

# Ekstrakorporal Dolaşım Yüzeylerinin Albuminle Kaplanması Kompleman Aktivasyonuna Olan Etkisi

EFFECTS OF EXTRACORPOREAL SURFACE COVERING ON COMPLEMENT  
ACTIVATION DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

Dr.Suat BUKET, Dr.Alp ALAYUNT, Dr.Mustafa ÖZBARAN, Dr.Ahmet HAMULU, Dr.Berent DİŞÇİGİL,  
Dr.Faik OKUR, Dr.Hakan POSACIOĞLU, Doç.Dr.Münevver YÜKSEL, Prof.Dr.isa DURMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi ABD, İZMİR

## ÖZET

Ekstrakorporal dolaşım bazı hastalarda yaygın organ ve sistem disfonksiyonlarına neden olabilmektedir. Araştırmalar hasta kanının ekstrakorporal sistem ile temasının hümmoral ve sellüler yangısal yanıtı uyarak olaydan sorumlu olduğunu odaya koymaktadır. Yapay yüzeylerin kan proteinleri ile kaplanması kompleman aktivasyonunun sınırlı düzeyde kalmasına yol açmaktadır. Biz bu nedenle ekstrakorporal dolaşım yüzeylerini insan kan proteinleri ile temasa geçirerek bunu kompleman aktivasyonunda meydana getireceği değişiklikleri araştırdık.

Çalışma grubundaki 15 hastada priming solüsyonuna içine human albumin ve plazma konarak ekstrakorporal dolaşım yüzeyi insan proteinleri ile temasa getirilmiştir. Kontrol grubundaki 15 hastada kristaloid prime kullanılmıştır.

Hastalarda bypass'ın 5. ve 15. dakikasında ve pompa çıkışından sonra alınan kan örneklerinde C3 ve C4 ölçümleri yapılmış, kan lökositleri sayılmıştır.

Sonuçların değerlendirilmesinde C3 kan düzeylerinde bypass'ın 5. ve 15. dakikalarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bypass sonrası C3 değerlerinde bypassın 5. ve 15. dakikasındaki ve bypass sonrasındaki C4 kan değerlerinde iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Lökosit ölçümleri, lökosit sekestriasyonunun çalışma grubunda daha az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda C3 aktivasyonunda görülen farklılığın ekstrakorporal yüzeylerin insan kan proteinleri ile kaplanmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu işlem daha fizyolojik bir ortam sağlayarak komplemanın daha az aktive olmasına yol açmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner bypass, Ekstrakorporal dolaşım, Biyokompetibil yüzey

T Klin Kardiyoloji 1992, 5:273-277

Geliş Tarihi: 28.11.1991

Kabul Tarihi: 27.1.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.isa DURMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp  
Damar Cerrahisi ABD, İZMİR

## SUMMARY

Extracorporeal circulation can cause multiple organ and system dysfunctions in some patients. Actually, it's suggested that the stimulation of humoral and cellular inflammatory reaction by contact of blood with the surface of extracorporeal circuit is responsible. Complement activation can be limited by coating the nonbiological surfaces with human albumin.

The purpose of present study was to assess these changes in complement activation. The priming solution was composed of human albumin and plasma for coating the nonbiological surfaces of extracorporeal circuit in 15 patients while crystalloid solutions were used for priming in the other 15 cases.

Blood samples were taken in 5th, 15th minutes and at the end of cardiopulmonary bypass. C3 and C4 values and leucocyte numbers were measured. The difference in C3 values at 5th and 15th minutes of bypass between two groups was found statistically important ( $p<0.05$ ). But there was statistically no difference between C3 values at the end of bypass and all C4 values. Leucocyte number determinations showed that there was less sequestration of leucocytes in patients at whom albumin used in priming solution.

It's suggested that the contact of blood with albumin coated surface which is more physiologic and it reduces the activation of complement.

**Key Words:** Cardiopulmonary bypass, Extracorporeal circulation, Biocompatible surfaces.

Turk J Cardiol 1992, 5:273-277

Açık kalp cerrahisi 1953 yılında Gibbon'un kardiyopulmoner bypass sistemini klinik uygulamaya sokması ile başlamıştır. Pompa oksijenatör sistemi ile hastalarını ameliyat eden cerrahlar açık kalp operas-

yonlarından sonra yaygın organ ve sistem distonksiyonlarının geliştiğini görmüşlerdir (1,2).

Yaklaşık 2000 olgudan birinde ise potansiyel tetel bir organ yetmezliği tablosu gelişmektedir (2,3).

Organ ve sistemlerdeki fonksiyon bozukluğu mik toksisite, infeksiyonlara yatkınlık, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi tutuluşu ile kendini belli edebilir. Global ya da fokal olabilir. Hemorajik diyatez, kapiller perméabilite artımı, sıvı tutuluşu lökositöz ve ateş gibi sistem disfonksiyonları görülebilir. Bu konuda yapılan araştırmalar hasta kanının ekstra korporal sistem ile teması sonucu humoral ve sellüler inflamasyon sistemlerinin aktivasyonunun oiyandan sorumlu olduğunu göstermiştir. Klinik tablo vücudun total yangısal bir reaksiyonudur (4-8).

Kardiyopulmoner bypass'ın zararlı etkileri ve bunların önlenmesi günümüzde kalp cerrahisi alanında önemli araştırmalara konu olmaktadır. Temel fizyopatolojik mekanizmanın aydınlatılması uzun yıllar almıştır. Cerrahi teknik ve ekipmanın zararlı etkilenen en aza indirilerek şekilde uygulanması ancak fizyopatolojinin tam olarak çözülmesinden sonra olacaktır.

Yapılan araştırmalar iki ana sonucu ortaya koymuştur:

1. Vücudun total yangısal yanıtından oksijenatör ve ekstrakorporal dolaşım sistemi sorumludur (8-11).

2. Normalde plazmada inaktif olarak bulunana bazı öncü maddelerin aktifleşerek toksin etkisi göstermesi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Plazmadaki öncü sistemler olarak adlandırılan sistemler ise koagülasyon sistemi, plasminojen sistemi, kinin-bradikinin sistemi ve komplemandır (1-3).

Oksijenatör membranları ve ekstrakorporal yüzeylerin komplemanı aktive edici etkisi bilinmektedir. Bu, yüzey modifikasyonunun kompleman aktivasyonu üzerine etkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda hemodiyaliz filtrelerinin ikinci defa kullanılması halinde kompleman aktivasyonunun daha düşük olduğu bilinmektedir (3,12). Artifişyel yüzeylerin kan proteinleri ile kaplanması, yüzeylerin kanla olan sonraki temaslarında kompleman aktivasyonunun sınırlı olmasına yol açmaktadır (3).

## MATERYEL VE METOD

Kardiyopulmoner bypass öncesinde oksijenatör ve ekstrakorporal dolaşım yüzeyinin kaplanması, bypass sırasında meydana gelen kompleman aktivasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında prospektif bir çalışma düzenlenmiştir.

Çalışma kardiyak fonksiyonları, koroner lozyonları, cins ve yaş gibi özellikleri açısından benzer, her biri 15 hasta içeren iki hasta grubunda yapılmıştır.

Birinci gruptaki (çalışma grubu) 15 hasta etektedir. Yaşları 36 ile 66 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50,4'tür. Bu gruptaki hastalardan birinde 1'li, iki-

sinde 2'li, üçünde 3'lü, beşinde 4'lü, beşinde 5'li, altıda 6'lı, yedide 7'li, sekizde 8'li, dokuzda 9'lu, onda 10'lu koroner bypass uygulanmıştır.

Kardiyopulmoner bypass süreleri 66 eb., a 180 dakika arasında değişmekte olup ortalama kros süresi 112 dakikadır. Kros klemp süresi 35 dakika ile 130 dakika arasında değişmekte olup ortalama kros klemp süresi 76 dakikadır.

İkinci gruptaki (kontrol grubu) 15 hastanın tümü erkektir. Yaşları 37 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 53,6'dır.

Bu gruptaki hastalardan birinde 2'li, üçüne 3'lü, altına 4'lü, üçüne 5'li, ikisine 6'lı aorta koroner bypass uygulanmıştır.

Kardiyopulmoner bypass süreleri 70 dakika ile 175 dakika arasında değişmekte olup ortalama bypass süresi 110 dakikadır. Kros klemp süreleri 42 dakika ile 121 dakika arasında değişmekte olup ortalama kros klemp süresi 72 dakikadır.

Hastalarda Cobe CML membran oksijenatör ve Pai 40 mikron selfvent arteriel filtre kullanılmıştır. Hematokrit bypass sırasında %25 değerinde tutulmuştur.

Membran kaplaması yapılacak grupta priming solüsyona 200 cc. %10 human albümin ve bir ünite fresh frozen plazma konmuştur, içinde insan kaynaklı protein bulunan pompaya girmeden önce ekstrakorporal dolaşım yüzeyleri ile teması sağlanarak oksijenatör ve bypass hatlarının proteinlerle kaplanması amaçlanmıştır. Kontrol grubunda priming solüsyon olarak sadece kristaloid solüsyonlar kullanılmıştır. Hiç bir hastada prime içine kan ilave edilmemiştir.

Tüm hastalarda cerrahi prosedür standart tutulmuştur. Myokard korunmasında kan karuiyoplejisi sıcak indüksiyon, soğuk idame ve sıcak terminal kardiyopleji (warm induction-cold maintenance-hot shot) şeklinde verilmiştir.

Bypass sırasında hastalar 28 C rektal ısıya kadar soğutulmuş, pompadan çıkarken rektal 36C'ye kadar ısıtılmıştır.

Hastalardan bypass'ın 5. dakikasında, 15. dakikasında ve pompa çıkışından sonra alınan kan örneklerinde C3 ve C4 ölçümleri yapılmış, kan lökositleri sayılmıştır.

C3 ve C4 ünminoditfüzyon yöntemi plate yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçümde Behring Institute'nin Nor-pariçgen kiti kullanılmıştır.

Çalışmanın istatistik) değerlendirilmesi Ege Üniversitesi Elektronik Hesap Bilimleri Merkezinde yapılmıştır. Değerlendirmede student t testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Birinci gruptaki hastalarda (çalışma grubu) C3 değerleri ortalama olarak bypass'ın 5. dakikasında 82,58±22,34 IU/ml, bypass'ın 15. dakikasında 43,99±11,31 IU/ml, bypass'tan sonra 46,57±13,62 IU/ml olarak bulunmuştur. C4 değerleri ortalama olarak bypass'ın 5. dakikasında 22,91±5,85 IU/ml, bypass'ın 15. dakikasında 13,65±6,74 IU/ml, bypass'tan sonra 15,01±8,48 IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 1),

Tablo 1, Çalışma grubundaki hastalarda kan komplemanı C3 ve C4 düzeyleri (IU/ml) ve kan lökosit düzeyleri

Hasta	C3 düzeyi			C4 düzeyi			Kan lökosit		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	77-0	32.0	48.0	16.0	13.3	9.0	11800	4000	9000
2	57-0	41.3	43.3	37.5	30.0	23.0	10800	7000	12400
3	42.0	24,1	27.3	24.7	11.2	13.6	7000	4800	6600
4	102	41.0	42.4	21.0	6.8	7.6	5800	5000	7000
5	111	39.0	34.0	19.3	10.8	9.2	6000	2800	3000
6	78.9	41.6	41.0	30.1	29.1	32.3	15400	9400	10200
7	63.9	33.9	32.2	17.8	8,6	8.4	9800	5000	6000
8	70.0	52.2	39.5	15,0	10.7	6.3	10200	6400	5000
9	75.7	42,6	40.3	22.3	12.0	14.0	8600	4800	5800
10	71.7	43.0	38.5	22.3	10.8	11.0	10400	4000	6800
11	89.0	41.0	52.6	21.0	13.0	12.1	12400	6800	11800
12	102	59.8	52.0	25.0	12,0	13.4	13200	6200	11400
13	125	62.0	68.0	28,0	14.5	32.4	10000	4800	7800
14	705	65.0	64.9	20,3	12.7	10.8	12200	7800	12000
15	103	41.3	74.6	24,4	9.2	22.0	7200	5200	8400

Tablo 2. Kontrol grubunda kan kompleman C3 ve C4 düzeyleri (IU/ml) ve kan lökosit düzeyleri

Hasta	C3 düzeyi			C4 düzeyi			Kan lökosit		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	84.6	33,8	45.7	16.6	7,5	16.0	12000	8800	16600
2	61.5	33.7	40.0	34.6	16.5	17.0	16200	3400	7200
3	91,9	48.5	76,8	35.0	17.8	18.5	9200	9900	12800
4	67.1	33.2	64.7	47.0	14.0	15.0	5600	2200	3600
5	74,1	54.0	45.1	18.0	20.4	21.0	5000	8000	8300
6	36,0	30.1	45.4	17.4	8.0	8.4	4600	2800	9800
7	86.2	33.1	63.4	13.5	17,5	18.5	11200	4800	9600
8	93.5	41.2	41.4	18,6	17.0	18.2	9000	5600	9200
9	48.0	34.0	31.0	19.2	19.0	20.2	5200	2600	4400
10	61.5	25.5	29.5	32,0	11,2	11.7	5000	2000	3600
11	57.3	30.0	38.8	35,5	15.2	16.0	7600	2800	3800
12	51.7	30.2	37.2	11,2	5,2	7.0	7200	4000	6600
13	60.2	33.6	27.0	15.0	14,8	8.0	11600	7800	6400
14	38.4	24.5	32.2	15.2	19.0	17.0	11000	4600	7600
15	65.2	29.5	44.5	20,5	11.6	11.8	8600	3800	10800

Kontrol grubundaki hastalarda C3 değerleri ortalamaları bypass'ın 5. dakikasında  $65,15 \pm 18,08$  (U/ml, bypass'ın 15. dakikasında  $34,33 \pm 7,98$  IU/ml, bypass'tan sonra  $43,31 \pm 14,49$  IU/ml olarak bulunmuştur. C4 değerleri ortalamaları bypass'ın 5. dakikasında  $23,25 - 10,59$  IU/ml, bypass'ın 15. dakikasında  $14,31 \pm 4,65$  IU/ml, bypass'tan sonra  $14,94 \pm 4,5$  IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Kan lökositleri çalışma grubunda bypass'ın 5. dakikasında  $10053 \pm 2758/\text{mm}^3$ , bypass'ın 15. dakikasında  $5600 \pm 1678/\text{rrsm}^3$ , bypass'tan sonra  $8213 \pm 2853/\text{mm}^3$  olarak ölçülmüştü.

Kontrol grubunda kan lökositleri bypass'ın 5. dakikasında  $8600 \pm 3347/\text{mm}^3$ , bypass'ın 15. dakikasında  $4873 \pm 2576/\text{mm}^3$ , bypass'tan sonra  $8020 \pm 3653/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında bypass'ın 5. ve 15. dakikalarındaki C3 kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bypass sonrası C3 kan değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Bypass'ın 5. ve 15. dakikasındaki ve bypass'tan sonra yapılan C4 kan ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Her iki grupta yapılan lökosit ölçümleri lökosit sayısının çalışma grubunda her üç evrede de kontrol grubundan daha fazla olduğunu göstermektedir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu değerler lökosit sekestrasyonunun çalışma grubunda daha az olduğunu göstermektedir.

Her iki grupta da solunum, dolaşım, böbrek yetmezliği ve multipl organ yetmezliği gelişmemiş ve mortalite olmamıştır.

## TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass alanında son yıllarda yapılan çalışmalardan çoğu bypass sırasında plazma ve kan elemanları üzerine olan zararlı etkilerin ortaya konulması ve önlenmesine yönelmiştir. Kompleman aktivasyonu ve meydana getirdiği zararlı etkiler bu konunun odak noktasıdır (13-16).

Hemodiyaliz, hemofiltrasyon, filter lökoforez ve kardiyopulmoner bypass uygulamalarında kompleman aktivasyonu meydana geldiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (1,2,6-8,17).

Kompleman esas olarak iki ayrı yoldan aktive olabilmektedir. Klasik yoldan ve alternatif yoldan. Ekstrakorporal dolaşım sırasında kanın yapay yüzeylerle temas gelmesi komplemanı alternatif yoldan aktive etmektedir (1,2,17-19).

Kan C3a, C4a, ve C5a düzeylerinin yükselmesi C3, C4 ve C5 değerlerinin düşmesi komplemanın klasik yoldan aktive olduğunu göstermektedir. Komplemanın alternatif yoldan aktive olduğu durumlarda ise kan C3a ve C5a değerleri yükselirken, C3 ve C5 değerleri düşmekte C4a ve C4 değerlerinde bir değişiklik izlenmemektedir. Klasik yoldan aktivasyon C1 ve C4 üzerinden başlarken, alternatif yoldan aktivasyon C3 ve C5 üzerinden başlamaktadır.

Farklı oksijenatörlerin kompleman aktivasyonu üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Membran oksijenatörlerde kompleman aktivasyonunun bubble oksijenatörlere oranla daha az olduğunu bildiren çalışmaların yanında, bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır. Bununla birlikte genel kanı membran oksijenatörlerde kompleman aktivasyonunun daha az olduğu yönündedir (1,9,11). Membran oksijenatörlerde kompleman aktivasyonunu etkileyen bir diğer faktör de yüzey alanıdır. Geniş yüzeyli olan bir oksijenatör, düşük aktivasyon özelliği taşıyan bir membrandan dahi yapılırsa sonuçta önemli oranda kompleman aktivasyonuna yol açabilmektedir.

Artehel filtre kullanımının kompleman aktivasyonu üzerine önemli bir etkisi olmadığı bildirilmektedir. Fakat 20 mikronluk filtrelerin aktive hale gelmiş lökositlerle tutarak akciğerde sekestrasyonlarını önlediği söylenmektedir (18,20-22). Bu postoperatif solunumsal komplikasyonları azaltan bir faktördür.

Yapılan çalışmalar priming solüsyon içerisine metilprednizolon ilave edilen hallerde kompleman aktivasyonunun az olduğunu desteklemektedir. Bunun yanında bypass süresinin uzunluğu, ısı ve hematokrit de aktivasyona etki eden faktörlerdir.

Kısaca özetlersek, oksijenatör tipi, membran oksijenatörlerdeki membran yüz ölçümü, bypass süresi, ısı, hematokrit ve priming solüsyonun bileşimi kompleman aktivasyonunu etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle çalışmamızda etkili faktörler her iki grupta da eşit tutulmuştur.

Kardiyopulmoner bypass sırasında yüzey etkisi ile kompleman aktivasyonu C3a ve C5a değerlerinde bir

artışa neden olurken C3 ve C5 kan değerleri düşmektedir. C3a ve C5a anaflatoksin olarak bilinmektedir.

Anaflatoksinler, düz kaslarda kontraksiyona, vazokonstriksiyona, vasküler permeabilitede artışa ve lökosit aktivasyonu ile lökositlere reseptörlere yapışarak özellikle akciğerlerde lökositlerin tutulmasına yol açmaktadır. Bu zararlı etkiler solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, anormal kanama eğilimi, multipl organ yetmezliği gibi tablolara klinikte karşımıza çıkmaktadır. Düşük kalp debisi görülen hallerde myokarda zarar veren faktörler içinde kompleman aktivasyonunun da olabileceğini bildiren araştırmalar vardır (1-3).

Hemodiyaliz yapılan hastalarda hemodiyaliz filtrelerinin ikinci defa kullanılması halinde kompleman aktivasyonunun daha düşük düzeylerde olduğu "reuse fenomeni" olarak bilinmektedir (2,3,13). Kan ile ilk temas sırasında kan proteinleri hemodiyaliz filtresinin membran yüzeyine yapışır ve yüzeyi kaplar. Böylece daha sonraki kullanımlarda kompleman daha az miktarda aktive olur. Bu klinik deneyim açık kalp cerrahisi sırasında ekstrakorporal yüzeylerin insan proteinleri ile kaplanabileceği düşüncesini doğurmuştur.

Bu görüşten hareket ederek çalışmamızda prime içerisine 200 cc %10 human albümin ve bir ünite taze donmuş (fresh frozen) plazma konmuş ve prime sirküle edilerek yüzeyin kaplanması amaçlanmıştır.

Komplemanın çalışma ve kontrol gruplarında ne düzeyde aktive olduğunu anlamak için kan C3 ve C4 düzeyleri ölçülmüştür.

iki grup, prime içine konan insan proteinleri ile oksijenatör ve ekstrakorporal yüzeylerin kaplanması dışında kompleman aktivasyonuna etki eden faktörler açısından eşittir. Bu nedenle C3 ve C4 kan düzeylerinde görülen farklılıklar direkt olarak membran kaplanması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda iki grupta C3 değerleri arasında bir fark bulunmuş, C4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunda bir fark olduğunu göstermektedir. Yüzey aktivasyonunun alternatif yoldan olduğu göz önünde tutularsa, oksijenatör yüzey kaplanmasının ekstrakorporal dolaşımında yüzey aktivasyonunu azaltıcı bir faktör olduğu anlaşılmaktadır.

Komplemanın en fazla aktive olduğu pompaya girişte ve pertüzyon sırasında bu fark belirgin olarak kalmakta, pompadan çıkıştan sonra ortadan kalkmaktadır.

Sonuç olarak, ekstrakorporal dolaşım yüzeyinin insan proteinleri ile kaplanması daha fizyolojik bir ortam sağlayarak komplemanın daha az aktive olmasına yol açmaktadır. Bunun, özellikle organ yetmezliğine eğilimli, yüksek risk taşıyan hastalarda kardiyopulmoner bypass'ın zararlı etkilerini sınırlayabilecek bir yöntem olabileceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. Current issues. *J Cardiac Surg* 1990; 5:177-89.
2. Chenoweth DE. Complement activation during cardiopulmonary bypass. In: Utley J R ed. Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Volume 2, Baltimore, London: Williams Wilkins 1983; 49-60.
3. Volanakis JE. Invited letter concerning: Complement activation caused by different oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:292-5.
4. Royston D, Fleming JS, Desal JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxydation products associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759-66.
5. Simth EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225-33.
6. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth BE, Pacifico AD. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.
7. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al. Complement activation and neutropenie occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:370-7.
8. Moore FD, Warner KG, Ssouse S, Khun SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208:95-103.
9. Videm V, Fosse E, Mollnes TE, Gamed P, Suennevig JL, Nielsen H. Complement activation with bubble and membrane oxygenators in aortacoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:387-91.
10. Videm V, Fosse E, Mollnes TE, Ellingsen O, Pedersen T, Karlsen H. Different oxygenators for cardiopulmonary bypass lead to varying degrees of human complement activation in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:764-70.
11. Cavarocchi N, Pluth JR, Schaff HV, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:252-8.
12. Hammerschmidt DE, Craddock PR, McCullough J, Kronenberg RS, Dalmaso AP, Jacoub HS. Complement activation and pulmonary leukostasis during nylon fiber filtration leukopheresis. *Blood* 1978; 51:721-9.
13. Miiller-Eberhand HJ. Complement. *Annu Rev Biochem* 1975; 44:697-9.
14. Moon KE; Gorski JP, Hugli TE. Complete primary structure of human C4a anaphylatoxin. *J Biol Chem* 1981; 256:8685.
15. Chenoweth DE, Cooper SW, Hughll TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-9.
16. Salana A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 coplement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1988; 18:408-13.
17. Cavarocchi N, Schaff HV, Orszulak T, Hamburger HA, Schnell WA, Pluth JR. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98:525-31.
18. Rent R, Ertel N, Eisenstein R, Gewurz H. Complement activation by interactions of polyanious and polycations: Heparin protamine induced consumption of complement. *J Immunol* 1975; 114:120-6.
19. Chenoweth DE, Hugi TE. Human C5a and C5a analogs as probes of the neutrophil C5a receptor. *Mol Immunol* 1980; 17:151-5.
20. Hogg JC. Neutrophil kinetics and lung injury. *Physiol Rev* 1987;67:1249-95.
21. Ishizake A, Nu Z, Stephens KE, et al. Attenuation of acute lung injury in septic quinea pigs by pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:376-82.
22. Farrulh IS, GurtherGH, Michael JR. Pharmacological modification of pulmonary vascular injury: a possible role of cAMP. *J Appl Physiol* 1987; 62:47-53.