

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS (CPB) SIRASINDA KOMPLEMAN AKTİVASYONU VE BUNUN AZALTILMASINDA STEROİDLERİN ROLÜ

Kemalettin Uçanok*

ÖZET

Ekstrakorporeal dolaşım sonrası ortaya çıkan koagülopati, kapiller permeabilite artışı, sekestrasyon, lökositoz ve ateş, pulmoner, renal ve santral sinir sistemi disfonksiyonlarını içeren postoperatif klinik tablo post perfüzyon sendromu olarak adlandırılır. Kompleman anaflatoksinleri olan C3a ve C5a'nın biyolojik aktiviteleri ile yukarıdaki klinik tablo karşılaştırıldığında, arada önemli benzerlikler olduğu dikkati çeker.

Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass (CPB) esnasında C3a ve C5a'nın plazma düzeyleri değerlendirilirken, steroidlerin bu anaflatoksinlerin aktivasyonlarını engellemedeki rolü ve etkinliği araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kalp cerrahisi, kompleman, kardiyopulmoner bypass.

SUMMARY

Complement Activation During Cardiopulmonary Bypass and The Role of Steroids

Coagulopathy, increasing of capillary permeability, sequestration, leukocytosis and fever, disfunction of pulmonary, renal and central nervous systems following extracorporeal circulation are the common features of the syndrome called "post perfusion syndrome". When the biological activities of complement anaphylatoxins named C3a and C5a and the clinical features mentioned above are compared, their similarities can easily be realized.

In this study, we searched the plasma levels of C3a and C5a during cardiopulmonary bypass (CPB) and the role and efficiency of steroids in inhibiting their activations.

Key words: Cardiac surgery, complement, cardiopulmonary bypass.

Günümüzde CPB tekniğini kullanarak gerçekleştirilen açık kalp ameliyatlarından çok olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Ancak, CPB'ye bağlı olarak gelişen mortalite ve morbidite riski bu sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir.¹

Yapılan çalışmalarda CPB nedeni ile ortaya çıkan morbiditenin büyük oranda geniş inflamatuvar cevaba bağlı olduğu gösterilmiştir^{1,2,3}. Koagülasyon, kallikrein, fibrinolitik ve kompleman sistem aktivasyonu bu inflamatuvar cevabın birer komponentidir.^{1,4,5}

Ekstrakorporeal dolaşıma bağlı olarak koagülopati, kapiller permeabilite artışı, sekestrasyon, lökositoz ve ateş, pulmoner, renal ve santral sinir sistemi disfonksiyonlarını içeren postoperatif klinik tablo

postperfüzyon sendromu veya postpump sendromu olarak isimlendirilir.⁶

Bu klinik bulgularla kompleman anaflatoksinlerinin (C3a,C5a) biyolojik aktiviteleri arasındaki benzerlik, postperfüzyon sendromundaki bulguların büyük bölümünün bu inflamatuvar mediyatörlere bağlı olabileceği düşüncesini desteklemektedir⁴. C3a ve C5a mast hücrelerini stimule ederek histamin salınımına, düz kas kontraksiyonuna ve vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır⁷. Ayrıca bu anaflatoksinler nötrofil aktivasyonu veya kemotaksisine neden olup, aktive olmuş nötrofillerin serbest oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve arakidonik asit metabolitlerini salmasına neden olarak doku hasarına yol açmaktadırlar⁸. Yapılan çalışmalarda

* A.Ü. Tıp Fak. Kalp ve Damar Cerrahisi A.B.D.

kompleman aktivasyonunun inhibe edilmesinin nötrofil aktivasyonunu azalttığı, böylece doku hasarının büyük ölçüde engellendiği gösterilmiştir^{5,7,9}.

Bu çalışmada amacımız, CPB sırasında C3a ve C5a mediyatörlerinin plazma değerlerini kantitatif olarak değerlendirirken, bu anaflatoksin mediyatörlerinin aktivasyonunun azaltılmasında steroidlerin rolünü araştırmaktır.

HASTA VE METOD

Bu çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı ile ACBG ameliyatı yapılan 25 hasta dahil edilmiştir. Hastaların preoperatif özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. 25 hastanın 10'una anestezi induksiyonundan 30 dk. önce 20 mg/kg dozunda metilprednizolon parenteral yolla verilmiştir (grup 1). Geri kalan 15 hastayla ise kontrol grubu oluşturularak ameliyat öncesi steroid verilmemiştir (grup 2). Her iki grupta premedikasyon diazepam (10-15 mg.) ile sağlandıktan sonra anestezi sufentanil sitrat (3-5 Mg/kg) ve kas gevşemesi pankuronyum bromid (100 Mg/kg) ile sağlanmıştır.

KARDİYOPULMONER BYPASS

Kardiyopulmoner bypass roller tip pompa ve membran tip oksijenatör kullanılarak hemodilüsyon tekniği ile sağlanmıştır. Hastaların operatif özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

CPB'ye girilerek gereken hipotermi ve kan akımı sağlandıktan sonra aortaya kros klemp konup aort köküne yerleştirilen kanül aracılığıyla 1 lt. 4°C St. Thomas Tip II kardiyoplejik solüsyonu verilmiştir.

Tablo I: Grup 1 ve grup 2 hastalarının preoperatif özellikleri

| Preoperatif Özellik | Grup 1 (No 10) | Grup 2 (No 15) | P |
|--|----------------|----------------|-------|
| Yaş | 62.5 ± 7.75 | 61.5 ± 7.8 | P: NS |
| Cins: Erkek | 8 (%80) | 10 (%66.6) | |
| Kadın | 2 (%20) | 5 (%33.3) | |
| DM | 2 (%20) | 1 (%6.6) | |
| Akciğer hastalığı (KOAİ vb.) | yok | yok | |
| Preoperatif enfeksiyon bulgusu | yok | yok | |
| Steroid kullanımı | yok | yok | |
| Salisilat kullanımı (Operasyondan 10 gün öncesine dek) | yok | yok | |
| Preoperatif EF | %52 ± 6.4 | %51 ± 6.8 | P: NS |

Tablo II: Grup 1 ve grup 2 hastalarının operatif özellikleri

| Preoperatif Özellik | Grup 1 (No 10) | Grup 2 (No 15) | P |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Oksijenatör tipi | Membran | Membran | |
| Pompa tipi | Roller | Roller | |
| Kardiyoplejik solüsyon tipi | Kristaloid (+4 C°) (Plegisol) | Kristaloid (+4 C°) (Plegisol) | |
| Hipotermi | Orta derece | Orta derece | |
| Kros klemp süresi (Dakika) | 65 ± 8.4 | 63 ± 9.4 | P: NS |
| By pass süresi (Dakika) | 118 ± 12.4 | 114 ± 10.8 | P: NS |
| Distal anastomoz sayısı | 3 | 2.9 | |

Kan ısısı 26-28 C°'de tutularak orta derecede hipotermi sağlanmıştır.

Ortalama arter basıncı 50-60 mm/Hg, ortalama CVP 0-3 cm su arasında tutulmuştur. Tüm distal anastomozlar tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırılıp kalp çalıştırılarak proksimal anastomozlar tamamlanmış, gereken ısı ve hemodinami sağlandıktan sonra by-passa son verilip heparin, protamin hidroklorid ile nötralize edilmiştir.

KAN ÖRNEKLERİ

Plazma C3a ve C5a değerlerini saptamak amacıyla kan örnekleri şu şekilde alınmıştır:

Hasta ameliyathanaya gelişinde anestezi verilmeden önce (preoperatif), sternotomi ve heparinizasyondan sonra (pre bypass), CPB sırasında 10., 30. ve 60. dakikalarda, parsiyel bypass ve CPB sonrası 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınmıştır.

Tüm kan örnekleri arteriyel kateterden alındıktan sonra EDTA'lı tüplerle 3 saat içinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

Klinik Değerlendirme:

Ekstrakorporeal sirkülasyonuna bağlı olarak gelişen kompleman aktivasyonu ve bunun sonucu olarak da gelişen nötrofil kemotaksis ve aktivasyonunun neden olduğu organ disfonksiyonu pulmoner düzeyde değerlendirilmiştir. Bu amaçla pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve postoperatif mekanik ventilasyona ihtiyaç süresi gözönünde bulundurulmuştur. PVR, preoperatif ve CBP'yi takip eden ilk 30 dakika içinde Swan-Ganz Kateteri kullanılarak termodilüsyon yöntemi ile hesaplanmıştır.

İstatistiki yöntem olarak, gruplar arasındaki de-

ğerlendirmeler % değişim oranı esas alınarak değerlendirilmemiş,"Student's (t) testi" kullanılarak gerçekteştirilmiştir.

SONUÇLAR: Grup I Hastaları:

Grup I hastalarının serum düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

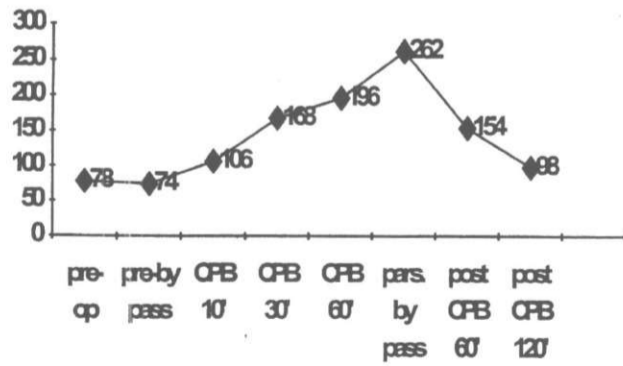
Preoperatif düzeyle pre bypass düzeyi arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir. (78 ± 14.5 ng/ml, 74 ± 8.6 ng/ml). (P: NS).

Buna karşın CPB sırasında 10. dakikadan itibaren parsiyel bypass dönemine kadar C3a düzeyleri progressif olarak yükselmeye devam etmiştir. Parsiyel bypass döneminde C3a düzeyinde peak tespit edilmiştir ($p < 0.01$). CPB sonrası C3a düzeylerinde düşüş tespit edilmekle birlikte preoperatif düzeylere göre daha yüksek kalmıştır (preop 78 ± 14.5 , CPB sonrası 60.dk.'da 154 ± 14.6 , 120. dk.'da 98 ± 8.4 ng/ml). ($p < 0.01$).

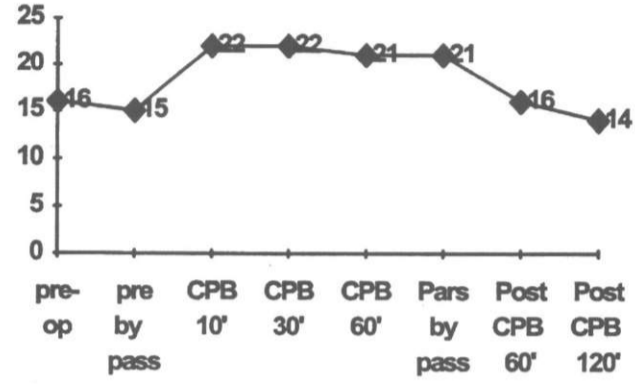
C5a düzeylerinde preoperatif düzeyle CPB sırasında ve CPB'den sonraki düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (Şekil 2).

Grup 2 hastaları:

Grup 2 hastalarının C3a serum düzeyleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Grup 1 hastalarında olduğu gibi preoperatif düzeyle (ortalama 110 ± 18.4) pre bypass düzeyi arasında (11.2 ± 21.6) istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (P: NS). Buna karşın by-pass döneminin başından itibaren yükselen C3a serum düzeyi parsiyel bypass döneminde peak oluşturmaktadır. ($P < 0.001$). CPB sonrası ise progresif olarak düşmekte ancak preoperatif taban



Şekil 1: Grup 1 hastalarının C3a plazma konsantrasyon düzeyleri.(ng/ml olarak)



Şekil 2: Grup 1 hastalarının C5a plazma konsantrasyon düzeyleri.(ng/ml olarak)

düzeyine göre anlamlı olarak yüksek kalmaktadır.(preoperatif taban düzeyi 110 ± 18.4 , CPB sonrası 60. dk.'da 320 ± 18.4 , 120. dk.'da 150 ± 16.8 ng/ml). ($P < 0.001$).

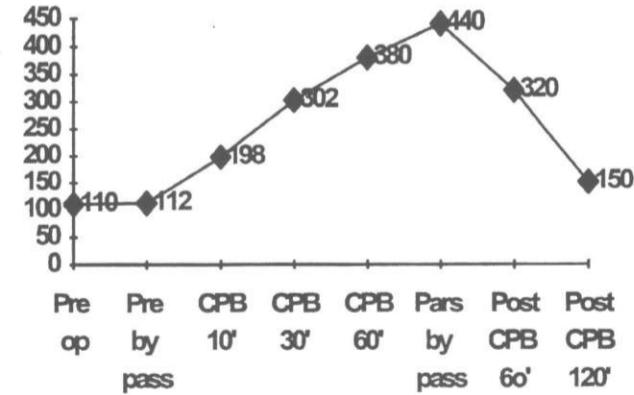
C5a preoperatif düzeyi ile post bypass düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. (Şekil 4).

Öte yandan Grup 1 hastalarının C3a serum düzeyleri ile (tüm dönemlerde) Grup 2 hastalarının C3a serum düzeyleri arasında belirgin ve de anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (Şekil 5).

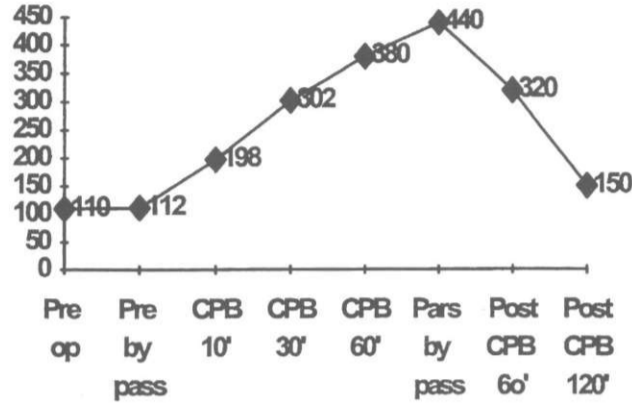
Klinik olarak Grup 1 hastalarının preoperatif ortalama PVR değeri 110 ± 8.4 mmHg iken post bypass 30. dk.'da 109 ± 10.6 mmHg olarak hesaplanmıştır. (P: NS).

Grup 2 hastalarının preoperatif ortalama PVR değeri 118 ± 12.4 mmHg iken, post bypass 30. dk.'da 120 ± 8.4 olarak hesaplanmıştır. (P: NS).

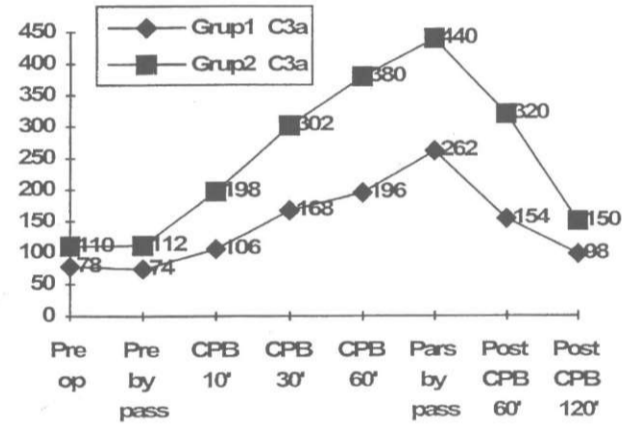
Grup 1 hastalarının post operatif ortalama entübasyon süresi (mekanik ventilasyon süresi) 8 ± 2.4



Şekil 3: Grup 2 hastalarının C3a plazma konsantrasyon düzeyleri.(ng/ml)



Şekil 4: Grup 2 hastalarının C5a plazma konsantrasyon düzeyleri (ng/ml)
CPB: cardiopulmonary by-pass, pars: parsiyel



Şekil 5: Grup 1 ve grup 2 hastalarının C3a plazma konsantrasyon düzeylerinin karşılaştırılması (ng/ml olarak)
(CPB: Cardiopulmonary by pass; Pars: Parsiyel)

saat iken, Grup 2 hastalarında ortalama 9 ± 3.2 saat olarak tespit edilmiştir. Grup 2 hastalarından ikisinde ekstübasyonu takip eden 1-4. günlerde ateletaziye bağlı olarak orta derecede solunum distresi tespit edilmiştir. Ancak bu hastalardan hiç birisinde reentübasyona ihtiyaç duyulmamıştır.

Her iki hasta grubunda mortalite tespit edilmiştir. (hastane mortalitesi)

TARTIŞMA

CPB sırasında, kanın sentetik materyalle teması, inflamasyonun multiple humoral ve sellüler medyatörlerin aktivasyonunu içeren sistemik inflamatuvar reaksiyonla sonuçlanmaktadır.

CPB kompleman, kinin, fibrinolitik ve koagülasyon sistemi ve değişik sitokinlerin aktivasyonuna neden olmaktadır.^{2,10,11} Kompleman aktivasyonunun

vasküler permeabilite, vazokonstriksiyon ve nötrofil kemotaksis ve aktivasyonunu artırıcı etkisinden ötürü CPB dönemi sırasında patojenik olarak kabul edilmektedir.^{8,9,2,10} İnsanlar üzerine yapılan çalışmalarda CPB sırasında ciddi kompleman aktivasyonu, postoperatif mekanik ventilasyona olan ihtiyacı ile birlikte, pulmoner, renal ve kardiyak disfonksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir.¹¹

Kirklin ve arkadaşları¹² CPB'yi takip eden ilk 3 saat içinde kompleman düzeyi ile kardiyak, renal ve pulmoner disfonksiyonu arasında belirgin bir bağlantı bulunduğunu iddia etmişlerdir. CPB sırasında kompleman aktivasyonunun inhibisyonuna yönelik değişik çalışmalar yayınlanmıştır. A. Marc Gillinau ve ark.¹³ CPB sırasında kompleman aktivasyonunu inhibe etmek ve böylece kompleman aktivasyonunun akciğer hasarında önemli role sahip olduğunu göstermek amacıyla scr1 (soluble complement receptor type 1) kullanmışlardır. A. Marc Gillinau kompleman aktivasyonunun pulmoner hasarın tek sebebi olmadığını, inflamatuvar olayın kompleman dışında değişik nedenlere bağlı olarak geliştiğini vurgulamıştır.

CPB sırasında kompleman aktivasyonunu azaltmak için membran oksijenatör, steroid ve heparin kaplı bypass dolaşım araçlarının kullanımı üzerinde durulmuştur.

Membran oksijenatörler bubble oksijenatörlere göre daha avantajlı olmalarına rağmen, CPB sırasında daha az kompleman aktivasyonuna neden olduklarına dair önemli kanıtlar tesbit edilmemiştir.

Son zamanlarda heparin kaplı dolaşım araçlarının daha az kompleman aktivasyonuna neden oldukları, ancak tamamen elimine etmedikleri gösterilmiştir.¹³ Steroid kullanımının ise kompleman aktivasyonunu büyük ölçüde azalttığı vurgulanırken,¹⁴ başka araştırmacılarca anlamlı bir etkisi olmadığı iddia edilmiştir.¹⁵

Bizim çalışmamızda Grup 1 hastalarında (steroid alan grup) preoperatif ve pre bypass C3a serum düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemişken, bypassın başlaması ile C3a düzeylerinde progresif yükseliş tespit edilmiştir. Öte yandan parsiyel bypass döneminde C3a düzeylerinin peak noktasına ulaştığı, bunu takip eden CPB sonrası dönemde gerileme tespit edilmekle birlikte preoperatif düzeylere göre daha yüksek kaldığı görülmüştür.

Grup 2 hastalarında (steroid almayan) görülen C3a yükseliş profili, Grup 1 hastalarının profiline benzemekle birlikte bu grup hastalarında kaydedilen kantitatif serum C3a düzeyi Grup 1 hastalarının

kine göre istatistiki olarak çok belirgin şekilde farklıydı. (Şekil 5).

Gerek Grup 1, gerek Grup 2 hastalarında parsiyel bypass (kros klempin kaldırdığı dönem) C3a düzeylerinde görülen peak, kanın sentetik materyalle teması sonucu oluşan kompleman aktivasyonundan çok, söz konusu dönemde (kros klempin kaldırıldığı dönem=reperfüzyon dönemi) kros klempin kaldırılması ve kontrolsüz reperfüzyonun başlaması ile birlikte LTB4 gibi kemotaktik mediyatörlerinin jenerasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir.^{14,16,17}

İnvivo çalışmalar, kompleman aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu ile birlikte syrettiğini göstermektedir.⁵ CPB sırasında nötrofiller, platelet aktive edici faktör, lökotrien B4 ve sentetik yüzeylerine direk teması gibi uyarıcı faktörlere bağlı olarak aktive olabileceği gösterilmiştir.²

Nötropeni, nötrofil cd11b/cd18 oranı artışı, nötrofil sekestrasyonu ve serbest radikal oluşum artışı CPB sırasında nötrofillerin aktive olduğunu gösteren kanıtlardır.^{18,19}

Deneyel çalışmalar, nötrofil aktivasyonu ve bunun sonucunda nötrofillerin endotele yapışmasıyla ortaya çıkan kardiak ve pulmoner hasarın mekanik lökosit filtrasyonu ile büyük ölçüde azaldığını göstermiştir.¹³ Ancak CPB sırasında inflamatuvar cevabın oluşmasında nötrofil ve kompleman aktivasyonunun kesin etkisini gösteren çalışmalar oldukça yetersizdir.

Bu çalışmada, daha önce yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi CPB'nin kompleman aktivasyonunun oluşmasında son derece önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ancak daha önce yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi kan plazma düzeyi ile organ ve doku hasarı ve/veyadisfonksiyonu arasında somut bir bağlantı tespit edilmemiştir. Belki de CPB sırasında ve sonrasında oluşan inflamatuvar cevabın ve ona bağlı organ disfonksiyonunun yalnız kompleman aktivasyonuna bağlı olmayıp başka faktörlere de bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kompleman C3a oluşumunun önlenmesinde steroidlerin rolünü daha önce Cavarochi ve ark.¹⁴

göstermiştir. CPB öncesi steroid verilen hastalarımız diğer grup hastalarıyla (Grup 2) karşılaştırıldığında C3a düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğu görülmekle birlikte steroidlerin kompleman oluşumunu tamamen elimine etmediği görülmektedir. Bunun yanı sıra Grup 1 hastalarının preoperatif ve postoperatif PVR değerlerinde tespit edilen sonuç değişikliği Grup 2 hastalarında da (steroid almayan) görülmektedir. Grup 2 hastalarında postoperatif entübasyon süresi 9 ± 3.2 saat iken Grup 1 hastalarında 8 ± 2.4 saat olarak tespit edilmiştir.

Her iki grup hastalarının PVR değerleri ile postoperatif entübasyon süreleri arasındaki fark incelendiğinde istatistiki olarak çok anlamlı olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla tüm bu gözlemlerden şu sonuçlara varmak mümkündür:

1) CPB tekniği kullanılarak gerçekleştirilen açık kalp ameliyatlarında önemli kompleman aktivasyonu meydana geldiği;

2) Operatif ve/veya postoperatif dönemde tespit edilen organ veya doku hasarı ve disfonksiyonunun yalnız kompleman aktivasyonuna bağlı olmadığı, başka faktörlerle birlikte bu disfonksiyon ve hasarın meydana geldiği;

3) Steroid kullanımının kompleman oluşumunu önemli ölçüde düşürdüğü ancak elimine etmediği, dolayısıyla steroidlerin komplemana bağlı inflamatuvar cevabın önlenmesinde çok önemli bir katkısının olmadığı anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; biyoaktif polipeptid yapısında olan C3a ve C5a anaflatoxinleri, CPB sonrası fizyopatolojik değişikliklerin oluşmasında primer bir rol oynamaktadırlar. Ancak oluşan organ hasarı ve disfonksiyonunu daha da azaltmak amacıyla inflamatuvar cevabın oluşmasında diğer faktörlerin araştırılması gerekmektedir.

Preoperatif steroid tedavisinin, kompleman oluşumunu önemli ölçüde azaltmasına karşın bu oluşumu tamamen elimine etmediğini ve kompleman aktivasyonuna bağlı gelişen inflamatuvar cevabın önlenmesinde önemli bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Gillinov A. M., De Valeria P., et al: Complement inhibition with soluble complement receptor type1 in cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac Surg.* 1993;55:619-24.
2. Kirklin JK. The postperfusion syndrome:inflammation and damaging effects of cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies. Philadelphia: Saunders, 1989:131.
3. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass.A systemic inflammatory reaction initiated by extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 1987;13:89-95.
4. Chenoweth DE, Cooper S, Hugli T, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass.Evidence for ge-

- neration of C3a and C5a anaphylatoxins. *New Eng Journ Med.* 1981;304:497-503
5. Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, et al: Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: A study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:345-52.
 6. Kirklin JW. Open heart surgery at the Mayo Clinic: the 25th anniversary. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:339-41.
 7. Hugli TE. Complement anaphylotoxins as plasma mediators, spasmogens and chemotaxins. In: Reisfeld RA, Mandy WJ. eds. *Current topics in molecular immunology.* New York. Plenum Press. 1979;255-79
 8. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987;715(suppl):123-9
 9. O'Flaherty JT, Krewtzer DL, Ward PW. Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. *J Immunol* 1977;199:232-9
 10. Buttler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9
 11. Moore FD, Warner KG, Assousa S, et al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1988;208:95-103.
 12. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al: Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;66:845-57.
 13. Nilsson L, Storm KE, Thelin S, et al: Heparin-coated equipment reduces complement activation during cardiopulmonary bypass in the pig. *Artif Organs* 1990;14:46-8.
 14. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *C Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:252-8
 15. Miyamoto Y, Hirose H, Marsuda H, et al: Analysis of complement activation profile during cardiopulmonary bypass and its inhibition by FUT-175. *ASAIO J* 1983;29:210-3.
 16. Jansen NJG, van Oeveren W, van der broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-25.
 17. Semb AG, Forsdahl K, Vaage J. Granulocyte and eicosanoid gradients across the coronary circulation during myocardial reperfusion in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:543-8.
 18. Bando K, Pillai R, Cameron DE, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;99:873-7.
 19. Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, et al. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;53:839-43.