	63±4.7	66±5.8	68±4.0	67±6.9	65±4.6	67±8.4	66±7.6
Epinephrine	62±4.2	46±4.2*	45±5.8	53±4.7	57±4.2	63±5.6	45±4.3*	46±4.9	52±4.8	59±3.9
Ristocetin	88±6.8	86±6.3	87±8.6	84±7.9	89±4.2	87±6.4	86±4.2	84±7.8	85±6.2	86±6.9

ADP : Adenosine diphosphate
*$p<0.05$ compared to pre-bypass value.

로 한 경우에 체외순환전 72±4.2%, 63±5.6%에서 체외순환시작 30분에 49±3.7%, 45±4.3%, 60분에 52±3.6%, 46±4.9로 감소되었으며, 체외순환후 1시간에 54±6.8%, 52±4.8%, 24시간에 67±7.6%, 59±3.9%로 회복되었으며, adenosine diphosphate, ristocetin을 응집매체로 한 경우에 기포형군과 마찬가지로 변화가 없었다. 양군에서 혈소판응집능검사상 나타난 소견은 유의한 차이가 없었다(표 3).

3. 출혈시간

체외순환전, 후로 시행한 출혈시간은 기포형군에서 체외순환전 3.1±0.3분에서 체외순환후 9.4±1.2분으로 연장되었으며, 막형군에서 체외순환전 3.3±0.5분에서 체외순환후 8.7±1.5분으로 연장되었다. 양군간에서 유의한 차이는 없었다(그림 2).

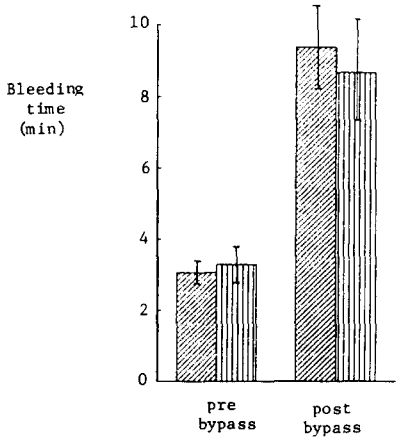

Fig. 2. Mean changes in bleeding times before and after bypass
▨ Bubble oxygenator
▥ Membrane oxygenator

4. 수술후 출혈량

수술후 24시간 동안의 출혈량은 기포형군에서 720±230ml, 막형군에서 410±160ml로 기포형군에서 출혈량이 많았으며 양군간에서 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(그림 3).

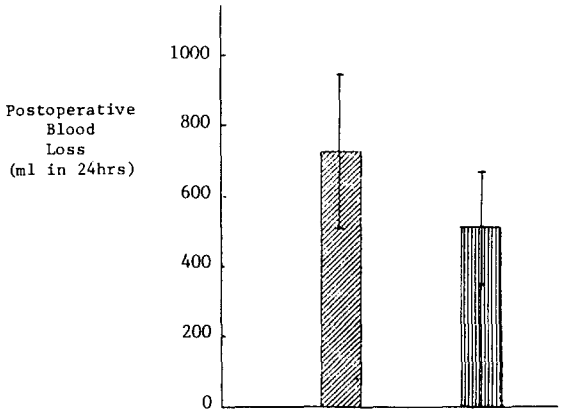

Fig. 3. Chest tube drainage in the first 24 hours after operation
▨ Bubble oxygenator
▥ Membrane oxygenator

고 찰

체외순환에 의한 혈액성분의 손상은 체외순환이 개심수술에 보편화된 이후로 현재까지 많은 연구가 되어 왔다. 혈액성분이 합성물질로 된 비혈관내피면에 노출되면서 혈액손상이 일어나게 되고 혈액응고체계에 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다[1]. 혈액의 여러 성분 중에서도 혈소판의 손상은 체외순환후 비정상적인

출혈의 원인중 주된 소견으로 보고[2,3]되고 있고 특히 외과적으로 충분한 지혈이 되고 heparin의 적절한 중화소견과 함께 혈액응고인자가 정상소견인 상태에서 비정상적인 출혈의 원인으로 거론되고 있다[4,5]. 혈소판의 손상으로 인한 혈소판의 변화는 혈소판수의 감소, 혈소판 기능의 저하로 나타나고 있다[4,5].

체외순환으로 인한 혈소판수의 감소는 체외순환 30분이 지나면 술전 혈소판수치의 60-70% 수준으로 감소되며 이러한 감소된 상태가 체외순환종료후 약 1시간 정도 지속되다가 2시간째 부터는 술전 혈소판의 80-90% 정도로 회복된다고 한다[6~8]. 저자들의 경우에도 체외순환 30분후 술전 혈소판수의 58.6%까지 감소되다가 체외순환 종료후 1시간째 72%수준으로 회복되다가 24시간째 87.6%로 회복되었다.

체외순환 동안에 혈소판수의 감소는 충전액에 의한 혈희석, 합성물질로된 비내피면에 혈소판의 흡착, cardiotomy sucker에 의한 혈소판 외상, 체내 간장 및 비장으로 격절(sequestration) 등에 의해 감소된다[9,10]고 하였다. 이러한 혈소판수의 감소는 막형산화기를 사용한 군에서 기포형산화기를 사용한 군보다 감소의 정도가 적다고 하며 그 이유는 막형산화기에서 혈액과 기체의 접촉을 최소한도로 줄임으로 혈소판의 활성화를 줄일 수 있기 때문이다[11]고 하였다. 저자들의 경우에서도 혈소판수의 감소는 기포형산화기를 사용한 군에서 더 심하였다.

체외순환 중이나 직후에 혈소판의 응집기능이 떨어진다. 이러한 응집기능의 저하는 혈소판이 체외순환회로의 비내피면에 접촉함으로서 혈소판내 포함하고 있는 과립으로 부터 beta thromboglobulin 및 platelet factor 4등의 물질을 혈장내로 분비하게 되고 혈소판내의 과립성분의 고갈로 인해 응집기능이 떨어진다[12]는 설명과 한편으로 활성화된 혈소판이나 용혈된 적혈구가 혈소판기능 억제물질을 분비함으로서 혈소판의 기능이 저하된다[13]고 설명하고 있다. 이러한 혈소판의 기능저하는 adenosine diphosphate, collagen, ristocetin, epinephrine등의 응집매체에 대한 반응도가 감소되어 나타나는 소견을 보이며[12,13] 막형 산화기의 사용시 기포형 산화기를 사용한 경우보다 혈소판 기능저하를 줄일 수 있다[6,14]고 하였다. 혈소판의 응집매체에 대한 반응도를 aggregation percentage로 표현을 하게될 때 정상치는 대개 50% 이상이다. 저자들의 경우에서는 collagen과 epinephrine에 대한 aggregation percentage가 체외순환시작 30분에 48.5%, 45.5%로 의미있게 떨어졌으며 60분에 51%, 45.5%로 유지되다가 체외순환후 1시간에 53%, 52.5%, 24시간에 67.5%, 58%로 회복되었다. 그러나 adenosine diphosphate 및 ristocetin에 대한 반응도는 정상범위였으며 산화기의 종류에 따른 차이는 없었다. 체외순환후 혈소판기능의 회복소견은 신선전혈, 신선냉동혈장, 혈소판 농축액등의 투여가 한 요인이 된 것으로 생각되며 이는 타문헌[15]의 보고와 유사하였다.

체외순환전후의 bleeding time의 변화는 혈소판수의 혈소판기능저하소견과 깊은 관련이 있으며 대체로 체외순환중에는 30분이상으로 길어져 있다가 체외순환후 1시간에는 7-9분정도의 시간연장을 보이고 있다가 4시간이 지나야 정상범위를 회복하게 된다[5,16]. 저자의 경우 체외순환후 1시간에 측정한 출혈시간은 기포형군에서 9.4±1.2분, 막형에서 8.7±1.5분으로 연장되어 나타났으나 산화기의 종류에 따른 의미있는 차이는 없었으며 이는 타 보고[6]와 유사하였다.

술후 출혈량에 영향을 미치는 요인으로서 혈소판수의 감소[17]가 심할수록, 혈소판기능의 저하[6], 산화기의 종류 및 수술시 cardiotomy sucker를 쓰는 방법[18,19], 혈청 보체계의 활성화 및 백혈구의 변화[20,21] 등으로 보고하고 있다. 산화기의 종류중 기포형 산화기는 가스와 혈액이 접촉하여 혈소판의 변화가 보다 더 심하며 막형산화기에서는 혈액이 직접 가스와 만나지 않게 고안되어 있기 때문에 기포형산화기가 갖는 단점을 보완하고 있다고 하겠으며 아울러 혈소판수의 감소나 기능저하를 줄일 수 있으며 술후 출혈량의 감소를 가져올 수 있다[11]. 저자들의 경우에서도 술후 24시간동안의 출혈량에 있어서 기포형군의 720±230ml 보다 막형군이 410±160ml로서 의미있는 차이를 볼 수 있었다.

체외순환후의 비정상적인 출혈의 빈도는 전체환자의 3%[22] 정도로 보고하고 있다. 이와같은 출혈의 빈도를 가능한한 줄이기 위하여 많은 연구가 있어왔다. 체외순환회로에 알부민을 첨가하여 혈소판의 활성화를 방지하여 혈소판수 및 기능의 보존을 가져올 수 있다[23]고 한다. 그외 혈소판의 활성화를 억제하는 약제로서 prostacyclin(PGI_2), prostaglandin E_1등[24]의 약제는 술후 출혈량의 감소를 가져올 수 있다고는 하나 저혈압등의 부작용으로 인해[25,26] 본격적으로 임상에 쓰여지지 않고 있다. 다른 약제로 adenosine은 혈소판

수의 감소는 초래하지 않으나 출혈량의 감소에는 효과가 없다[27]고 하여 실용화 되지않고 있으며 최근에는 항섬유 소용해제인 aprotinin의 투여로 혈소판기능의 감소를 완화하여 술후 출혈량을 줄일 수 있다고 소개하고 있으나 임상적용에는 계속적인 연구가 따라야 한다고 하였다[28].

체외순환후에 신선냉동혈장 및 혈소판농축제재의 투여는 보편화 되어진 실정이지만 최근에는 신선전혈의 사용이 혈소판의 기능보존에 보다 더 효과적이라고 한다[15,29]. 신선전혈의 투여가 혈소판 기능의 회복을 가져오는 설명으로서 혈소판농축제재의 저장으로 인한 혈소판파괴가 없는 점 그리고 혈소판농축제재를 만드는 과정중 원심분리기에 의한 혈소판 손상이 신선전혈에서는 없다는 점을 들어 신선전혈의 투여를 추천하고 있다.

막형산화기가 기포형산화기보다 혈소판의 숫자나 기능보존에 있어서 보다 더 효과적인 것은 이미 증명되어 있으며 특히 3시간 이상의 장시간 체외순환에는 막형산화기의 사용이 훨씬 효과적[30]이며 여기에 cardiotomy sucker의 사용방법[19]에 따라 그리고 항혈소판제재인 dipyridamole[18]을 첨가하면 술후 출혈량감소를 기대할 수 있다고 한다. 저자의 경우에서도 막형산화기를 사용한 군에서 술후 출혈량의 감소를 관찰할 수 있었다. 그러나 신선전혈, 농축적혈구, 신선냉동혈장 및 혈소판농축제재의 투여량과 술후출혈량과의 상관관계는 본 연구에 보완되어야 할 사항으로 남아있으며 향후 체외순환으로 인한 혈소판의 변화로 야기되는 비정상적인 출혈을 줄이기 위한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

계명의대 흉부외과학교실에서는 체외순환으로 인한 혈소판의 변화를 관찰하기 위하여 개심술을 시행받은 20명의 환자를 기포형산화기를 사용한 군과 막형산화기를 사용한 군으로 각각 10명으로 나누어 수술과정중 시간에 따른 혈소판수의 변화, 혈소판응집능검사, bleeding time 및 술후 24시간 출혈량을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

혈소판수는 산화기의 종류에 관계없이 체외순환시작 30분에 감소하였으며 60분에 증가소견을 보이나 여전히 술전치보다 낮으며 체외순환종료후 서서히 증가하여 술전치 만큼 회복되었다.

혈소판응집능검사상 양군에서 체외순환후 경도의 응집능저하소견을 보였으며 산화기의 종류에 따른 차이는 없었다.

Bleeding tim은 체외순환후 1시간에 양군에서 의미있게 연장 되었으며 산화기의 종류에 따른 차이는 없었다 /

술후 24시간 출혈량은 기포형산화기를 사용한 군에서 더 많았다.

이상의 성적에서 체외순환으로 인해 혈소판수와 기능이 저하됨을 관찰할 수 있었고 이로 인한 비정상적인 출혈을 줄이는 방법으로서 막형산화기의 사용이 추천되어지며 향후 심질환의 종류, 혈소판 기능을 보존하는 약제 및 신선전혈의 투여에 따른 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG : *Hypothermia, cardiopulmonary arrest, and cardiopulmonary bypass. In Kirklin & Barratt Boyes(eds) : Cardiac Surgery, New York, Wiley Medical, pp29, 1986*
2. Hathaway WE : *Bleeding disorders due to platelet dysfunction. Am. J Dis Child121 : 127 – 134, 1991*
3. Addonizio VP, Colman RW : *Platelets and extracorporeal circulation. Biomaterials 3 : 9 – 15, 1982*
4. Mohr R, Golan M, Martionwitz U, et al : *Effect of cardiac operation on platelets. J Thorac Cardiovasc Surg 92 : 434, 1986*
5. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, et al : *Cardiopulmonary bypass ; associated hemostatic abnormalities. J Thorac Cardiovasc Surg 77 : 427, 1979*
6. Edmunds LH, Jr, Ellison N, Colman RW, et al : *Platelet function during cardiac operation. Comparison of membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 805 – 812, 1982*
7. Radegran K, Aren C, Teger-Nilsson AC : *Prostacyclin infusion during extracorporeal circulation for coronary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 205 – 211, 1982*
8. Addonizio VP Jr, Smith JB, Guiod LR, et al : *The relationship between thromboxane synthesis and platelet protein release during simulated ext-*

racorporeal circulation. Blood 54 : 371－376, 1979

9. Addonizio VP, Fisher CA, Kappa JR, et al : *Prevention of heparin-induced thrombocytopenia during open cardiac surgery with ZK 36374(ilioprost). Surgery 102 : 796－807, 1987*
10. de Leval M, Hill JD, Mielke CH, et al : *Platelet kinetics during extracorporeal circulation. Trans Am Soc Artif Internal Organs 18 : 355, 1972*
11. Boers M, van den Dungen JJAM, Karliczek GF, et al : Two membrane oxygenators and a bubbler : a clinical comparison. Ann Thorac Surg 35 : 455, 1983
12. Beurling-Harburg C, Galvan CA : *Acquired decrease in platelet secretory ADP associated with increased postoperative bleeding in post-cardiopulmonary bypass patients and in patients with severe valvular heart disease. Blood 52 : 13－23, 1978*
13. Addonizio VP Jr, Macarak EJ, Niewiarowski S, et al : *Preservation of human platelets with prostaglandin E_1 during in vitro cardio pulmonary bypass. Circ Res 44 : 350－357, 1979*
14. Oeveren W, Kazatchkine MD, Latscha BD, et al : *Deliterious effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 89 : 888, 1985*
15. Martinowitz U, Goor DA, Ramot B, et al : *Is transfusion of fresh plasma after cardiac operations indicated? J Thorac Cardiovasc Surg 100 : 92－98, 1990*
16. Mckenna R, Bachmann F, Whittaker B, et al : *The hemostatic mechanism after open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 70 : 298, 1975*
17. Gomes MR, McGoon DC : *Bleeding patterns after open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 87－97, 1970*
18. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al : *Blood conservation with membrane oxygenators and dipyridamole. Ann Thorac Surg 44 : 40－47, 1987*
19. Boonstra PW, van Imhoff GW, Eysman L, et al : *Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiotomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. J Thorac Cardiovasc Surg 89 : 900－906, 1985*
20. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al : *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 86 : 845, 1983*
21. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al : *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 81 : 370, 1981*
22. Saltman EW, Weinstein MJ, Weintrub RM, et al : *Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery : a double-blind randomized trial. N Engl J Med 314 : 1402－6, 1986*
23. Addonizio VP Jr, Macarak EJ, Nicolaou, et al : *Effects of prostacyclin and albumin on platelet loss during in vitro simulation of extracorporeal circulation, Blood 53 : 1033－1044, 1979*
24. Addonizio VP Jr, Fisher CA, Jenkin BK, et al : *Ilioprost(ZK36374), a stable an alogue of prostacycline, preserves platelets during simulated extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 89 : 926, 1985*
25. Disesa VJ, Huval W, Lelcuk S, et al : *Disadvantages of prostacyclin infusion during cardiopulmonary bypass : a double-blind study of 50 patients having coronary revascularization. Ann Thorac Surg 38 : 514－9, 1984*
26. Fish KJ, Sarnquist FH, van Steennis C, et al : *A prospective, randomied study of effects of prostacyclin on platelets and blood loss during coronary bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 91 : 436－42, 1986*
27. Sollevi A, Torssell L, Fredholm BB, et al : *Adenosine spares platelets during cardiopulmonary bypass in man without causing systemic vasodilation. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 19 : 155－9, 1985*
28. Blauhut B, Gross C, Necek S, et al : *Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function. fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 101 : 958－67, 1991*
29. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J, et al : *The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood versus platet concentrates after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 96 : 530－45, 1988*
30. Boonstra PW, Vermeulen FEE, Leusink JA, et al : *Hematological advantage of a membrane oxygenator a bubble oxygenator in long perfusions. Ann Thorac Surg 41 : 297, 1986*