

PREOPERATİF HEMATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tanju ATAMER *

Preoperatif dönemde hastaların hematolojik yönden konsültasyonu rutin olmayıp, daha çok kanama öyküsü ya da anormal bir laboratuvar sonucu olan hastalarda, bazı elektif cerrahi girişimlerden önce, ameliyat sırasında ya da postoperatif dönemde ortaya çıkan kanamalarda gerekli olmaktadır. Cerrahi girişimler hemostaz yönünden birbirine zıt olan iki duruma da yol açabilirler: kanama ve derin ven trombozu. Bu bozukluklar cerrahi girişim sırasında olabildiği gibi sıklıkla postoperatif dönemde de ortaya çıkabilirler. Hastalarda cerrahi girişim öncesinde eskiden tarama amacıyla yapılan kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı testleri kesinlikle duyar-sız ve yetersiz olacağından terk edilmelidir. Kanamaya eğilimle ilgili olarak tek tek ele alınması gereken başlıca inceleme öğeleri, (1) hastanın hemostaz ile ilgili öyküsünün alınması; (2) fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi; (3) cerrahi indikasyonu oluşturan neden ve uygulanacak cerrahinin tipinin belirlenmesi; ve (4) laboratuvar testlerinin yorumu olmalıdır.

Hemostaz öyküsü: Hastanın anamnezi yanı sıra hemostaz ile ilgili öyküsünün ayrıca alınması yukarıda sayılan öğeler içinde en önemlisi olarak bilinmelidir. Hastada bir hemostaz kusurunun az ya da yüksek olasılıklı olup olmadığı, bu kusurun ortaya konmasını sağlayacak laboratuvar incelemelerinin seçimi, ve bu kusura yönelik alınacak önlem ve tedavilerin belirlenmesi de yine hemostaz öyküsüne dayalı olacaktır (16). Hemostaz öyküsü alınırken bazen hastanın çocukluk yıllarına (sünnet, tonsillektomi, yara iyileşmesinde gecikmeler) hatta yenidoğan dönemine (göbek kordonu iyileşmesi) kadar gitmek gerekebilir. Daha önce diş çekimi, ameliyat

ya da biyopsi olmuş hastalarda, bu girişimlerden sonra aşırı kanama olduğunun belirtilmesi önemli olmakla beraber, bu kanamanın daha da şiddetli olduğunu ve hastada anemi geliştiğini belirten bir kan sayımı raporu; kan ya da plazma transfüzyonu yapıldığının belirtilmesi daha somut deliller olarak alınmalıdır (Tablo 1). Anamnez hastada bir kanama eğiliminin varlığını kuvvetle destekleyebilir ve kusurun konjenital ya da edinsel olup olmadığı hakkında da bilgiler verir.

Tablo 1. Hastada kanama öyküsünün varlığını destekleyen bulgular:

- kanama sorunları nedeniyle başka doktorlara yapılan başvurular
- kanama dönemlerinde transfüzyon tedavisi yapılması (kan, plazma, trombosit)
- kanama sonrasında anemi oluştuğunun belgelenmesi, ya da demir tedavisinin verilmesi
- yara iyileşmesinde gecikmeler
- küçük cerrahi girişimlerden sonra aşırı kanama (sünnet, diş çekimi, tonsillektomi apandektomi) ve/veya kan transfüzyonu gerekmesi
- diğer aile bireylerinde kanama öyküsünün olması

Bunlardan başka hastanın halen ya da yakın zamana kadar almakta olduğu ilaçlar sorulmalıdır. Bu ilaçlar içinde aspirin, antiinflamatuar ilaçlar, kumarin, heparin, sefalosporin grubu antibiyotikler özellikle sorularak aranmalıdır. Birçok hastanın aspirini ilaçtan saymayıp söylemeyebileceği de akılda tutulmalıdır. İlaçlar trombosit işlevini bozarak, trombositopeni yaparak, ya da pıhtılaşmayı etkileyerek kanamaya neden olabilirler (7). Bitkisel tıbbı dayalı bazı çay ve tedavilerin antikoagülan etkileri olabilir ve kullanan

hastalarda bunların doz sınırını belirlemek çok zordur.

Hastanın hemostaz öyküsü bakımından değerli olabilecek bilgiler soygeçmişinde de aranmalıdır. Bu amaçla en az bir iki kuşak geri giderek yakın aile bireylerinde kanama öyküsü, ölen yakınlarındaki ölüm nedenleri, anne ile baba arasında akraba evliliği konuları araştırılmalıdır. Hemostaz öyküsü alınırken sadece kanama değil, trombofili yönünden de alınacak bilgiler değerlidir. Sonuç olarak bir hastanın öyküsünde pozitif olarak alınacak bilgiler, preoperatif değerlendirme yapılırken kanamaya eğilim ya da trombofili bakımından yaklaşımda büyük kolaylık sağlar. Bazan rastlanan ve sadece elde bir kesik olduğunda kanamanın uzun sürmesi ve aşırı olması öyküsü genellikle kanamaya eğilimle ilgili olmayıp, yetersiz bir bilgidir. Bu nedenle yukarıda belirtildiği gibi öykü alınırken dikkat ve çaba harcanması, hemostaz öyküsünü almanın bir özelliğidir.

Fizik muayene bulguları: Hastalarda mutlaka tam bir fizik muayene yapılmalı ve bulgular bir arada değerlendirilmelidir. Bunlar peteşi, ekimoz, hematoma, enjeksiyon yerlerinden kanama gibi bulgular olduğunda klinik yaklaşım pek zorluk göstermez. Peteşilerle birlikte ekimozlar ve mukoza kanamalarının olması trombositopenili hastalarda sıklıkla saptanır. Çok geniş ekimozlar, hematoma oluşumu, geç tipte kanamalar ise pıhtılaşma sisteminde kusur olduğunu gösterir. Yaygın damariçi pıhtılaşması gibi bazı durumlarda hem trombositopeni hem de pıhtılaşma kusuru bulguları bir arada olabilir. Hastalarda enfeksiyon ya da sistemik bir hastalığın varlığını düşündüren ipuçları (örneğin karaciğer parenkim hastalığı, böbrek yetersizliği ya da sistemik bir hastalığa ait bulgular) dik-

katle değerlendirilmelidir ⁽⁶⁾. Bu hastalıklarla, laboratuvar testlerinin belirlenmesi ya da yorumlanmasında ayrıca önemi vardır.

Cerrahi indikasyon ve cerrahinin tipi: Cerrahi girişime yol açan hastalık ya da durum, lokal ya da geniş alanda, basit ya da komplikasyonlu (örneğin enfekte, nekrozlu, travmalı, neoplastik), yüzeysel ya da derin yerleşimli olabilir. Buna göre uygulanacak cerrahinin tipi de kanama riski bakımından preoperatif dönemde bazı ön bilgiler verir (Tablo 2). Cerrahi tipinin, minör (diş çekimi, sünnet) ya da majör olması; zaten bir hemostaz kusuruna yol açabilecek özellikte olması (açık kalb cerrahisi, beyin cerrahisi); yerel fibrinoliz beklenen bir dokuda yapılması (prostatektomi, tonsillektomi, ağız ya da burun cerrahisi); yerel hemostaz yapma olanağının olmaması (karaciğer ya da böbrek biyopsisi) gibi etkenler, preoperatif dönemde kanama riskini belirlerken büyük önem taşırlar.

Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi: Bu testlerin gerekli olup olmadığını, gerekliyse nelerden oluşacağını belirlerken hastanın hemostaz öyküsü ve cerrahi girişimin tipi veya özellikleri göz önünde bulun-

Tablo 2. Cerrahi girişim tipinin kanama riski üzerine etkisinin belirlenmesi

ETKENLER	KANAMA RİSKİ	
	DÜŞÜK	YÜKSEK
Cerrahinin tipi	Minör	Majör
Hemostaz kusuru	Beklenmez	Beklenir -açık kalb cerrahisi -prostat cerrahisi
Yerel fibrinoliz	Yok	Var -ağız, burun cerrahisi -tonsillektomi -prostatektomi
Yerel hemostaz olasılığı	Var	Yok -karaciğer biyopsisi -böbrek biyopsisi

durulmalıdır. Testlerin seçimi kadar kan örneğinin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları, uygulanan laboratuvar yöntemi, ve sonunda alınan sonuçların yorumu da dikkat ve deneyim gerektirir (6,12,13). Hangi durumda hangi laboratuvar testinin seçilmesi konusunda Rapaport tarafından önerilen, öyküye ve uygulanacak olan cerrahi girişim tipine dayalı bir yaklaşım planı Tablo 3'de gösterilmiştir (15). Bu tablodan da anlaşılacağı gibi, öykü negatif ve cerrahi girişim minör ise laboratuvar testi gereksiz bulunmaktadır. Diğer durumlarda istenmesi gereken testler tabloda özetlenmiştir. Uzun süreli aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve protrombin zamanı (PZ) karşısında, pıhtılaşma kusurunun yerini bulmak için daha ayrıntılı çalışmalar gerekir (11,14). Anormal bir test sonucu ile karşılaşıldığında bu test yinelenmeli ve ondan sonra daha ileri incelemelere geçilmelidir. Seyrek olarak bazı insanlarda rastlanan EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni durumlarında ise test defalarca yinelenirse de trombositopeni saptanacağı unutulmamalıdır (6). Aslında tüm trombositopeni durumları çevre kanı yaymasında da kontrol edilip doğrulanmalıdır.

Bu bilgilere göre, güncel uygulamada sık karşılaştığımız biçimde istenen preoperatif

kanama zamanı (KZ) ve pıhtılaşma zamanı testlerinin bir değeri bulunmamaktadır. Ayrıca KZ'nın normal bulunması ile cerrahi girişim sırasındaki kanamanın şiddeti arasında bir ilişki de beklenmemelidir (9). KZ uygun bir yöntemle (template, Ivy) yapıldığında, bunu etkileyen başlıca etkenler trombositlerin sayısı ve işlevsel yönden nitelikleri, kapiller kan damarlarının bütünlüğü ve deridir. Bu nedenle KZ trombositler için özgül değildir, bununla birlikte kalıtsal bir trombosit hastalığının ve von Willebrand hastalığının araştırılmasında çok yararlar sağlar (3). KZ'nın yorumlanmasına ilişkin bazı kurallar Tablo 4'de özetlenmiştir. Parmak ucundan yapılan kanama zamanı (Duke yöntemi) nadir olarak hala kullanılmakta olup, değerlendirilmeye alınmamalıdır.

Tablo 4. Kanama zamanının değerlendirilmesi

- * Etkileyenler: trombositler (sayısal ya da nitelik kusurları), kapiller damarların bütünlüğü, deri.
- * Trombosit işlevi bakımından özgül değildir.
- * Mukoza, doku kanamaları ya da cerrahi girişime bağlı kanamalar için yakından ya da yansıtıcı bir ilişki göstermez.
- * Başlıca kullanım yeri von Willebrand hastalığı ve kalıtsal trombosit kusurunun taranması amacıyla. Bunlarda bile değişkenlik olabilir.

Tablo 3. Preoperatif dönemde hemostazın değerlendirilmesiyle ilgili testlerin seçimi

Düzye	Kanama Öyküsü	Cerrahi girişimin tipi	Laboratuvar testleri
1	Negatif	Minör	Gerekli değil
2	Negatif	Majör	aPTZ, trombosit sayısı
3	Düşündürücü veya:	Tümünde Kardiyopulmoner bypass Açık prostatektomi MSS cerrahisi	aPTZ, PZ, template KZ, Pıhtı çözünürlüğü testi (F XIII eksikliği taranması)
4	Pozitif veya Kesin	Tümünde	Düzye 3'dekilere ek olarak: F VIII ve F IX ölçümü, Trombin Z, dolaşan inhibitör

Kısaltmalar: aPTZ, aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PZ, protrombin zamanı; KZ, kanama zamanı; MSS, merkez sinir sistemi.

Hemostaz testlerinin sonuçlarını etkileyen ve hastadan kaynaklanmayan bazı etkenler de vardır. Bunlar kan örneğinin alınması sırasında yapılan hatalarla başlar ve son derecede önemlidir. Böyle bir durumda elde edilen hemostaz testinin değerlendirilmesi doğru değildir ve test ya da testlerin tekrarlanması gerekir. Bu hataların sık karşılaşılanları şunlardır (2,11,12,13,14):

-Kan örneğinin damara tek girişte alınmaması ve cilt altı dokusunun zedelenmesi durumlarında, PZ ve aPTZ testlerinin daha kısalmış bulunacağı unutulmamalıdır. Özellikle küçük çocuklarda ve damarları zor bulunan erişkinlerde karşılaşılan bir durumdur (2,12).

-Kanın sitratlı tüpe yeteri kadar doldurulmaması sonucu 9/1 olan kan/sitrat oranının bozulması (12),

-Kan alındıktan sonra antikoagülanla karışması için tübün uygun biçimde sallanmaması,

-Testlerin uzun süre (> 4 saat) beklemiş kan örneğinden çalışılması (2),

-Kateterli hastalarda kan örneğinin kateter ucundan alınması (heparin bulaşması kesinlikle önlenemez) (11), Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda bu sorunla sık karşılaşılır.

-Kanın doğrudan damardan değil, bir serum ya da transfüzyon setinden alınması,

-Hemostaz testlerinin deneyimsiz bir laboratuvar çalışanı tarafından yapılması (seyrek rastlanır).

Bazı klinik sorunlarda cerrahi hemostaz:

Trombositopeni ve trombositoz

Trombositopeni hastanede yatırılan hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Sayım veya örnek hatalarına bağlı olanları ve EDTA'ya bağlı psödotrombositopenileri dışlayabilmek için çevre kanı yaymasının (formül prepara-

ti) incelenerek trombositopeninin doğrulanması gerekir (6). Cerrahi girişimin biçimi, trombosit sayısı, trombositopenili hastalıkta trombosit işlevlerinin de bozulmuş olması gibi çeşitli etkenler bazen bir arada bulunabilir. Birçok cerrahi girişim sırasında trombosit sayısının 80,000/mm³'den fazla olması kanama riskini en aza indirir (5). Buna karşılık 20,000/mm³'den daha az sayıda olduğunda trombositopeni ciddi kanama riskini taşır. Bunun ayrıcalık taşıyan örneği idiyopatik trombositopenik purpura olup, bu hastalarda görülen genç ve büyük trombositlerin hemostatik etkinlikleri normalden fazladır. Bunun dışında trombosit sayısı 50,000/mm³'den az olan hastalarda trombosit transfüzyonu gereklidir. Kardiyopulmoner baypas ameliyatlarında ise trombosit sayısı 100,000/mm³'ün üzerinde tutulmalıdır. Trombosit konsantresi transfüzyonu, ilik yetersizliğine bağlı trombositopenilerin tedavisinde kullanılabilirse de bazı durumlarda olumlu ya da yeterli bir yanıt alınamayabileceği unutulmamalıdır. Bunlar yüksek ateş, infeksiyon, splenomegali, kanamanın devam ediyor olması ve trombositlere karşı oto- veya alioantikörlerin varlığı gibi durumlardır. Trombosit sayısının düşük değil de yüksek olduğu durum veya hastalıklarda da kanamaya eğilim olabilir. Trombositozla seyreden miyeloproliferatif hastalıklarda görülen bu durumda minör (epidural ponksiyon) ya da majör cerrahi girişimlerinden sonra ciddi kanamalar görülebilir. Trombosit sayısı normal bile olsa, üremide ve aspirin almış hastalarda kanama riski vardır. Son olarak nadir görülse de, trombosit sayısı tamamen normal ya da hafif düşük olarak bulunan bazı kalıtsal trombosit hastalıklarında (Glanzman hast, Bernard - Soulier sendromu, v.d.) da kanama eğiliminin olacağı unutulmamalıdır (6).

Karaciğer hastalığı

Hemostaz anormalliğinin birçok nedeninin bir arada bulunabileceği karmaşık bir durum

da karaciğer hastalığıdır. Burada trombositopeni, trombosit işlev bozukluğu, pıhtılaşma faktörlerinin sentezlerinin azalmış olması, fibrinojenin anormal yapıda olması, aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenmesi, fibrinolitik aktivitenin artmış olması ve bazen yaygın damariçi pıhtılaşmasına bağlı kanama gibi birden fazla etkenin varlığı söz konusudur. Bütün bu bozukluklar karaciğer hastalığının ciddilik derecesi ile paralellik gösterir. Karaciğer hastalığına bağlı bu bozuklukları en iyi ortaya koyan testler PZ ve trombosit sayımıdır. Bundan başka yaygın damariçi pıhtılaşması düşünülen hastalarda uygun testler planlanmalıdır. Ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda cerrahi girişim büyük risk taşıdığından ancak yaşamı tehdit eden bir durumda başvurulmalıdır.

Üremi

Üremili hastalarda trombosit işlevlerinin bozulduğu, kanama zamanının uzadığı iyi bilinmektedir. Bu hastalara uygulanan DDAVP (desmopressin) tedavisiyle çok başarılı sonuçlar alınır ⁽¹⁰⁾. Desmopressin intravenöz ya da ciltaltı yoluyla 0,3mg/kg dozda, 15-30 dakikada uygulanır. DDAVP'nin düzeltici etkisi 30-60 dakikada başlar ve yaklaşık 4 saat kadar sürer.

Gebelik

Gebelik sırasında seyrek olmayarak trombositopeni ile karşılaşılabilir. Bazı normal gebelerde gebeliğin geç dönemlerinde trombosit sayısı 100,000/mm³'ün altında saptanabilir ⁽⁶⁾. Gebelik trombositopenisi adı verilen bu selim durum asemptomatik olup trombosit sayısı 70,000/mm³'ün üzerindedir ve doğumdan sonra giderek düzelir ⁽¹⁾. Gebenin anamnezi, kanama bulgularının olup olmaması, kan basıncının ölçümü ve gerekirse yapılacak ileri incelemeler ile immün trombositopeni, eklampsi, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damariçi pıhtılaşması, akut lösemi ve aplastik anemi gibi patolojik nedenlerle ayırıcı tanı yapılabilir.

penik purpura, yaygın damariçi pıhtılaşması, akut lösemi ve aplastik anemi gibi patolojik nedenlerle ayırıcı tanı yapılabilir.

İntraoperatif ve postoperatif kanama

Cerrahi girişim sırasında aşırı kanama ile karşılaşıldığında olası nedenler süratle gözden geçirilmeli, kanamanın lokal damarsal bir nedene ya da hemostaz sisteminde bir yetersizliğe bağlı olup olmadığı ortaya konmalıdır. Lokal nedene bağlı kanamalar tek yerden olur ve genellikle kanama hızı fazladır. Bu hastaların pıhtılaşma testleri normal ya da minimum değişiklikler gösterir. Hemostaz bozukluğuna bağlı kanamalar ise multipl yerden kanar ve pıhtılaşma testleri çeşitli anormallikler gösterir. Bunun yanı sıra hastanın yakın aile bireyleri ile görüşülmesi ve ailede kanamaya eğilim olup olmadığı araştırılmalıdır. Hemostaz bozukluğu bazı hastalarda hafif derecede hemofili (faktör VIII veya IX eksikliği), seyrek olarak doğumsal ya da edinsel faktör XI, faktör XIII veya (2-plasmin inhibitör eksikliği gibi nedenlere bağlı olabilir. FVIII, FIX ve FXI'in hafif eksiklikleri aPTZ testinde anlamlı bir uzamaya yol açmadığından, FXIII ise ne PZ, ne de aPTZ'yi etkilemediğinden, hastalarda preoperatif yapılan testler de normal gözükabilir. Hastanın özgeçmişinde ameliyat öyküsü varsa aşırı kanama olduğuna dair bilgi alınabilir, yoksa hastalar tamamen normal gözükabilirler. Ameliyat sırasında aşırı kanaması olan hastalarda injeksiyon yerlerinden de kanamanın görülmesi sistemik bir bozukluğun (yaygın damariçi pıhtılaşması, fibrinoliz) habercisi olabilir. Böyle bir durum örneğin yanlış gruptan kanın transfüze edilmesiyle de gelişebilir.

Bazı cerrahi girişimlerde sık olarak aşırı derecede lokal ya da sistemik kanamalar görülür. Bu kanamaların bir kısmından lokal olarak gelişen aşırı fibrinoliz sorumludur. Prostektomi, karaciğer transplantasyonu, aort

anevrizması onarımı buna örnek olarak sayılabilir (4,17). Kan kaybını karşılamak için beklemiş banka kanıyla massif transfüzyon (erişkin bir hastada 24 saat içinde 5 litreden fazla) uygulanması ve kristaloid çözeltisi tedavileri, hastanın dolaşımındaki pıhtılaşma faktörlerinin sulanmasına yol açarak kanamaya katkıda bulunabilir (8). Kardiyopulmoner bypas ameliyatının daha başlarında hematokrit, trombosit sayısı ve pıhtılaşma faktörleri %50 oranında kayba uğrar (17). Burada kısmen kanın yapay yüzeylerle karşılaşmasının, kısmen de cerrahi girişime bağlı açığa çıkan doku faktörü sonucu pıhtılaşma faktörlerinin harcanmasının rolü vardır.

Sonuç olarak preoperatif ve gerektiğinde intraoperatif dönemde aşırı kanayan bir hastada durumu değerlendirirken, kanamanın şekli, altta yatan sistemik hastalık, ameliyatın ya da cerrahi girişimin tipi, hemostaz testleri ve hastanın kanamaya eğilim yönünden dikkatlice alınacak öyküsü bir arada ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anteby E, Shalev O: Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of 100,000/ L. *Am J Hematol* 47:118 (1994).
2. Brozovic M: Investigation of acute haemostatic failure, "Practical Haematology, editör: Dacie JV, Lewis M, Churchill Livingstone" sayfa: 279 (1991).
3. Burns ER, Lawrence C: Bleeding time: a guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 113: 1219, (1989).
4. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL, Stump DC: Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood* 71: 1090, (1988).
5. Francis CW and Kaplan KL: Hematologic problems in the surgical patient: bleeding and thrombosis. "Hematology basic principles and practice, editör: Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Churchill Livingstone, Philadelphia", sayfa: 2381 (2000).
6. George JN: Platelets. *Lancet* 355:1531, (2000).
7. George JN, Raskob GE, Sbar SR: Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 129:886, (1998).
8. Leslie SD, Toy PTCY: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 96: 770, (1991).
9. Lind SE: The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 77: 2547, (1991).
10. Manucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 90: 2515 (1997).
11. Milovich JP: Activated partial thromboplastin time. "Williams Hematology, editör: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, McGraw-Hill, New York", sayfa L82 ve L85 (1995).
12. Peterson P, Gottfried EL: The effects of inaccurate blood sample volume on prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (aPTT). *Thromb Haemostas* 47:101 (1982).
13. Rapaport SI: Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood* 61: 229, (1983).
14. Sahud M: Coagulation tests in differential diagnosis. *Clin Lab Haematol* 22 Suppl 1: 2, (2000).
15. Suchman AL, Mushlin AI: How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA* 256: 750 (1986).
16. Wahlberg T, Blomback M, Hall P, Axelsson G: Application of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. I. Evaluation of a self-administered questionnaire with binary question. *Methods Inf Med* 19:194 (1980).
17. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 76: 1680 (1990).