

مقایسه اثرات هموستاتیک اتوترانسفوزیون و ترانس آمین در جراحی بای پس کرونر قلب بیمارستان شریعتی - ۱۳۸۰

دکتر افلاطون مهرآئین (استادیار)*، دکتر سعید داودی (استادیار)**، دکتر منوچهر مدنی گیوی (پزشک عمومی)***
* گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی
** جراحی قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بخش تحقیقات مرکز قلب تهران
*** بیمارستان مرکزی نفت، بخش جراحی قلب

چکیده

مقدمه: یکی از مشکلات رایج بعد از اعمال جراحی قلب، بروز سندرم‌های هموراژیک می‌باشد که علاوه بر افزایش نیاز به تزریق خون آلوتژنیک و فرآورده‌های آن، موجب طولانی شدن مدت بستری بیمار در بیمارستان بعثت بروز عوارض جراحی نیز می‌گردد. اقدامات متعددی جهت کاهش بروز سندرم‌های هموراژیک بعد از جراحی بعمل آمده است.

مواد و روشها: در این مطالعه، اثرات هموستاتیک اتوترانسفوزیون و ترانس آمین در جراحی‌های بای پس کرونر قلب با استفاده از پمپ بر روی ۲۰۰ بیمار بصورت آینده نگر، تصادفی و double-blind مورد بررسی قرار گرفته است. در یک گروه اتوترانسفوزیون و در گروه دوم بیماران ترانس آمین تزریق شده است.

یافته‌ها: میانگین حجم کلی درناژ در گروه اول 1100 ± 200 CC و در گروه دوم 500 ± 200 CC بود که تفاوت معنی‌دار ($P < 0/01$) است. ۷۲٪ بیماران گروه اول و ۶۵٪ بیماران گروه دوم ترانسفوزیون شده‌اند. میزان تزریق خون کامل در گروه اول ۲/۸۲ واحد به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده در مقایسه با ۱/۹۳ واحد به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده بوده است ($P < 0/01$) و میزان تجویز FFP در گروه اول و دوم به ترتیب ۳/۰۸ و ۲/۳۸ به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده است. اختلاف بارز در مدت زمان بستری در ICU مشاهده می‌شود که در گروه اول متوسط ۱/۲ روز و در گروه دوم ۰/۸ روز است ($P < 0/01$). مدت بستری در بیمارستان نیز در گروه اول حدود ۷ روز و در گروه دوم ۶ روز بوده است. عوارض عمل جراحی از قبیل خونریزی متجم به جراحی مجدد، نارسائی گذرای کلیه و آمبولی ریه در گروه دریافت کننده اتوترانسفوزیون مشاهده گردید.

نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به قیمت ارزان ترانس آمین و کارائی بالای آن توصیه می‌شود، از این دارو در اعمال جراحی بزرگ بخصوص جراحی قلب جهت کاهش عوارض جراحی و نیاز به ترانسفوزیون استفاده شود که البته همچنین مدت زمان بستری بیمار نیز در ICU بیمارستان کاهش می‌یابد که از نظر اقتصادی Cost-Efficacy با ارزش می‌باشد.

مقدمه

مواد و روش‌ها

این مطالعه بصورت آینده نگر، تصادفی و double-blind در سال ۱۳۸۰ بر روی ۲۰۰ بیمار بالغ که تحت عمل جراحی بای‌پس کرونر قلب با روش Cardiopulmonary bypass- (CPB) قرار گرفته‌اند، انجام شده است.

بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند:

(۱) گروه اول بیمارانی می‌باشند که از روش اتوترانسفوزیون بدون کاربرد داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک استفاده شده است. در این گروه در طی اینداکشن بیهوشی و قبل از تزریق هپارین، بطور متوسط ۱-۲ واحد خون (هر واحد ۴۵۰-۴۰۰) از بیمار دریافت و بطور همزمان از رگ دیگر رینگر لاکتات به نسبت ۳ به ۱ یا رینگر آلبومین به نسبت ۲ به ۱ جایگزین گردید و پس از اتمام عمل جراحی و جدا شدن بیمار از پمپ قلبی ریوی و خشتی نمودن هپارین با تزریق پروتامین، تمام خون گرفته شده از بیمار مجدداً به وی تزریق گردید.

(۲) در گروه دوم فقط داروی آنتی‌فیبرینولیتیک ترانس‌آمین تجویز شده است. در این بیماران قبل از تزریق هپارین، ۱۵ ترانس‌آمین تزریق شده و همچنین قبل از تزریق پروتامین، در پایان CPB نیز مجدداً ۱۵ mg/kg ترانس‌آمین به بیمار تزریق گردیده است.

بیماران مورد مطالعه در هر دو گروه دارای خصوصیات مشترک ذیل بوده‌اند:

اولین عمل جراحی بای‌پس کرونر قلب، سن کمتر از ۷۰ سال، EF بالای ۳۵٪، BMI کمتر از ۲۴، قطع آسپرین از یک هفته قبل از عمل، عدم تزریق هپارین قبل از جراحی، استفاده از ورید صافن علاوه بر شریان پستانی داخلی در موارد گرفت بیش از یک عدد.

معیارهای بیماران کنار گذاشته شده از مطالعه عبارت بود

از:

جراحی مجدد قلب (Redo)، جراحی اورژانسی قلب، بیماران کاندید جراحی قلب بدون استفاده از پمپ-off (pump, Hgb کمتر از ۱۰، پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰، ابتلا به اختلالات هموستاتیک (PT و PTT مختل).

یکی از مشکلات رایج بعد از اعمال جراحی قلب، بروز سندرمهای هموراژیک می‌باشد. در مطالعات متعدد بروز خونریزی بعد از جراحی بای‌پس کرونر قلب با استفاده از پمپ قلبی ریوی ۲۵-۵٪ گزارش شده است، (۱) که در ۷-۲٪ موارد منجر به جراحی مجدد جهت برقراری هموستاز کامل می‌گردد (۲). البته در ۸۰-۵۰٪ موارد جراحی مجدد، منشاء واضحی برای خونریزی یافت نشده است (۳).

هنگام گردش خون در دستگاه پمپ قلبی ریوی، بعلت واکنش میان خون و سطح داخلی دستگاه، فعالیت پلاکتی مختل شده و علاوه بر آن واکنش‌های فیبرینولیتیک تشدید می‌شود که منجر به بروز اختلالات انعقادی و افزایش خونریزی می‌گردد. به این دلیل نیازه استفاده از خون آلوژنیک و فرآورده‌های آن (Allogeneic Blood Products-ABP) افزایش می‌یابد. کاربرد این فرآورده‌ها می‌تواند منجر به بروز عوارض عفونی از قبیل ایدز و هپاتیت ویروسی (۴)، واکنش‌های همولیتیک و غیرهمولیتیک (۵) و مهار سیستم ایمنی گردد.

جهت کاهش بروز سندرم‌های هموراژیک بعد از جراحی اقدامات متعددی بعمل آمده است. روشهایی از قبیل اتوترانسفوزیون و رقیق کردن خون حین جراحی برای کاهش مصرف فرآورده‌های آلوژنیک مطرح است. اخیراً نیز مصرف داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک مثل آپروتینین (Aprotinin)، دسموپرسین (Desmopressin, DDAVP)، ترانس‌آمین (Tranexamic Acid) و ε- آمینوکاپروئیک اسید (ε-Aminocaproic Acid, EACA) رایج شده است.

هدف از این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای میزان کارایی ترانس‌آمین در برابر کاربرد اتوترانسفوزیون در کاهش خونریزی بعد از عمل و نیاز به فرآورده‌های خونی در جراحی بای‌پس کرونر قلب می‌باشد.

موارد تجویز پلاکت نیز افت پلاکت به کمتر از ۵۰۰۰۰ به همراه خونریزی بارز (بیش از ۲۰۰ cc در ساعت برای دو ساعت متوالی).

در صورتی که میزان درناژ بیش از ۳۰۰ cc در ساعت باشد، بیمار جهت برقراری هموستاز تحت عمل جراحی مجدد قرار می‌گیرد. در طی بستری در ICU و Post-ICU بیمار تحت مانیتورینگ قلبی از نظر بروز آریتمی‌ها و تغییرات ایسکمی قلبی بوده و عوارضی همانند نارسائی کلیه، ترومبو آمبولی و عوارض نورولوژیک گزارش شده است. در مورد تمام بیماران مدت انتوباسیون، بستری در ICU و اقامت در بیمارستان ثبت شده است.

جهت آنالیز آماری، از تست t جهت مقایسه متغیرهای پایه در حین عمل و بعد از عمل استفاده شده است و متغیرهای پیوسته نیز بصورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شده است. تست X^2 یا فیشر جهت مقایسه داده‌ها نیز بکار رفته است.

یافته‌ها

مشخصات بیماران در جدول ۱ مشاهده می‌گردد که تفاوت بارزی از نظر متغیرها بین دو گروه وجود ندارد. میانگین سنی بیماران حدود ۵۵-۵۰ سال بوده و نسبت مرد به زن ۶ به ۱ می‌باشد. متوسط EF در هر دو گروه بالاتر از ۴۰٪ است و میزان ابتلا به بیماریهای زمینه ای مثل دیابت، هیپرتانسیون و سابقه انفارکتوس قلبی یکسان است. در گروه ۱، ۸۷ بیمار سابقه مصرف آسپرین و ۱۰ بیمار سابقه مصرف وارفارین داشته که قبل از عمل قطع شده بود. در گروه ۲ نیز ۸۲ بیمار تحت درمان با آسپرین و ۵ بیمار تحت درمان با وارفارین بوده‌اند.

در جدول ۲، داده‌های حین عمل و بعد از عمل دو گروه بررسی شده است که مدت زمان اتصال بیماران به پمپ قلبی ریوی و متوسط تعداد گرافت‌ها در هر دو گروه برابر است. اختلاف بارز در مدت زمان بستری در ICU مشاهده می‌شود که در گروه اول متوسط ۱/۲ روز و در گروه دوم ۰/۸ روز است ($P < ۰/۰۱$).

روش بیهوشی در بیماران استاندارد بوده است. اینداکشن بیهوشی با تزریق وریدی فتانیل $۳ \mu\text{g}/\text{kg}$ ، دیازپام ۱۰mg و نسدونال $۲ \text{mg}/\text{kg}$ و سوکسینیل کولین $۳ \text{mg}/\text{kg}$ بوده و در بیماران با فشار سیستولیک بالاتر از ۱۴۰mmhg ، لیدوکائین $۱ \text{mg}/\text{kg}$ تزریق شده است. در حین جراحی، هالوتان ۵٪، به همراه فتانیل $۱۵۰ \mu\text{g}$ در طی یک ساعت انفوزیون شده و مجدداً تکرار شده است. ادامه شلی عضلانی با پانکرونیوم mg هر یک ساعت برقرار شده است.

کلیه اعمال جراحی توسط یک تیم جراحی قلب انجام شده است. در تمام بیماران جراحی از طریق برش استرنوم بوده و بیمار به دستگاه پمپ قلبی ریوی از نوع Roller pump وصل شده است. آزاد سازی شریان پستانی داخلی چپ بطور روتین جهت گرافت بر روی LAD انجام شده و در صورت نیاز به گرافت‌های بیشتر ورید صافن پا (ترجیحاً پای چپ) بکار رفته است.

در حین عمل درجه حرارت بدن در حدود $۳۰-۳۲ \text{C}$ حفظ شده است و در پایان جراحی، کل هپارین تجویزی در حین CPB ($۳۰۰ \text{unit}/\text{kg}$) با تزریق پروتامین سولفات به نسبت ۱/۳ به اختی شده است. قبل از بستن استرنوم، سه درن (chest tube) در فضاهای پریکاردیال، مדיاستینال و پلورال گذاشته شد. میزان خونریزی از طریق درن‌ها در طی ۲۴ ساعت اول در ICU ثبت گردید ولی این خونها به بیمار مجدداً تزریق نگردید. در حالت خونریزی کمتر از ۱۰۰cc در طی ۶ ساعت درن‌ها خارج شدند.

در اطاق عمل و ICU میزان هموگلوبین، هماتوکریت، پلاکت، زمان پروترومبین و سطح سرمی کراتینین اندازه گیری و ثبت شد.

اندیکاسیون تزریق خون کامل عبارتست از: هماتوکریت کمتر از ۱۸٪، هموگلوبین کمتر از $۶ \text{g}/\text{dl}$ در حین عمل جراحی و هماتوکریت کمتر از ۲۴٪، هموگلوبین کمتر از $۸ \text{g}/\text{dl}$ در ICU.

اندیکاسیون تزریق FFP عبارتست از: طولانی شدن PT (بیش از ۱/۵ برابر نرمال) به همراه خونریزی بیش از ۲۰۰cc در ساعت.

مدت بستری در بیمارستان نیز در گروه اول حدود ۷ روز و در گروه دوم ۶ روز بوده است. در جدول ۳، حجم درناژ و خونریزی در حین عمل و پس از عمل جراحی قلب در هر دو گروه مقایسه شده است. میانگین حجم کلی درناژ در گروه اول 1100 ± 200 cc و در گروه دوم 550 ± 200 cc بود که تفاوت معنی‌دار ($P < 0.01$) است. همچنین مدت زمان درناژ نیز که نشانگر زمان کشیدن درن‌ها و پائین آمدن بیمار از تخت است، در گروه دوم بطور بارزی کمتر است. میزان کلی تجویز خون و فرآورده‌های خونی در گروه دوم بسیار کمتر بوده (شکل ۱) و همچنین بیماران دریافت کننده خون در گروه دوم کمتر از گروه اول بوده‌اند. بطوریکه ۷۲٪ بیماران گروه اول و ۶۵٪ بیماران گروه دوم ترانسفوزیون شده‌اند. میزان تزریق خون کامل در گروه اول

۲/۸۲ واحد به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده در مقایسه با ۱/۹۳ واحد به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده بوده است ($P < 0.01$) و میزان تجویز FFP در گروه اول و دوم به ترتیب ۳/۰۸ و ۲/۳۸ به ازای هر بیمار ترانسفوزیون شده است. از نظر عوارض بعد از عمل، در گروه اول ۲ بیمار به علت خونریزی زیاد تحت عمل جراحی مجدد بمنظور برقراری هموستاز قرار گرفته است. همچنین در گروه اول در ۲ بیمار درجاتی از نارسایی کلیوی بصورت الیگوری و افزایش کراتینین سرم بروز نمود که با درمان‌های مراقبتی پس از چند روز بهبود یافت. یک مورد نیز آمبولی ریوی در گروه اول مشاهده گردید که تحت درمان با هپارین با دوز بالا قرار گرفت، در گروه دوم هیچیک از عوارض فوق مشاهده نشد. در بیماران مورد مطالعه هیچ مورد مرگ در بیمارستان بروز نمود.

جدول شماره ۱- اطلاعات پایه مربوط به بیماران پذیرفته شده

P value*	Group TX (n=100)	Group AT (n=100)	Variable
0/1	54±7	52±8	Age, y
0/5	6/06	5/27	Sex (M/F)
0/3	23/37±4/3	23/58±2/8	BMI
0/1	44±9	43±8	Ejection fraction, %
			Coexisting illness
0/6	24/21	22/15	Diabetes (%)
0/6	41/52	29/18	History of MI (%)
0/7	21/51	22/34	Hypertension (%)
0/4	42/51	41/62	Smoking (%)

BMI= Body Mass Index, MI= Myocardial Infarction

* The t test or X2 test was used; Significant differences for $P < 0.05$; Plus-minus values are mean \pm standard deviation.

جدول ۲- داده‌های مربوط به قبل و بعد از عمل جراحی

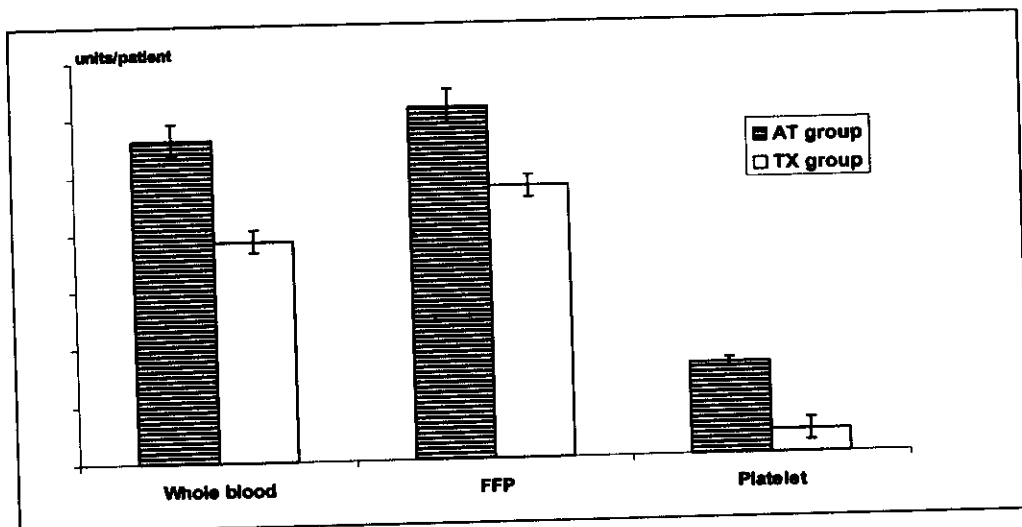
P value*	Group TX (n=100)	Group AT (n=100)	Variable
0/3	70±14	72±19	Pump time (min)
0/5	40±4	43±7	Aortic cross-clamp time (min)
0/1	2/91	2/86	Average bypass grafts per patient
<0/07	10±2	12±4	Intubation's time (h)
<0/01	0/8±0/2	1/2±0/8	Intensive care unit stay (day)
<0/01	7/1±1/3	7/9±1/9	Hospital stay (day)

* The t test or X2 test was used. Significant differences for $P < 0.05$. Plus-minus values are mean \pm standard deviation.

جدول ۳- خون از دست رفته پس از عمل به میلی لیتر

P value*	% Decrease in Blood Loss	Group TX (n=۱۰۰)	Group AT (n=۱۰۰)	Time
۰/۰۰۱	۵۵	۲۸۴±۱۸	۶۲۴±۲۸	0-8 h
۰/۰۰۱	۴۶	۱۴۶±۱۱	۲۶۸±۱۳	9-16 h
۰/۰۱	۳۹	۱۱۴±۸	۱۸۴±۱۰	17-24 h
۰/۰۰۱	۵۰	۵۴۴±۲۷	۱۰۷۶±۴۵	Total drainage
۰/۰۱	—	۱۴±۳	۱۸±۵	Mean total drainage time (h)

• The t test or X2 test was used; Significant differences for P< 0.05; Plus-minus values are mean ± standard deviation.



شکل ۱- ترانسفوزیون محصولات آلوژنیک خون در واحد بر فرد (در حین و پس از عمل جراحی)

فاکتورهای متعددی در بروز اختلالات انعقادی بعد از جراحی موثرند: علل با منشاء جراحی (عدم برقراری هموستاز کامل در پایان جراحی) و علل شایع خونریزی با منشاء غیر جراحی (خستگی نشدن هپارین، فعال شدن کمپلمان، هیپرفیبرینولیز و اختلال عملکرد پلاکتی).

علت افزایش فعالیت فیبرینولیتیکی بعلت رها شدن فعال کننده پلاسمینوژن بافتی از جداره عروق در حین برش پوستی و استرونوتومی و جراحی قلب می باشد، که منجر به بالا رفتن سطح خونی این ماده و در نتیجه تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین می شود که پلاسمین فیبرین را منهدم می نماید (شکل ۱). همچنین با افزایش سطح خونی ترومبین و با واسطه

بحث

در این مطالعه، بررسی اثرات هموستاتیک اتوترانسفوزیون و ترانس آمین در بیمارانی که جراحی بای پس کرونر قلب با استفاده از پمپ شده اند، مدنظر بوده است. اختلالات خونریزی دهنده ناشی از گردش خون در داخل پمپ موجب بروز عوارض متعددی می گردد: خونریزی بعد از عمل و در نتیجه افزایش نیاز به فرآورده های خونی آلوژنیک، افزایش خطر بروز عوارض ناشی از ترانسفوزیونها و همچنین نیاز به جراحی مجدد که در نهایت موجب افزایش موربیدیتی و مورتالیتی

با انجام مطالعات گسترده در مورد پاتوفیزیولوژی خونریزی بعد از جراحی قلب با پمپ و مشخص شدن مکانیسم‌های فیبرینولیتیک، درده نود میلادی تحقیقات جهت کاربرد داروهای آنتی- فیبرینولیتیک گسترش یافت و تاکنون چند داروی مؤثر مثل مثل آپروتینین، ε-آمینوکاپروئیک اسید و دسموپرسین و اخیراً ترانس‌آمین جهت کاهش میزان خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون آلوژنیک بکار رفته‌اند.

ترانس آمین با اتصال به محل اتصال لیزین بر روی پلاسمین و پلاسمینوژن اثرات خود را نشان می‌دهد بدینگونه که مانع اتصال پلاسمینوژن به فیبرین شده و در نتیجه فیبرینولیز مهار میگردد (۱۲). ترانس آمین همچنین با تثبیت گرانول‌های ADP داخل پلاکتی موجب ثبوت پلاکتی شده و از اختلال فونکسیون پلاکتی جلوگیری می‌کند. این دارو ارزاتر از آپروتینین میباشد. از عوارض آن احتمال افزایش خطر عوارض ترومبوآمبولیک و همچنین بسته شدن گرفت‌ها می‌باشد (۱۳، ۱۴، ۱۵).

در این مطالعه با توجه به امکان کاربرد هر دو روش اتوترانسفوزیون و مصرف ترانس آمین در اعمال جراحی بخصوص عمل جراحی قلب جهت کاهش درناژ و نیاز به ترانسفوزیون خون آلوژنیک در کشور، تصمیم گرفته شد که در یک مطالعه آینده‌نگر به مقایسه میزان کارائی و عوارض این دو روش پرداخته شود. نتایج مطالعه نشانگر اثرات بهتر تزریق ترانس آمین در مقایسه با روش اتوترانسفوزیون در کاهش ترانسفوزیون می‌باشد همچنین در کاربرد ترانس آمین عارضه‌ای در بیماران مورد مطالعه مشاهده نشد و البته مرگ و میر در هیچکدام از گروه‌ها یافت نشد.

با توجه به قیمت ارزان ترانس آمین و کارائی بالای آن توصیه می‌شود، از این دارو در اعمال جراحی بزرگ بخصوص جراحی قلب جهت کاهش عوارض جراحی و نیاز به ترانسفوزیون استفاده شود که البته همچنین مدت زمان بستری بیمار نیز در ICU بیمارستان کاهش می‌یابد که از نظر اقتصادی دارای Cost-Efficacy بارز می‌باشد.

فیبرینوژن تجمع پلاکتی رخ می‌دهد که در نهایت منجر به تغییر هموستاز حین عمل می‌شوند (۶).

در سالهای اخیر تلاشهای گسترده‌ای جهت پیشگیری یا درمان عوارض خونریزی آغاز شده است که در نهایت منجر به کاهش نیاز به تجویز خون و فرآورده‌های آن نیز شده است. در ارتباط با کاهش نیاز به تجویز خون دو دسته اقدام مطرح شده است، یکی اتوترانسفوزیون و دیگری کاربرد داروهای آنتی فیبرینولیتیک.

از اوایل دهه هشتاد میلادی با توجه به شناسایی بیماری ایدز و سایر بیماریهای عفونی، توجه خاصی به اتوترانسفوزیون معطوف گردید و استفاده از خون اتولوگ در اعمال جراحی و بخصوص جراحی قلب مدنظر قرارگرفت که علاوه بر کاهش نیاز به خون آلوژنیک، احتمال بروز عوارض عفونی را نیز کاهش می‌داد. درخصوص انتقال خون اتولوگ سه روش مطرح شده است (۷):

جمع‌آوری خون قبل از عمل جراحی (PABD) که خون بیمار چند هفته قبل از بیمار گرفته می‌شود، روش رقیق کردن خون حین عمل جراحی (ANHD)، روش بازیافت خون ضمن عمل جراحی و روش جمع‌آوری خون بعد از عمل جراحی (PBS).

در این مطالعه ما از روش جمع‌آوری خون کمی قبل از عمل جراحی همراه با روش رقیق نمودن (ANHD) استفاده نمودیم که از مزایای آن از دست دادن حجم RBC کمتری در حین عمل و وجود پلاکت زنده و فعال با سطح کافی فاکتورهای انعقادی در خون تزریقی است. همچنین تغییرات بیوشیمیایی در اثر نگهداری خون (مثل کاهش DPG ۳ و ۲ و افزایش پتاسیم) مشاهده نمی‌شود. البته این روش نیاز به مانیتورینگ دقیق دارد و همچنین در موارد جراحی اورژانس و مبتلایان به بیماریهای شدید قلب و ریه و کبد مناسب نمی‌باشد (۹۸).

اثرات اتوترانسفوزیون در کاهش نیاز به خون آلوژنیک و فرآورده‌های آن در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است (۱۰)، (۱۱).

منابع

1. Ozel E., kuralag E,etal .Dose tranexamic acid reduce desmopressin -induced hyperfibrinolysis?. *J Thorac cardiovasc surg.* 2002, 123: 539-43.
2. Unsworth-white MJ, Herriot A, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac surg* 1995; 59:664-7.
3. Verska JJ, lonser ER, Brewer LA. Predisposing factors and managment of hemorrhage following open heart surgery. *J cardiovasc surg* 1972; 13:361-8.
4. Dupius JY. Trasfusion practices among patients. *CMAJ* 1999; 6: 997-1002.
5. Graham ID. Autologous versus allogeneic transfusion. *CAMJ* 1999 ;6 :989-95.
9. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991 ; 78 : 3114-24.
- ۷- احمدی، جهانگیر. انتقال خون اتولوگ (مروری بر مقالات و کتب پزشکی) نشریه جراحی ایران. شماره ۲۴، صفحه ۱۸-۱
8. Lee S.J etal, perceptions and preference of autologous blood donors transfusion;*38:755-63, 1998.*
9. Gravlee G.P. Effectiveness of intraoprative autologous whole blood and platelet rich plasma in cardiac surgery. *Ann Acad Med* 23:56-70, 1999.
10. Owings DV. Autologous blood donation prior to elective cardiac surgery. *JAMA* 13;262:1963-8, 1998.
11. Davoodi S, Madani-Civi M, Abbasi SH. Results of intra-operative Autotransfusion in cardiac surgery (Acute Normovolemic Hemodilution). *Iranian J Surg.* 2002: 26, 18-23.
12. Lonag staff C. Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin in hibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5:537-42.
13. Ovrum E, Holen EA, Tranexamic acid is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc surg* 1993; 105:78-83.
14. Parsons MR, Merritt DR. Retinal artery occlusion associated with tranexamic acid therapy. *Am J ophtholmol* 1988; 105: 688-9.
15. Kojima T, Gando S, Morimoto Y, Mashio H, Goda Y. Systemic elucidation of effects of tranexamic acid on Fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Research.* 2001; 104: 301-7.