

재관류액에 Latamoxef Sodium 첨가가 허혈성 심정지후 흰쥐 적출심장의 기능회복에 미치는 영향

안 병 희* · 허 선*

— Abstract —

Effect of Reperfusate Solution with Latamoxef Sodium for Functional Recovery after Ischemic Cardiac Arrest in Sprague-dawley's Isolated Heart

B.H. Ahn, M.D.*, S. Hur, M.D.*

Recent experimental work indicates latamoxef sodium used as a broad spectrum antibiotics generates oxygen-free radicals. The present study represents an attempt to investigate whether reperfusate containing Shiomarin(85% latamoxef sodium+15% mannitol) might decrease the post-ischemic recovery of cardiac function. In the investigation, twelve isolated rat hearts were subjected to 270 minutes of cold total global ischemia. After the cold total global ischemia, six hearts(KHB group) were reperfused with Krebs-Henseleit buffer solution and the other six hearts(LMS group) with Krebs-Henseleit buffer solution containing latamoxef sodium(200ug /L).

Postischemic recovery rate of heart rate, aortic systolic pressure, aortic flow, coronary flow and cardiac output at 20 minutes reperfusion was 100.66 ± 10.38 , 85.25 ± 7.61 , 78.95 ± 6.02 , 78.85 ± 8.86 and 79.11 ± 6.54 percent respectively in the KHB group and 97.96 ± 4.19 , 87.72 ± 4.37 , 81.74 ± 6.80 , 82.69 ± 10.01 and 81.90 ± 6.67 percent respectively in the LMS group. The hemodynamic data revealed no significant difference in the post-ischemic recovery rate of the two groups. This finding suggests that reperfusate containing Shiomarin(latamoxef sodium, 200ug /L) does not affect the cardiac functional recovery after cold total global ischemia.

서 론

원활한 개심술을 위해서는 인공심폐기, 여러가지의 도관 및 충진액에 용액의 첨가사용이 불가피한데 이러한 인공심폐기 및 다양한 용액의 사용은 세균감염의

위험성을 증가시키기 때문에 인공심폐기 충진액에 항생제를 첨가하고 술후에도 배액, 혈압, 상행대정맥 및 좌심방압, 심박출량 및 뇨량등의 측정을 위해서 체내에 삽입한 비생리적 도관들을 모두 제거할 때까지 항생제를 투여하는 것이 일반적이다.

인공심폐기 충진액에 첨가하거나 술후에 투여하는 항생제는 cephalosporine 과 aminoglycoside 계가 대부분이나 살균범위가 넓은 Latamoxef sodium을 비롯한 기타의 항생제도 종종 사용되고 있는데 최근에 Latamoxef sodium제제가 허혈성 심정지후 재관류 초

*전남대학교병원 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chonnam National University Hospital

*이 논문은 1990년도 전남대학교 병원의 임상연구비 보조로 이루어 졌음.

1991년 4월 24일 접수

기에 심근손상을 일으키는 것으로 알려진 활성산소 (oxygen free radicals)를 발생시킨다는 문헌보고¹⁾가 있어 흰쥐의 적출심장을 허혈성 심정지 시킨후 재관류액에 Latamoxef sodium과 15%의 mannitol이 혼합되어 있는 Shiomarin을 첨가하여 허혈성 심정지후 심기능 회복에 미치는 영향을 실험하였기에 보고하고자 한다.

실험대상 및 방법

실험동물로는 250-350gm의 흰쥐(Sprague-dawley)를 이용하였으며 Nembutal(15-25mg /rat)을 복강내 주사하여 마취시킨다음 사지를 결찰하고 대퇴부를 절개하여 대퇴정맥을 노출시킨후 heparin(250 unit)을 정맥주사하였다.

Heparin을 정맥주사한 후 1분이상이 경과한 다음 흉골정중절개로 개흉하고 조위조직과 함께 심장을 신속하게 적출하여 heparin을 첨가한 4-8℃의 생리식염수에 넣어 심박동이 멈춘 후 폐, 기관지, 식도 및 흉선 등의 심장주위 조직을 제거하고 흰쥐 대동맥 크기와 비슷한 stainless 대동맥 관을 삽입, 결찰한 다음 100cmH₂O 압으로 Krebs-Henseleit buffer 용액을 관류시켜 관동맥 및 심장내의 혈액과 단백질 등을 제거하였으며 비작업성 박동하에서 심낭 및 종격동 등의 주위 조직을 바리, 절제한 후 폐정맥 문합부를 절개하여 대동맥 관보다 구경이 큰 PVC 관을 삽입, 결찰하고 20cmH₂O 압으로 좌심방 관류액을 관류시켜 좌심방관류관 주위의 유출여부를 확인한후 다시 비작업성 박동으로 전환시켰다. 대동맥 및 좌심방 관류관을 삽입, 결찰한 후 승모관 및 대동맥관 부전이나 부정맥 등이 발생하지 않도록 좌심방 관류관의 위치를 조절한 후 심전도 측정을 위한 전극을 우심방 이에 부착시키고 외벽으로 온수가 순환되고 있는 이중 유리용기 내에 견고하게 고정하였다.

관류액으로는 Krebs-Henseleit buffer 용액을 사용하였고 실험 40-60분 전부터 관류액 내에 carbogen (95% 산소+5% 탄산가스)을 주입하여 좌심방 관류액 산화기내의 pH가 7.40-7.45가 되도록 탄산가스와 산소의 rotameter를 조절하고 pH는 실험이 끝날 때까지 간헐적으로 측정하였으며 관류액내의 산소 분압은 580mmHg 이상이 되도록 하였다.

관류액의 온도는 좌심방 관류액 산화기 내에 열전대

를 넣어 혈액학 데이터 측정시 좌심방 관류액의 온도가 37.0±0.1℃가 되도록 좌심방 관류액 산화기 외벽을 순환하는 온수의 온도를 위상제어 하였다.

실험장치는 Neeley등²⁾이 고안한 장치를 변형하여 제작하였으며 외부 온도변화에 따른 영향을 최소화하기 위해서 대동맥 관류액 산화기, 좌심방 관류액 산화기, 대동맥 관류관으로 연결되는 PVC관 및 유리용기는 이중으로 된 유리용기 및 PVC 관을 사용하였으며 외관으로는 좌심방 관류액 산화기내의 열전대에 의해서 위상제어되고 있는 온수를 순환시켰다.

심정지액으로는 St. Thomas' Hospital 용액을 사용하였으며, 외벽으로 14-17℃의 증류수가 순환되고 있는 50ml의 이중 유리용기에 저장하여 투여직전의 온도가 15±1℃가 되도록한 후 NaHCO₃를 점적하여 pH가 7.8-8.4가 되도록 하였다.

실험은 허혈성 심정지 후 재관류액에 Latamoxef sodium(200ug /L)을 첨가한 군(LMS군, =6)과 Krebs-Henseleit buffer 용액만을 사용한 군(KHB군, =6)으로 나누어 시행하였으며, 좌심방 관류관을 삽입 결찰한 후 10분간 비작업성 박동시킨 다음 작업성 박동으로 전환하여 작업성 박동 20분의 심박동수, 수축기 및 이완기 대동맥압, 대동맥관류량 및 관동맥관류량을 측정하고 St. Thomas' Hospital 심정지액을 2분간 관류시킨 후 270분간 허혈성 심정지 시켰으며 허혈성 심정지 중에는 30분 간격으로 2분간씩 심정지액을 관류시키고 이중 유리용기 외벽으로 14-17℃의 냉 증류수를 관류 시켰다. 허혈성 심정지 후 Krebs-Henseleit buffer 용액으로 10분간 비작업성 박동시킨 후 작업성 박동으로 전환하여 심박동수, 수축기 및 이완기 대동맥압, 대동맥 관류량 및 관동맥 관류량을 5분간격으로 60분간 측정하여 허혈성 심정지 전의 혈액학 데이터를 비교치로 한 백분율로 표시하였으며 비교치의 심박동수가 분당 220회 이하이거나 대동맥 관류량이 분당 30cc 이하인 경우는 실험에서 제외하였다.

통계처리는 unpaired t-test를 이용하였으며 p치가 0.05이하인 경우에 유의한 차가 있는 것으로 하였다.

결 과

허혈성 심정지 후 심실성 빈맥이 발생한례는 없었으며 1시간 동안 재관류시켜 5분간격으로 측정한 혈액학 데이터를 허혈성 심정지 전에 측정한 혈액학 데이

타와 비교 표시한 LMS군과 KHB군의 혈역학 데이터 회복율은 표 1, 2와 같았다.

심박동수 회복율은 KHB군에서는 $103.42 \pm 5.04\%$ (5분) ... $99.59 \pm 3.17\%$ (55분), $100.87 \pm 1.96\%$ (60분), LMS군에서는 $98.58 \pm 3.76\%$ (5분) ... $97.85 \pm 4.66\%$ (55분), $98.17 \pm 4.46\%$ (60분) (Tab, 1, 2 참조)로 60분간의 재관류동안 측정된 심박동수 회복율은 양군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

대동맥 관류량 회복율은 KHB군에서는 $79.42 \pm 6.43\%$ (5분) ... $72.17 \pm 10.66\%$ (55분), $69.72 \pm 12.57\%$ (60분), LMS군에서는 $80.37 \pm 7.03\%$ (5분) ... $80.20 \pm 7.56\%$ (55분), $80.85 \pm 7.93\%$ (60분) (Tab, 1, 2 참조)로 양군간에 유의한 차이가 없었다(Fib. 2).

심박출량 및 관동맥 관류량 회복율은 KHB군에서는 $71.27 \pm 12.10\%$ 에서 $80.75 \pm 8.05\%$, $74.19\% \pm 12.23\%$ 에서 $82.18 \pm 14.87\%$, LMS군에서는 $81.53 \pm 8.27\%$ 에서 $85.36 \pm 6.78\%$, $82.69 \pm 10.01\%$ 에서 $91.13 \pm 7.54\%$ 로 양군간의 유의한 차이가 없었다.

고찰

원할한 개심술을 위해서는 허혈성 심정지가 필요한

데 장시간의 허혈성 심정지는 심근손상을 초래하기 때문에 손상의 정도를 최소화 하기 위해서 고농도 K^+ 심정지역에 의한 신속한 심정지와 저온화에 의한 심근 대사의 최소화를 근간으로 하여 심정지역 및 재관류액 내에 당의 중간 대사물질³⁾, 아미노산 등의 기질⁴⁾, 혈액⁵⁾ 및 Fluosol DA 등의 산소운반 능력이 좋은 물질⁶⁾, Ca^{++} 길항제⁷⁾ 및 활성산소의 소거제나 효소등을 첨가

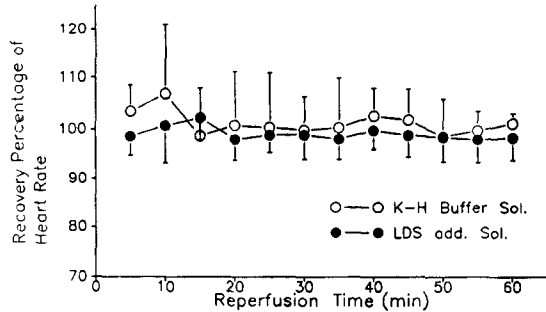


Fig. 1. Comparison of the recovery percentage of heart rate during 1 hour reperfusion. The mean and standard deviation of mean are shown. There is no significant difference between two groups.

Legend : K-H : krebs-Henseleit
LDS : latamoxef sodium
sol : solution, add. : added

Table 1. Recovery percentage of hemodynamic data during 60 minutes reperfusion using Krebs-Henseleit buffer solution(mean \pm SD)

	Baseline	% recovery during reperfusion					
		5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Heart rate	256.80 \pm 27.73	103.42 \pm 5.04	106.71 \pm 14.14	98.63 \pm 9.15	100.66 \pm 10.38	100.23 \pm 10.39	99.71 \pm 6.38
Aortic flow	41.93 \pm 6.87	79.42 \pm 6.43	79.87 \pm 7.76	79.09 \pm 6.36	78.95 \pm 6.02	76.56 \pm 7.98	76.37 \pm 7.81
Coron. flow	19.15 \pm 3.03	81.93 \pm 11.47	82.02 \pm 10.82	80.10 \pm 10.61	78.85 \pm 8.86	79.51 \pm 10.73	79.71 \pm 11.73
C.O.	61.08 \pm 6.99	80.30 \pm 7.96	80.75 \pm 8.05	79.62 \pm 7.49	79.11 \pm 6.54	77.87 \pm 7.29	77.75 \pm 8.24
Aort. Sys. P.	122.40 \pm 12.38	86.35 \pm 8.78	87.40 \pm 7.70	88.05 \pm 7.41	85.25 \pm 7.61	86.27 \pm 9.41	85.09 \pm 8.64
		% recovery during reperfusion					
		35 min	40 min	45 min	50 min	55 min	60 min
		100.22 \pm 9.43	102.42 \pm 5.25	101.62 \pm 5.81	98.42 \pm 7.17	99.59 \pm 3.71	100.87 \pm 1.96
		76.00 \pm 8.38	74.55 \pm 9.19	71.78 \pm 12.04	72.45 \pm 11.94	72.17 \pm 10.66	69.72 \pm 12.57
		82.18 \pm 14.87	78.68 \pm 11.89	79.14 \pm 12.89	78.40 \pm 13.84	78.33 \pm 13.97	74.19 \pm 12.23
		78.40 \pm 9.54	76.08 \pm 9.57	74.27 \pm 11.92	74.53 \pm 11.91	74.28 \pm 11.11	71.27 \pm 12.10
		84.75 \pm 9.36	84.35 \pm 8.24	83.45 \pm 8.93	84.30 \pm 8.73	82.06 \pm 9.09	83.90 \pm 10.28

Legends : Coron. : Coronary, C.O. : Cardiac Output, Aort. Sys. P. : Aortic Systolic Pressure

단위 : Heart rate : beats / min

(baseline) Aortic flow, Coronary flow, Cardiac Output : ml / min

Aortic Systolic Pressure : mmHg

Table 2. Recovery percentage of hemodynamic data during 60 minutes reperfusion using Latamoxef Sodium-containing Krebs-Henseleit buffer solution(mean±SD)

	Baseline	% recovery during reperfusion					
		5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Heart rate	245.80±17.89	98.58±3.76	100.61±7.48	102.18±4.35	97.96± 4.19	98.77± 3.42	98.80± 4.83
Aortic flow	44.13± 8.07	80.37±7.03	82.62±5.58	84.46±6.04	81.74± 6.80	82.74± 7.57	83.08± 7.28
Coron. flow	20.38± 6.99	91.13±7.54	88.14±9.26	87.88±9.67	82.69±10.01	84.31±10.67	84.33±10.55
C.O.	64.52±13.95	83.85±6.30	84.28±6.39	85.36±6.78	81.90± 6.67	83.02± 7.63	83.22± 7.07
Aort. Sys. P.	140.60±18.85	89.16±3.87	89.72±1.23	85.15±3.08	87.72± 4.37	87.75± 4.08	86.22± 5.19

% recovery during reperfusion						
	35 min	40 min	45 min	50 min	55 min	60 min
	98.01± 4.11	99.63± 3.64	98.73± 4.33	98.28± 4.92	97.85± 4.66	98.17± 4.46
	82.17± 7.63	82.09± 7.18	81.49± 5.88	81.73± 7.39	80.20± 7.56	80.85± 7.93
	84.58±10.47	85.25±10.30	85.62± 9.55	84.96±10.39	84.88±11.31	84.13±11.42
	82.70± 7.52	82.89± 7.50	82.54± 5.90	82.52± 7.52	81.53± 8.27	81.71± 8.42
	85.73± 4.13	86.08± 4.65	86.51± 4.72	85.02± 3.57	84.82± 4.55	83.92± 5.48

Legends : Coron : Coronary, C.O. : Cardiac Output, Aort, Sys. P. : Aortic Systolic Pressure
 단위 : Heart rate : beats /min,
 (baseline) Aortic flow, Coronary flow, Cardiac Output : ml /min
 Aortic Systolic Pressure : mmHg

한 심근보호 방법들이 보고되고 있으나 현재까지 개발된 심근보호 방법으로는 4-6시간 이상의 장시간 허혈성 심정지로 부터 심근손상을 방지할 수 있는 심근보호 방법은 없다.

허혈성 심정지에 의한 심근손상의 기전은 완전하게 규명되지는 않았으나 심근세포막 손상에 의한 재관류 초기의 Ca⁺⁺ 침전이 주된 작용을 하는 것으로 알려져

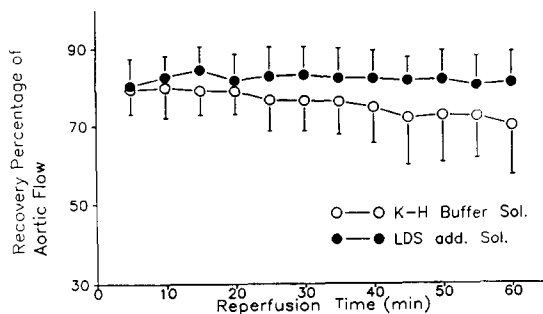


Fig. 2. Comparison of the recovery percentage of aortic flow during 1 hour reperfusion. The mean and standard deviation of mean are shown. There is no significant difference between two groups.

Legend : K-H : Krebs-Henseleit
 LDS : latamoxef sodium
 sol. : solution, add. : added

있으며 이러한 심근세포막 손상은 허혈성 심정지 후 재관류 초기에 발생하는 활성산소와 밀접한 관계^{8,9,10)}가 있어 심정지액 내에 활성산소의 소거제^{10,11,12,13)}나 효소^{10,14,15,16,17,18)} 및 xanthine oxidase의 억제제인 all-opurinol^{10,16,19,20,21,22,23)} 등을 첨가하는 경우에는 허혈성 심정지 후 재관류시 심근기능회복이 현저하게 향상되고 관류액 내에 hypoxanthine과 xanthine oxidase를 첨가하여 활성산소를 발생시키면 심기능이 현저하게 떨어지는 것으로 보고²⁴⁾ 있다.

허혈성 심정지 후 재관류시의 활성산소는 골기체 내에서 전자운반과정, catecholamine 분해과정, xanthine oxidase에 의해서 xanthine이 hypoxanthine으로 변환되는 과정^{8,20)}, 활성화된 백혈구 등에 의해서 발생²⁵⁾하는 것으로 보고되고 있으나 단일 기전 보다는 여러가지 요인이 복합적으로 작용하여 발생한다는 의견이 지배적이다.

활성산소는 방사선 조사, 염증 및 허혈성 심정지 후 재관류 시에는 다량으로 발생하나 정상적인 상태에는 발생량이 미량이고 생체내에 존재하는 superoxide dismutase, catalase 및 glutathione oxidase 등의 효소와 비타민 C 및 E, reduced glutathione, uric acid, bilirubin, 단백질의 sulfhydryl group 등의 소거제에

의해서 제거되거나 허혈성 심정지로 심근세포 내외에 이러한 효소나 소거제가 현저하게 감소된 상태에서 재관류로 O_2^- , $H_2O_2^-$, OH^- 등의 활성산소가 다량으로 발생하게 되면 세포막의 지방질 성분의 손상을 받게 되는데 OH^- 가 심근세포막을 가장 심하게 손상시키는 것으로 알려져 있고 이러한 활성산소는 반응 속도가 빠르고 불안정하여 측정을 위해서는 electron spin resonance spectrometry, spin-trapping 등의 복잡한 측정장치^{8,17)}를 필요로 한다.

개심술 중에는 인공심폐기를 비롯한 여러가지의 비생리적 도관, 기구, 용액 등이 사용되고, 여과기를 통과한 것이기는 하나 산소 및 탄산가스와 혈액 및 인공심폐기 충전액이 접촉되고, 일부혈액은 대기에 노출되기 때문에 세균감염의 위험성이 높아 술전부터 항생제를 투여하고 인공심폐기 충전액에도 첨가하며 술후에도 배액이나 혈압 및 좌심방압, 심박출량 및 뇨량 측정을 위한 생체내 도관들을 제거할 때까지는 항생제를 사용하는 것이 일반적이는데 주로 사용되고 있는 항생제는 cephalosporine 및 aminoglycoside계 이나 살균범위가 넓은 Latamoxef sodium을 비롯한 기타 항생제도 사용되고 있다.

Latamoxef sodium은 Oxacephem계 항생제로서 일본의 Shionogi 제약회사에서 개발되어 국내에서는 Latamoxef sodium에 15%의 mannitol을 첨가하여 Shiomarin으로 생산, 공급되고 있는데 최근 Latamoxef sodium이 금속촉매 산화반응(metal catalyzed oxidation system)을 일으켜 mixed function oxidation에 의해 활성산소를 발생시킨다는 문헌 보고¹¹⁾가 있어 허혈성 심정지 후 재관류액에 Latamoxef sodium 첨가가 심기능 회복에 미치는 영향을 규명하기 위해서 흰쥐의 적출심장을 이용하여 실험하였다.

재관류액 내의 Latamoxef sodium의 농도는 Shiomarin 2gm 정맥주사시 최대혈중 농도인 200ug/L로 하였으며 재관류액에 Latamoxef sodium을 첨가한 후 1시간 동안 재관류 시켜 심박동수, 대동맥관류량, 관동맥관류량, 심박출량 및 대동맥압 등의 회복율을 KHB군과 비교 관찰하였으나 양군간에 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

본 실험의 혈액학 데이터 회복율에 의하면 재관류액에 Latamoxef sodium 첨가가 허혈성심정지 후 심기능 회복을 저하시키는 소견은 발견할 수 없었으나 재관류액내 과량의 산소가 Latamoxef sodium에 미치는

영향을 배제하지 못한점, 재관류액 내 Latamoxef sodium의 농도를 여러가지로 하여 비교 관찰하지 못한 점 등을 고려하여야 할 것으로 생각되었고 상기 실험에서는 Latamoxef sodium에 15%의 mannitol이 첨가된 Shiomarin을 사용하였으나 최근에는 구입 가능한 순수 Latamoxef sodium 첨가가 허혈성 심정지후 심기능회복에 미치는 영향을 보다 정확하게 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

본 실험에서는 재관류액에 Latamoxef sodium의 첨가가 심기능 회복을 저하시킨다는 소견은 발견할 수 없었지만 Latamoxef sodium 제제의 체내 정맥 주사로 활성산소가 발생하더라도 심근세포 내에서 발생하는 것이 아니기 때문에 혈액내에 존재하는 효소 및 활성산소 소거제들에 의해 심근세포에 손상을 주기전에 안정된 형태로 변환될 것으로 생각되나 상기의 의문점 규명과 생화학적 및 전자현미경적 등의 소견을 병용한 동물실험 및 임상성적이 보고되기까지는 개심술후, 경피적 관상동맥 성형술후, 급성 심근 경색 등의 환자에서 Latamoxef sodium 제제의 사용시에는 활성산소에 의한 손상의 가능성을 고려하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

결 론

허혈성 심정지 후 재관류액에 Latamoxef sodium 제제의 첨가가 심기능 회복에 미치는 영향을 규명하기 위해 흰쥐 적출심장을 허혈성심정지 시킨 후 재관류액으로 Krebs-Henseleit buffer 용액에 2gm의 Shiomarin 정맥주사시 최고 혈중농도인 200ug/L의 Latamoxef sodium을 첨가한 군의 심박동수, 대동맥관류량, 관동맥관류량, 심박출량, 대동맥압 등의 혈액학 데이터 회복을 비교 관찰하였으나 양군 간의 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

이러한 실험성적으로 미루어 허혈성 심정지 후 재관류액에 15%의 mannitol이 혼합된 Latamoxef sodium 첨가는 재관류액 내에 발생한 활성산소가 mannitol에 의해서 완전 소거되기 때문에 심기능 회복에 영향을 주지 않는 것으로 생각되나 과량의 산소에 노출되지 않는 실험장치에서 재관류액에 순수 Latamoxef sodium만을 첨가한 보충실험을 시행하면 허혈성 심정지 후 재관류액에 Latamoxef sodium 첨가가 심기능 회복에 미치는 영향을 보다 확실하게 규명할 수 있을 것

으로 생각되었다.

REFERENCES

1. 정영도 : Moxalactam에 의한 혈청단백의 산화, 1989년 전남대학교 대학원 의학과 석사학위 청구 논문.
2. Neely JR, Leibermeister H, Battersby EJ, et al : *Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart.* *Am J Physiol* 212 : 804-814, 1967
3. Salerno Ta, Chiong MA : *Cardioplegic arrest in pigs.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 80 : 929-933, 1980
4. Lazar HL, Burckberg GD, Manganaro AM, Becker H : *Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substans with amino acid during reperfusion,* *J Thorac Cardiovasc Surg* 80 : 350-359, 1980
5. Warner KG, Josa M, Butler MD et al : *Regional Changes in Myocardial Acid Production during Ischemic Arrest : A Comparison of Sanguinous and Asanguinous Cardioplegia.* *Ann Thorac Surg* 45 : 75-81, 1988
6. Magovern GJ, Flaherty JT, Gott VL et al : *Optimal myocardial protection with Fluosol Cardioplegia.* *Ann Thorac Surg* 34 : 249-253, 1982
7. Jong JW : *Cardioplegia and Calcium Antagonist.* *Ann Thorac Surg.* 42 : 593-598, 1986
8. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, et al : *Direct Detection of Free Radicals in the Reperfused Rat heart Using Electron Spin Resonance Spectroscopy.* *Circ Res* 61 : 757-760, 1987
9. Menasche P, Piwnica A : *Free Radicals and Myocardial Protection : A Surgical Viewpoint.* *Ann Thorac Surg* 47 : 939-945, 1989
10. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, et al : *Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 : 262-272, 1983
11. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, et al : *Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea.* *Circulation* 76 : 458-468, 1987
12. Mickle DA, Li RK, Weisel RD, et al : *Myocardial Salvage With Trolox and Ascorbic Acid for an Acute Evolving Infarction.* *Ann Thorac Surg* 47 : 553-557, 1989
13. Chambers DJ, Astras G, Takahashi A, et al : *Free radicals and cardioplegia : organic antioxidants as additives to the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution.* *Cardiovasc Res* 23 : 351-58, 1989
14. Schlafer M, Kane PF, Kirsh MM : *Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 : 830-839, 1982
15. Greenfield DT, Greenfield LJ, Hess ML : *Enhancement of crystalloid cardioplegic protection against global normothermic ischemia by superoxide dismutase plus catalase but not diltiazem in the isolated, working rat heart.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 95 : 465-473, 1988
16. Myers CL, Weiss SJ, Kirsh MM. et al : *Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 281-289, 1986
17. Ambrosio G, Weisfeldt ML, Jacobus WE, et al : *Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury : reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at time of reflow.* *Circulation* 75 : 282-292, 1987
18. Bando K, Teramoto S, Tago M, et al : *Oxygenated perfluorocarbon, recombinant human superoxide dismutase and catalase ameliorate free radical induced myocardial injury during heart preservation and transplantation.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 96 : 930-938, 1988
19. Chambers DJ, Braimbridge MV, Hearse DJ : *Free Radicals and Cardioplegia : Allopurinol and Oxypurinol Reduce Myocardial Injury Following Ischemic Arrest.* *Ann Thorac Surg* 44 : 291-297, 1987
20. Werns SW, Shea MJ, Mitoz SE, et al : *Reduction of the size of infarction by allopurinol in the ischemic-reperfused canine heart.* *Circulation* 73 : 518-524, 1986
21. Bando K, Tago M, Teramoto S : *Prevention of free radical-induced myocardial injury by allopurinol.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 95 : 465-473,

1988

22. Emerit I, Fabiani JN, Ponzio O, et al : *Clastogenic Factor in Ischemia-Reperfusion Injury During Open-Heart Surgery: Protective Effect of Allopurinol. Ann Thorac Surg 46 : 619–624, 1988*
23. Johansen JV, Chiantella V, Faust KB, et al : *Myocardial Protection with Blood Cardioplegia in Ischemically Injured hearts: Reduction of Reoxygenation Injury with Allopurinol. Ann Thorac Surg 45 : 319–326, 1988*
24. Semb AG, Vaage J, Laumann JW, et al : *Oxygen free radicals decrease survival time of isolated rat hearts. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 23 : 135–138, 1989*