체외순환에 따른 혈액학적 변화와 술후 출혈에 관계하는 인자에 관한 연구

김 하늘루* · 황 윤 호* · 최 석 철** · 최 국 렬*** · 김 승 우* · 조 광 현*

=Abstract=

Hematologic Changes and Factors Related to Postoperative Hemorrhage Following Cardiopulmonary Bypass

Haneuloo Kim, M.D. *, Youn Ho Hwang, M.D. *, Seok Cheol Choi, Ph.D. **,
Kook Lyeol Choi, Ph.D. ***, Seung Woo Kim, M.D. *, Kwang Hyun Cho, M.D. *

Background: Cardiopulmonary bypass(CPB)-induced hemostatic defects may result increased possibility of excessive hemorrhage and additional multiple transfusion reactions or reoperation. Particularly, fibrinolytic activation and decreased platelet count and function by CPB were proposed as a predictor of hemorrhage during postoperative periods in several reports. ***Material and Method:*** Present study, which was conducted in 20 adult patients undergoing CPB, was prospectively designed to examine the hematologic changes, including fibrinolytic activation during and after CPB and to clarify the relationships between these changes and the magnitude of the postoperative nonsurgical blood loss. The serial blood samples for measurment of hematologic parameters were taken during operation and postoperative periods. Blood loss was respectively counted via thoracic catheter drainage at postoperative 3, 6, 12, 24, 48 hours and total period. ***Result:*** The results were obtained as follows:Platelet count rapidly declined following CPB($p<0.01$), which its decreasing rate was an inverse proportion to total bypass time(TBT, $r=0.55$, $p=0.01$), And platelet count in postoperative 7th day was barely near to its control value. Fibrinogen degradating product(FDP) and D-dimer level significantly increased during CPB($p<0.0001$, $p<0.0001$, respectively), and both of fibrinogen and plasminogen concentration correlatively decreased during CPB($r=0.57$, $p<0.01$), implying activation of fibrinolytic system. Postoperative bleeding time (BT), postoperative activated partial thromboplastin time(aPTT) and postoperative prothrombin time (PT) were significantly prolonged as compare with each control value ($p=0.05$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, respectively). Total blood loss was positively correlated with patient's age, aortic clamping time (ACT) and TBT, while there was negative correlation between platelet count and blood loss at pre-CPB, CPB-off and the 1st postoperative day, and in some periods. Postoperative aPTT and postoperative PT

* 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University
** 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과 체외순환 연구실
Laboratory of Extracorporeal Circulation, Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University
*** 인제대학교 통계학과
Department of Statistics, Inje University
논문접수일 : 98년 3월 27일 심사통과일 : 98년 5월 26일
책임저자 : 조광현, (614-735) 부산광역시 진구 개금동 633-165, 인제대학교 흉부외과학교실. (Tel) 051-890-6834, (Fax) 051-896-6801
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

were positively related to postoperative 6 hr and 48 hr blood loss(r=0.53, p=0.02; r=0.43, p=0.05) but not to total blood loss, whereas there was no relationship between postoperative BT and blood loss at any period. ***Conclusion***: These observations suggest that CPB results various hematologic changes, including fibrinolytic activation and severe reduction in platelet count. Diverse factors such as age, platelet count, ACT, TBT and postoperative aPTT and PT may magnify the postoperative bleeding. This study will be a basic reference in understanding CPB-induced hemostatic injuries and in decreasing the postoperative hemorrhage

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:952-63)

Key word : 1. Cardiopulmonary bypass
2. Blood Platelet
3. Fibrinolysis
4. Hemorrhage

서 론

진보된 심장 수술 기법과 시스템의 향상에도 불구하고, 체외 순환을 시행한 환자는 종종 심각한 출혈의 가능성으로부터 위협받게 된다. 잠재적으로 생명을 위협하는 술후 출혈은 혈관에 대한 외과적 손상과 지혈 장애 모두와 관련있다. 체외 순환 시스템의 비내피적 인공 외부 표면과 혈액의 접촉은 다양한 생물학적 활성을 유도하며 이 비생리학적 상황은 혈액 성분에 대해 많은 손상을 준다. 지혈 기전에 미치는 영향으로는 혈소판 수 및 기능의 저하[1~3], 응고 인자의 희석[4,5], 섬유소 용해계의 활성화[6,7], 혈액 응고계의 활성화[8], heparin의 잔여 효과[9], protamine의 과잉 투여를[10], 포함하여 출혈 시간(이하 BT로 표시),[7] 활성 부분 thromboplastin time(이하 aPTT로 표시) 그리고 prothrombin time(이하 PT로 표시)의 연장을[11] 들 수 있다. 결국 이와 같은 다양한 혈액학적 변화와 손상 효과가 직접 또는 간접적으로 작용하여 체외 순환을 이용한 개심술은 다른 어떤 수술보다 비정상 출혈을 일으킬 소지가 많다.

출혈로 인한 재수술은 유병률 및 사망률의 증가에 대한 중요한 예측 인자가 되며, 재수술을 받지 않은 환자에 비해 약 4.8배의 수술 사망률을 나타낸다[12]. 이것은 아마도 인공 호흡기 사용 시간의 상대적 증가와 함께 신부전, 패혈증, 성인성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 뇌졸중, 창상 부위 감염, 심방 세동 등과 같은 합병증의 발생 가능성이 보다 높기 때문이다[12]. 그러므로 체외 순환에 따른 출혈의 다양한 원인과 그 발생 기전에 대한 정확한 이해와 올바른 인식은 환자의 적정 관리를 위해 필요하다고 생각된다.

다수의 연구는 외과적 요인을 제외한 술후 출혈의 가장 흔한 원인으로 혈소판 기능 장애와 증가된 섬유소계 활성화를 주저없이 지목하고 있다. 그러나 동물 실험과는 달리 임상 체외 순환에 의한 출혈 소인(hemorrhage diathesis)의 기전과 진행 상황은 지혈 과정의 복잡성, 수술 과정에서 개입되는 여러 변수 (예를 들면 각 집도 의사에 따른 수술 기법상의 차이) 그리고 체외 순환과 관련된 통제되지 않은 생리학적 변수의 관여 (예를 들면 사용된 약물, 충전액의 특성, 혈희석, 저체온 정도, 산화기의 종류, 혈액 제재의 사용 등)로 해서 그 정확한 특성을 기술하기란 매우 어렵다.

이러한 상황을 고려하여, 본 연구는 체외 순환으로 인한 혈액학적 변화와 술후 출혈에 관여하는 여러 인자를 다양한 관점에서 조사하고, 원인을 규명하기 위해 전향적으로 계획되었다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 부산 백병원 흉부외과에서 일정 기간동안 동일한 의사에 의해서 집도된 성인 개심술 환자 20명을 대상으로 하되 기왕의 응고계 이상증이 있는 환자, 술전 7일 내에 streptokinase, urokinase, aspirin, warfarin, heparin, dipyridamole, 스테로이드 혹은 비스테로이드성 항 면역제 등을 포함한 혈액학적 인자에 영향을 미칠 수 있는 여타 약물을 투여한 경험이 있는 환자, 각종 혈액학적 변수의 대조치가 정상 범위를 크게 벗어난 환자, 술전 경동맥 또는 말초 혈관 질환, 뇌경색증, 편마비, 신부전 이 있는 경우, 술후 외과적 출혈로 인한 재수술 환자 등은 최종 분석에서 제외시켰다. 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다.

Table 1. Demographic data and surgical characteristics in study population

Characteristics	Total number	Mean±S.D.	Range
Sample size(n)	20	-	-
Sex(M/F)	6/14	-	-
Age(year)	-	41.55±2.87	23-60
Weight(kg)	-	53.97±1.39	46-70
ACT(min)	-	102.60±11.18	13-214
TBT(min)	-	126.25±12.62	32-232
Hypothermia(℃)		28.37±3.45	25.1-33.4
OP. procedures :			
ASD	1		
VSD	2		
PDA	1		
ASD + TVA	1		
MVR	3		
MVR + TVA	3		
MVR+TVA+LA thrombus	1		
DVR	4		
CABG	2		
AVR	1		
Cabrol operation	1		

Data are shown as the mean±standard deviation(SD).
ACT; aortic clamping time, TBT; total bypass time, ASD; repair of atrial septal defect, VSD; repair of ventricular septal defect, PDA; repair of patent ductus arteriosus, TVA; tricuspid valvular annuloplasty, MVR; mitral valve replacement, LA; left atrium, DVR; double valve replacement, CABG; coronary artery bypass graft, AVR; aortic valve replacement.

2. 방 법

1) 체외 순환

인공 심폐기는 5-roller pump(Stöckert Co®)를 사용하였고 Bentley사의 막형 산화기와 GISH사의 순환 회로를 전체 환자에 대해 동일하게 이용하였다. 환자에게 체외 순환 시스템을 연결하기 전 heparin(3 mg/kg)을 투여하여 혈액 응고 활성 시간(activated clotting time; ACT)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였다. 체외 순환 시스템의 충전액으로는 15% mannitol (6 ml/kg), sodium bicarbonate(1 mEq/kg), $CaCl_2$(0.6 g), cantan(1 g), Hartmann 용액 등을 이용하여 적혈구 용적률이 20~25% 정도되게 하였고, 만일 체외 순환 도중 적혈구 용적율이 18% 이하로 저하되고 전체 순환 용량이 부족할 때에 한해 농축혈구를 투여하였다. 체외 순환 종료후 heparin중화를 위해 사용한 protamine 양은 총 투여 heparin의 1.5배였다.

2) 측정 및 분석 변수

a. 혈소판 수

마취 유도 직후 채취한 혈액의 혈소판 수를 기준치로 하여(이하 control), 체외 순환 실시 10분, 대동맥 차단 제거 직전, 체외 순환 종료 직후, 술후 1일, 3일, 5일, 7일 등으로 연속 측정하여 (이하 CPB-10, B-ADC, CPB-off, POD1, POD3, POD5, POD7로 표시), 그 변화 양상을 관찰하였고 결과는 절대 수치나 증감률(%)로 나타내었다.

b. FDP 및 D-dimer

마취 유도 직후 채혈한 검체를 기준치로 해서 체외 순환 실시 10분, 대동맥 차단 제거 직전, 체외 순환 종료 직후 등으로 연속 측정하였다. 둘 다 반정량 측정법으로 FDP의 경우(Thrombo-Wellco test, murex co.) 최초에 검체를 1:5로 희석해서 응집 반응이 없으면 '-'(정상;10 ug/mL 이하), 응집이 나타나면 반응이 사라질 때까지 두 배씩 연속 희석해 나간다 (1:10, 20 μg/mL; 1:20, 40 μg/mL; 1:40, 80 μg/mL; 1:80, 160 μg /mL; 1:160, 320 μg/mL 등으로 보고). D-dimer의 경우는 (Dimer-test®; AGEN Inc. USA) 정상인의 혈장내 농도는 0.25 μg/mL이하 (음성으로 보고됨)이고 만일, 섬유소 용해계의 활성화가 일어날 경우 그 정도에 따라 '+(0.25-0.5 μg/mL)', '++(0.5~1.0 μg/mL)', '+++(1.0~2.0 μg/mL)', '++++(2.0~4.0 μg/mL)' 등으로 표시했다.

c. 섬유소원 및 플라스미노겐(plasminogen) 농도

체외 순환에 따른 섬유소원 및 plasminogen 농도의 변화를 관찰하기 위해 마취 유도 직후, 체외 순환 시작 10분, 대동맥 차단 제거 직전 그리고 체외 순환 종료 직후 등의 순서로 연속 측정하였다(이하 Control, CPB-10, B-ADC, CPB-off 등으로 표시).

d. BT, aPTT, PT

술전과 술후 (체외 순환 종료후 약 2시간 경과 시점)에 각각의 BT, aPTT, PT를 측정하여 변화 정도를 서로 비교 평가하였다 (이하 pre-BT, -aPTT,-PT, 그리고 Post 2hr-BT, -aPTT,-PT 등으로 표시).

e. 술후 출혈량과 각 변수 사이의 상관 관계

흉부 삽관을 통해 배출되는 출혈량을 술후 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 총시간(이하 BL-3, BL-6, BL-12, BL-24, BL-48, BL-T 등으로 표시) 등의 각 시기별로 측정 기록하여 전술한 모든 변수 뿐만 아니라 환자의 연령, 성별, 대동맥 차단 시간, 총 체외 순환 시간과의 상관 관계를 규명하였다.

3. 자료의 분석 및 통계 처리

측정 변수 중 혈소판 수, 섬유소 농도, plasminogen 농도와

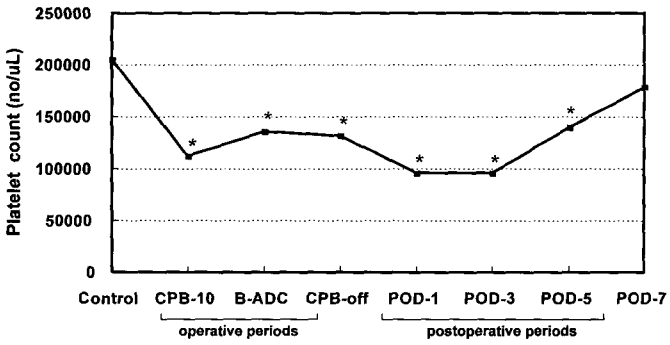

Fig. 1. Time courses of changes in platelet counts during and after open heart surgery : Platelet counts rapidly decreased at CPB-10 and the diminish was postoperatively persistent with lowest count at POD 3(* $P<0.0001$). There was shown approximately 90% level of the control on POD 7. Legend : CPB-10, 10 minutes after starting of cardiopulmonary bypass ; B-ADC, before aortic declamp; POD, postoperative day.

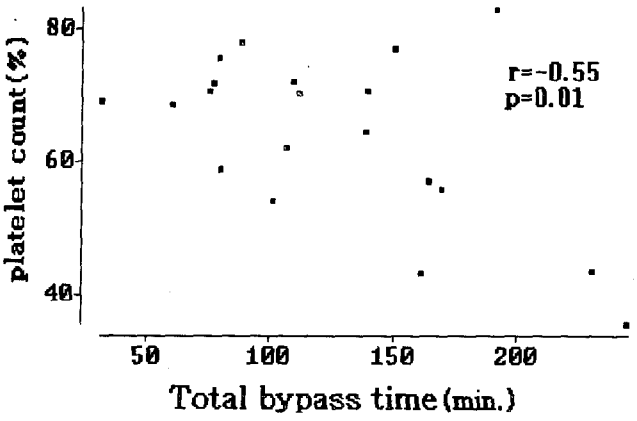

Fig. 2. Correlation of decrease rate of platelet count at CPB-off with total bypass time : Prologed total bypass time was accompanied by decreased platelet counts with negative correlation.

같은 일정 시기동안 연속적으로 측정한 항목은 반복 측정 분산 분석법(repeated measures ANOVA)을 이용하였고, 술전, 술후로 비교하는 항목은 paired t-test를 적용하였다. 그리고 술후 출혈과 가능한 모든 변수 간의 각각의 상관성 규명을 위해서 피어슨 상관 분석(Pearson's correlation analysis)을 이용하였고, 2개 이상의 변수와 술후 출혈과의 상관성 규명에는 다중 회귀 분석(Multiple regression)을 적용하였다. 분석을 위한 통계 프로그램은 SAS(version 6.03)를 이용하였으며 자료값은 평균±표준 오차로 표시하였고, $p<0.05$ 일 때 유의성을 부여하였다.

결 과

1. 혈소판 수

Control치가 204,500±1348.39/mL이었던 혈소판 수는 체외순환 실시 10분 경과시 111,950±9120.96/mL(기준치의 약 54%)까지 급격하게 하락되었고(p=0.0001) 체외 순환 종료시까지 낮은 상태로 지속되었는데(CPB-off; 131,450±11301.02/mL, 기준치의 약 64%, p=0.0001, Fig. 1) 체외 순환 실시 시간이 길수록 CPB-off시의 혈소판 수 감소률이 심했다(r=-0.55, p=0.01, Fig. 2). 이후 술후 시기에도 혈소판 수는 계속 떨어져 POD 3엔 가장 최저치를 기록하였으며(95,750±7147.64/mL, 기준치의 약 48%, p=0.0001) 그 이후 점진적 회복을 보여 최종 측정때인 POD 7에 이르러 기준치의 약 90%까지 회복되었다(178,250±12495.44/mL, p=0.07).

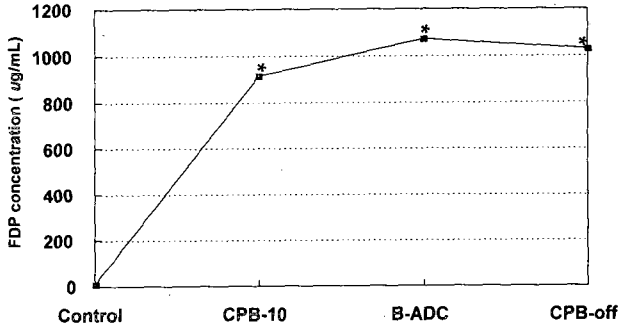

Fig. 3. Generation of FDP during cardiopulmonary bypass. A marked increase in level of FDP was observed at CPB-10 and thereafter remained to elevation at the end of CPB with its peak level on B-ADC(*:$p<0.0001$, significance compared with control). Legend : CPB-10, 10 minutes after starting of cardiopulmonary bypass ; B-ADC, before aortic declamp; FDP, fibrinogen/fibrin degradation products.

2. FDP 및 D-dimer 농도의 변화

모든 환자의 Control FDP 농도는 10ug/mL 이하로 정상 범위였으나, 체외 순환 실시와 함께 급격히 증가하여 (CPB-10:916.00±88.68 ug/mL, p=0.0001) 대동맥 차단 제거 직전에 최고치에 달했으며(1072.00±74.42 ug/mL) 체외 순환 종료시까지 여전히 유의하게 높은 상태를 유지하였다 (1028.00±83.15 ug/mL, p=0.0001, Fig. 3). D-dimer의 농도 역시 control치는 음성(0.25 ug/mL 이하)이었으나 체외 순환의 시작과 함께 '+(0.25~0.50 ug/mL)'에서 '+++(1.0-2.0 ug/mL)' 까지 다양한 정도로 상승되었으며 이와 같은 D-dimer의 유의한 생

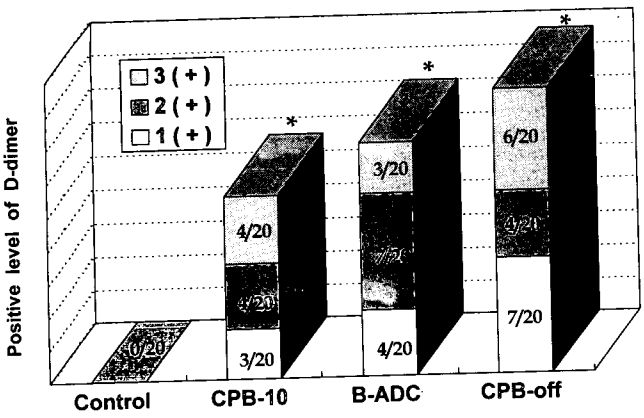

Fig. 4. Production of D-dimer during cardiopulmonary bypass period : On all sampling points but not control, significant levels of D-dimer were present, suggesting activation of fibrinolytic system; the mean of number/20 is the patient count having positive level of D-dimer(* : $P<0.0001$). CPB:Cardiopulmonary bypass, B-ADC : Before Aortic declamp

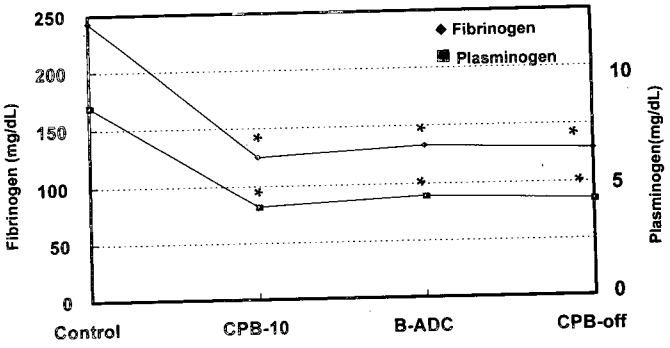

Fig. 5. Time course of change in fibrinogen and plasminogen concentration on cardiopulmonary bypass ; Both of fibrinogen and plasminogen cocentration declined in similar pattern during CPB and their reductions continued to CPB-off(* : $P<0.0001$, significance to each control value). CPB : Cardiopulmonary bypass. B-ADC : Before Aortic declamp

성은 체외 순환 종료 직후까지 이어졌다(+에서 +++까지, p=0.0001, Fig. 4). 그러나 20명의 환자중 2명은 어떤 채혈 시기에도 D-dimer 양성 반응을 보이지 않았다.

3. 섬유소원 및 plasminogen 농도의 변화

술전 243.40±15.68 mg/dL 이었던 섬유소원 농도는 체외 순환 실시 10분경 124.45±8.24 mg/dL로 기준치의 약 53%까지 급격하게 감소되었으며(p=0.0001) 그 이후 체외 순환 종료시까지 유의하게 낮은 농도로 지속되었다(CPB-off: 128.80±9.22 mg/dL, p=0.0001, Fig. 5). Plasminogen농도 역시 술전(Control) 8.48±0.37 mg/dL에서 CPB-10분시 4.07±0.20 mg/dL까지 감소되었고(p=0.0001) 이러한 저하는 CPB-off시까지 지속되었다(4.24±0.30 mg/dL, p=0.0001, Fig. 5). 체외 순환 동안 일어난 섬유소원 농도의 변화와 plasminogen 농도 변화 사이에는 일정한 상관성이 있었으며 섬유소원 농도가 저하됨에 따라 plasminogen 농도도 비례적으로 함께 저하되었다(p<0.05, Fig. 6). 그러나 총 체외 순환 시간과 섬유소원 및 plasminogen 농도 사이에는 유의한 상관성이 없었다.

4. BT, aPTT, PT

술후 2시간때의 BT(2.45±0.15 min), aPTT(30.15±0.85 sec), PT(15.50±0.32 sec) 모두 술전치에(각각 1.85±0.06 min, 25.65±0.05 sec, 12.65±0.13sec) 비해 유의하게 연장되었다(p<0.05, Fig. 7).

5. 술후 출혈량과 각 변수 사이의 상관 관계

1) 혈소판 수와 출혈 정도

술전 기준치 혈소판 수와 BL-3(술후 0-3시간까지의 출혈량)과는 음의 상관성이 있었고(r=-0.42, p=0.05), CPB-off시의 혈소판 수와 BL-3, BL-6(술후 3-6시간까지의 출혈량), BL-48(술후 24-48시간까지의 출혈량), BL-T(총 출혈량)과는 각각 음의 상관관계가 있었다(각각 r=-0.42, r=-0.41, r=-0.49, r=-0.44, p<0.05, Table 2). 또한 POD 1때의 혈소판 수와 BL-48사이에도 음의 상관성이 있었다(r=-0.43, p=0.05).

2) Postoperative BT, Postoperative aPTT, Postoperative PT와 술후 출혈 관계

Post 2hr-BT와 술후 모든 시기의 출혈 사이에 유의한 상관성이 없었는데 비해, Post 2hr-aPTT와 BL-6 및 BL-48 사이에 각각의 양의 상관성이 있었고, Post 2hr-PT와 BL-48과는 양의 상관관계가 있었다(p=0.05, Table 2).

3) 기타 변수와 술후 출혈량과의 상관 관계

환자의 연령 및 대동맥 차단 시간과 BL-48 및 BL-T 사이에 각각 양의 상관 관계가 있었고(p<0.05), 총 체외 순환 시간과 BL-T 사이에도 양의 상관성이 있었다(r=0.53, p=0.01, Table 2). Plasminogen과 각 시기별 출혈 정도 그리고 섬유소원 농도 변화와 각 시기별 출혈 정도 간에는 유의한 상관성이 없었으나 CPB-off 시의 plasminogen 농도 및 섬유소원 농도와 BL-T 사이에는 다중 회귀 분석에 의한 음의 상관성이 증명되었다(r=-0.51, p<0.05). 그외 나머지 변수와 각 시기별 출혈 정도 사이에는 의미있는 상관성을 발견할 수 없었다.

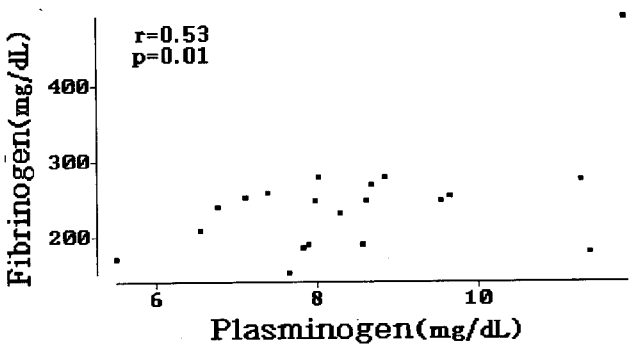

Fig 6a. Relationship between change of fibrinogen and plasminogen concentration on control : There was found significant correlation.

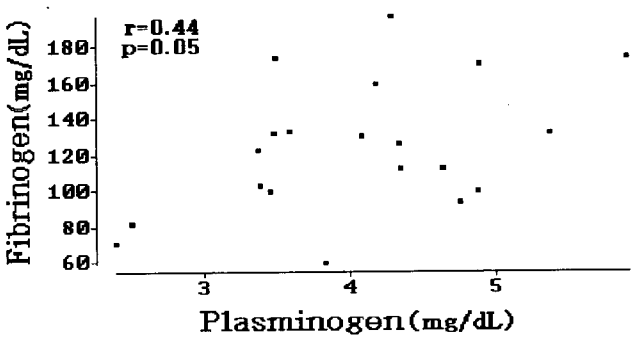

Fig. 6b. Relationship between change of fibrinogen and plasminogen concentration on CPB-10 min: Fibrinogen concentration proportionally fell with that of plasminogen.

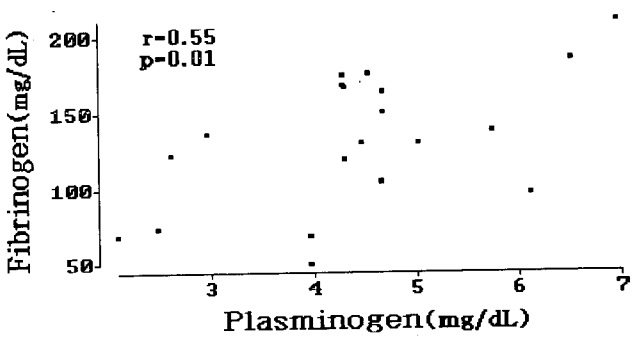

Fig., 6c. Relationship between change of fibrinogen and plasminogen concentration on B-ADC(before aortic declamp) : There was found significant correlation.

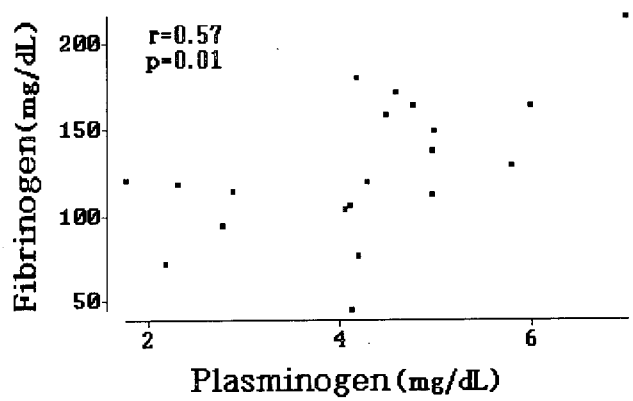

Fig. 6d. Relationship between change of fibrinogen and plasminogen concentration on CPB-off : There was found significant correlation.

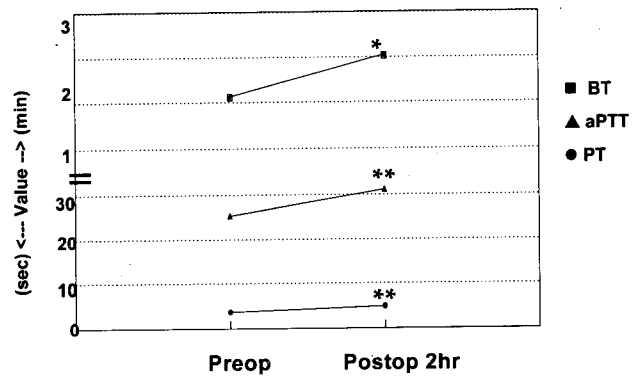

Fig. 7. Comparison of postoperative-BT, -aPTT and -PT with each preoperative value. Postoperative-BT, -aPTT, and -PT shown a significant prolongation compared with their preoperative values(*:P<0.05, **:P<0.01). Legend : Preop, preoperative period; Postop 2hr, 2hours after operation; BT, bleeding time; aPTT, activated partial thromboplastin time ; PT, prothrombin time.

고 찰

1. 혈소판 수

체외 순환의 시작과 함께 전체 환자의 혈소판 수는 급격한 감소를 보임으로 기존의 여러 연구 결과들[1,3,4]과 일치된 소견을 보였다. 이러한 혈소판 수는 체외 순환 실시 동안 내내 기준치보다 유의하게 낮은 상태로 지속되었고, 체외 순환 종료 직후의 혈소판 수 감소율과 체외 순환 실시 시간사이

Table 2. Relationship between various parameters and magnitude of postoperative blood loss by Pearson's correlation analysis

Parameter	Correlation coefficient(r)					
	BL-3hr	BL-6hr	BL-12hr	BL-24hr	BL-48hr	BL-T
Platelet count:						
Control	-0.42*					
CPB-off	-0.41*	-0.41*		-0.49*	-0.44*	
POD-1				-0.43*		
Post 2hr-BT						
Post 2hr-aPTT		+0.42*		+0.53*		
Post 2hr-PT				+0.43*		
Age				+0.49*	+0.49*	
ACT				+0.42*	+0.50*	
TBT					+0.53*	
Fbg+Plg					0.55*	

Data were expressed as negative or postive correlation coefficient.
*: $p \leq 0.05$, significant relationship between each parameter and postoperative blood loss.
BL-hr; postoperative blood loss. BL-T; postoperatively total blood loss. CPB; cardiopulmonary bypass. POD; postoperative day. post 2hr, 2 hours after CPB. BT; bleeding time, aPTT; activated partial thromboplastin time, PT; prothrombin time, ACT; aortic clamping time, TBT; total bypass time, Fbg; fibrinogen, Plg; plasminogen.

에 음의 상관 관계를 보임으로 총 체외 순환 실시 시간이 혈소판의 숫적 감소에 상당한 영향을 미친다는 사실을 알 수 있었다. 체외 순환으로 인한 혈소판 수의 급격한 저하의 여러 요인으로는 충전액으로 인한 혈액 희석[2], heparin[13], protamine[10], heparin-protamine complex 및 용혈된 적혈구로부터 유리된 ADP(adenosine diphosphate)로 인한 혈소판 응집[14], 산화기, 혈액 저장조 및 체외 순환 회로내의 혈소판 점착, 혈액 흡인기(cardiotomy sucker 및 wall suction)와 면거즈에 의한 소실[15], 간이나 비장 내로의 혈소판 격절(sequestration)[15] 등을 보고하고 있으며, 그로 인한 혈소판의 숫적 저하와 기능적 손상이 예상된다. 체외 순환 실시전 투여된 heparin은 일부 환자에 자가 면역 현상(autoimmune phenomenon)을 일으켜 체내에 혈소판에 대한 항체를 형성하여 혈소판 응집을 유도하고, 그에 따른 이차적인 혈소판의 숫적 감소가 초래된다고 한다[13]. Protamine 역시 때로는 혈소판 응집을 일으켜서 혈소판 수를 저하시키고 오히려 출혈의 한 요인이 될 수 있는데, 이는 양이온 중합체(cationic polymer)인 protamine과 표면 하전이 음전하인 혈소판이 서로 만나면 직접적인 결합을 일으켜 혈소판 응집이 발생될 수 있다고 한다[10].

본 연구의 경우 체외 순환 동안 어떤 기전에 의해 혈소판 수가 감소되었는지를 정확히 규명하기 어려우나, 아마도 전술한 여러 기전이 복합적으로 작용하여 혈소판의 숫적 저하를 초래한 것으로 사료된다.

체외 순환 종료후 술후 시기에 있어 추적한 혈소판의 숫적 변화는 보다 흥미로웠는데, 일부 연구의 경우[16,17] 술후 24시간 및 48시간대의 혈소판 수는 술전치의 80~90% 이상으로 회복되었다고 보고하고 있으나, 본 연구의 결과는 술후 1일때의 혈소판 수는 기준치의 약 48%, 술후 3일내에는 기준치의 약 47%로서 전체 조사 시기중 최저치를 기록하였다.

이와 같이 체외 순환 종료 직후 지속적인 혈소판 수의 저하와 함께 술후 3일에 최저치를 보인 상황은 혈소판의 증가된 교체율과 관련있다[2]. 체외 순환 동안 손상받은 혈소판은 그 기능과 수명이 점점 상실되어 술후 순환 혈액으로부터 사라져버리고, 나머지 혈소판은 수술에 따른 창상 부위의 지혈을 위해 소모되므로 설혹 이 시기동안 새로운 혈소판이 생성된다 하더라도 그 절대수는 감소될 수 밖에 없을 것이다. Hope 등[15]의 Indium 111-labeled human platelets를 이용한 임상 연구에서 체외 순환 종료후 혈중에 남게되는 혈소판의 평균 수명이 약 50~66시간 정도 된다는 보고는 저자에 의한 체외 순환에 따른 혈소판 수가 술후 3일에 최저치로 저하되어 7일 정도 지나서야 술전치 가까이 회복된다는 사실에 설득력을 더해주고 있다. 과거의 여러 연구[1~3,18] 역시 본 연구 결과의 타당성을 뒷받침해주고 있다. 전체 환자의 혈소판 수가 체외 순환 동안 및 술후 5일까지 기준치보다 유의한 저하를 보이다가 술후 7일에 이르러서야 90% 이상으로 회복된 현재의 관찰 결과는 체외 순환이 혈소판 수 감소의 중요한 요인이 되며 그러한 감소는 상당 시간동안 지속될 수 있으므로 가능한 체외 순환 시간을 줄이고, 술후에 있어 혈소판의 숫적 부족에 따른 여러 가지 어려운 임상 상황을 고려하여 환자에 대한 적절한 관리가 필요하리라는 점을 시사하고 있다.

2. 섬유소 용해계의 활성

본 연구에 있어 체외 순환 실시 10분에 관찰된 다양한 정도의 FDP 및 D-dimer 농도의 상승은 체외 순환으로 인한 명백한 섬유소 용해계의 활성을 나태내는 지표가 된다. 여러 연구 보고에 의하면 체외순환은 다양한 경로를 통해 섬유소 용해계의 활성을 유도한다고 한다.

첫째, 체외 순환 시스템의 인공 합성 표면에 대한 혈액의 접촉은 factor XII를 활성화시켜서 그것의 활성형인 factor XIIa를 생성해 내며, factor XIIa는 prekallikrein을 kallikrein으로 분할시키게 되고 kallikrein은 plasminogen을 활성화시켜서

plasmin으로 치환시켜 섬유소 용해에 중요한 역할을 한다[6].

둘째, 혈관벽으로부터 tissue plasminogen activator(t-PA)의 방출에 따른 기전으로 체외 순환 동안 저혈량 (hypovolemia)의 결과로 vasopressin의 방출이 증가되어 그로 인해 t-PA생성의 증가는 1차적인 섬유소 용해계의 활성화를 유도하며 그 이후 체외 순환동안 트롬빈(thrombin)생성의 활성화로 t-PA의 방출을 자극하게되어 섬유소 용해계의 2차적 활성이 일어나게 될 것이다[19]. 그리고 흉막, 심낭, 골막 등의 표면 역시 섬유소 용해를 개시하는 plasminogen-like substances를 함유하고 있다[20].

셋째, 체외 순환시 투여하는 다량의 heparin이 섬유소 용해계를 활성화시키는 것으로 최근 보고되고 있는데, 투여된 heparin은 혈장 plasmin 농도를 10배나 증가시키고 D-dimer 농도 역시 유의하게 증가시킨다고 한다[21]. 넷째, 저체온과 장시간의 체외 순환 둘 다가 과섬유소 용해 현상을 더욱 가속화시키는 것으로 보고되고 있다[22].

저자들의 연구 결과는 CPB-10분때 뿐만 아니라 체외 순환 종료 시점까지 거의 모든 환자에 지속적으로 FDP 및 D-dimer 농도의 유의한 증가를 보여 이미 언급된 여러 기전에 의한 1차 및 2차 섬유소 용해계의 활성을 일으킨 것으로 판단된다. 흥미로운 것은 전체 연구 대상 중 2명의 환자는 FDP 농도에 있어선 유의한 증가가 있었으나, D-dimer는 어떤 채혈 시기에도 양성 반응을 보이지 않았다는 점이다. 이 두 환자의 경우 체외 순환 중 생성된 FDP는 섬유소원의 분해 산물이고, 섬유소 자체는 분해되지 않은 것으로 사료되며, 이는 Chandler 등[32]의 보고처럼 아마 섬유소 용해의 개인적 차이에 기인한 것으로 생각된다. 임상적으로 FDP는 섬유소원이나 섬유소 둘 중 하나 혹은 둘 다의 분해 산물이지만 D-dimer는 오직 섬유소 만의 분해 산물이다.

한편 섬유소원 및 plasminogen 농도는 체외 순환 시작 10분부터 유의한 저하를 보였고, 이후 체외 순환 종료시까지 기준치보다 낮은 상태로 지속되었다. 이와 같이 체외 순환으로 인한 이 두 물질의 농도 저하에 대해 여러 연구는 상반된 견해를 제시한다. Ray 등[24]을 비롯한 여러 저자는[3,4,7] 체외 순환 중 섬유소원이나 plasminogen 농도는 혈액 희석에 기인한 것보다 더 의미있게 하락되어 섬유소 용해계의 활성화로 인한 소모라고 제의하고 있는데 비해, 일부 연구 저자들의 경우[2,10] 이러한 농도 저하는 단순히 혈액 희석으로 인한 결과라고 보고하고 있다. 그러나 본 연구에 의하면 이 두 물질은 혈액 희석 그 자체로 인한 것 뿐만 아니라, 또 다른 요인들에 의해서도 체외 순환 동안 감소될 것으로 생각한다. 우선, 섬유소원은 개심술시 체외 순환 시스템의 합성 표면에 흡착될 수 있을 것이다[14]. 그리고 섬유소 용해계의 활성화로 인해 이 두가지 물질의 혈장내 농도의 감소가 일어난다는 점이다.

본 연구의 결과를 관찰해 보면, 체외 순환 시작 10분경에 거의 모든 환자에 있어 FDP 및 D-dimer 농도의 현격한 증가로 이미 섬유소 용해계의 활성화가 입증되었으며, 체외 순환 동안 섬유소원 농도의 변화와 plasminogen 농도 변화사이에 모든 측정 시기별 유의한 상관성을 보이며 비례적으로 저하되었을 뿐만 아니라 체외 순환 실시 10분때의 plasminogen 농도 저하와 FDP농도 증가 사이에 유의한 음의 상관성을 보여 이는 섬유소 용해계의 활성화에 따른 두 물질의 농도 저하임을 강하게 의미하는 것이다. 결국 plasminogen은 plasmin으로 전환되었을 것이고, 일부 섬유소원은 생성된 plasmin에 의해 FDP형태로 분해되었으리라 유추할 수 있다. Plasmin은 비특이적으로 작용하는 매우 강한 endopeptidase이다. 이는 섬유소 및 섬유소원 둘 다를 분해할 수 있으며 섬유소원 분자의 3가지 subunits 각각의 조각을 분해시킨다. 섬유소원이 plasmin에 의해 분해될 때 생성되는 분획은 X-fragment이며 이것은 응고능을 지니고 있다. plasmin은 이 X-fragment를 계속 쪼개어서 그것의 분해 산물인 Y-fragment, D-fragment 그리고 E-fragment를 생성하며 이러한 산물을 바로 FDP라고 한다. FDP는 응집능이 없으며 오히려 항응고적 특성을 지니고 있다[24]. FDP의 조각은 역으로 plasmin의 활성을 더욱 증강시키고 트롬빈의 작용을 차단할 뿐만 아니라 이미 형성된 혈액 응고를 와해시키고 factor V와 VIII을 분해시키며, 더 나아가 factor XII, 보체 그리고 Kallikrein의 활성을 개시시킬 수 있다. Plasmin의 생물학적 특성은 매우 광범위한데, 정상 체온하에서의 그것은 platelet inhibitor이나, 저체온하에서는(< 32℃) 강력한 platelet activator로서[25] 혈소판 표면의 glycoprotein에 작용하여 혈소판 GP Ib와 von Willabrandfactor(vWF) 간의 상호 작용을 저하시킨다[26]. FDP와 D-dimer 역시 혈소판 기능에 영향을 미치는데, 혈소판 표면의 GP IIb/IIIa complex에 대해 섬유소원과 경쟁적으로 결합하여 이 수용체에 대한 섬유소원의 결합을 방해한다[21].

따라서 본 연구에서 관찰된 섬유소 용해계의 활성화는 plasmin의 형성을 초래하여 FDP나 D-dimer 같은 분해 산물들을 만들어 술후 지혈 기전의 손상에 관여하리라 추측된다.

3. 혈액 응고 지표(BT, aPTT, PT)

체외 순환 종료후 2시간때의 BT는 술전치에 비해 유의하게 증가된 상태이나 임상적으로는 정상 범위내였다. 그러나 이미 protamine의 투여로 체내 잔여 heparin은 충분히 중화되었고 체외 순환 종료후 2시간이 경과한 점을 고려해 볼 때, 비록 정상 범위였다고는 하나, 술전치에 비해 유의한 연장을 나타내어 임상적 의미가 있는 것으로 보인다. 술후 BT는 흔히 혈소판에 대한 기능적 평가 항목이 될 수 있어 이러한 결

과는 체외 순환으로 인한 혈소판의 기능적 변화로 생각된다.

체외 순환 동안 산화기 및 순환 회로의 합성 표면과 혈소판의 상호 작용, plasmin에 의한 혈소판 표면 수용기의 직접적인 불활성화[27] 혹은 glycoprotein membrane receptor IIb/IIIa를 통한 효과적인 혈소판 응집에 필요한 섬유소원의 소모[27], protamin의 투여[10] 등으로 해서 혈소판 기능 장해가 일어나서, 술후 출혈의 원인이 되는 창상 부위의 혈소판괴 형성의 결함과 BT의 유한 연장을 가져온다[2,7].

체외 순환 실시로 인한 저체온 역시 혈소판 기능을 저하시켜 혈소판의 thromboxane A2 합성능을 저해시키고 BT의 유의한 연장을 일으킨다[28]. 체외 순환 종료후 2시간때의 aPTT와 PT 역시 술전치에 비해 의미있게 연장되었는데, aPTT는 정상 범위였으나 PT는 정상 범주를 벗어났다. aPTT는 내인성 응고계를 통한 factor XII의 활성화에 따른 응고형성을 위해 소요되는 시간이며, PT는 tissue thromboplastin에 의한 factor VII의 활성화에 따른 외인성 응고계의 기능을 평가하는 지표이다. 따라서 술후 이러한 지표의 유의한 증가는 정도의 차이는 있으나, 체외 순환으로 인한 내·외인성 응고계의 분명한 손상이 있는 것으로 판단되며, 현재의 연구 결과만으로 평가해 볼 때 외인성 응고계의 장해가 상대적으로 더 심한 것으로 생각된다. 일부 임상 연구는[11,28] 본 결과와 일치된 소견을 보이나 Bagge 등[29]과 Milam 등[30]은 체외 순환 종료후 protamine을 투여하면 aPTT와 PT는 정상치로 회복된다고 하여 상반된 견해를 제시하고 있다. 연구 결과의 이와 같은 차이를 정확히 설명할 순 없으나, 아마 그들 연구와 본 연구의 술후 측정 시기에 있어서의 차이점이거나 아니면 술후 heparin rebound에 의한 aPTT나 PT의 일시적 연장 가능성도 배제할 수 없다. 그러나, 본 연구 대상 환자중 술후 heparin rebound가 의심되어 추가적인 protamine 투여를 한 경우는 단 1명 뿐이었고, 당시 환자의 aPTT와 PT역시 많이 연장되지 않았던 관계로 이로해서 전체 연구 결과에 큰 변화를 초래한 것으로는 생각되지 않고 오히려 다른 요인에 의한 연장으로 사료된다. 술후 연장된 혈액 응고 시간(aPTT와 PT)을 설명할수 있는 가능한 이론은 혈액 응고 인자의 소모나 감소[10,11,28], 일차성 섬유소 용해[31], PT에 대한 inhibitors의 방출[32], 그리고 저체온[33] 등이 있다. 이러한 이론적 상황은 체외 순환시 거의 일상적으로 일어날 수 있으므로 술후 연장된 aPTT와 PT를 나타낸 본 연구의 결과는 상반된 결과를 제시한 타 연구에 비해 보다 설득력있으며, 특히 체외 순환중의 충분한 가온에도 불구하고, 술후 환자의 체온은 종종 36℃이하로 떨어질 수 있다. Reed 등[33]은 체온이 35℃이하로 저하될 경우, aPTT와 PT 둘다 유의하게 연장되었다고 보고하고 있다.

4. 술후 출혈과 각 변수 사이의 관계

술전에 측정한 기준치 혈소판 수, CPB-off시의 혈소판 수, 그리고 술후 1일의 혈소판 수는 술후 특정 시기의 출혈량과 각각 독립적인 음의 상관성을 나타냄으로 기존의 다른 연구 결과[3,7,29]와 상이함이 있었다. 본 연구 결과와 다른 연구 사이의 이와 같은 차이는 아마도 연구 방법에 의한 차이로 사료된다. 기존 연구의 경우, 단순히 체외 순환 종료후 한 시점에 있어 혈소판 수와 술후 출혈량과의 상관성만을 조사했던데 반해, 본 연구의 경우 술전 모든 환자의 기준치 혈소판 수를 비롯하여 각 시기별로 측정한 모든 혈소판 수 각각과 술후 출혈 정도 사이의 상관 관계를 보다 면밀히 비교 분석하였고, 술후 출혈량의 기록 역시 크게 두 세 시기 정도로만 구분한 타 연구들과는 달리, 본 연구는 술후 0~3시간, 3~6시간, 6~12시간, 12~24시간, 24~48시간, 총 시간 등의 간격으로 세밀히 구분하여 각 시간대별 출혈량 각각을 자세히 기록하여서 각 혈소판 수와 비교하였다. 따라서, 본 연구 결과에서 나타난 특정 시기의 혈소판 수와 특정 시기의 출혈 정도 간의 음의 상관성은 임상적으로 중요한 의미를 지닌 것으로 판단되며, 혈소판 수가 저하될수록 술후 출혈량은 보다 증가하리라는 예측이 가능하였다. 특히 무엇보다도 의미있는 것은 체외 순환 종료 직후의 혈소판 수 뿐만 아니라 술전 환자의 기준치 혈소판 수 역시 술후 출혈을 예측할 수 있는 하나의 참고 지표가 될 수 있다는 점이다. 아뭏든 서로간에 차이점이 있긴 하나, 기존의 타 연구와 본 연구의 결과가 공통적으로 시사하는 바는 어떤 형태로든 혈소판 수의 심한 저하는 술후 출혈에 영향을 미칠수 있다는 사실이다.

체외 순환 종료후 2시간때의 BT는 술후 출혈량과 어떤 시기에도 유의한 상관성이 없으므로 연구 저자의 예상과는 달랐다. 그러나 Khuri 등[7]은 술후 BT와 출혈량사이에 상관관계가 있다고 보고하였다. 대조적으로 체외 순환 종료 2시간의 aPTT와 술후 6시간 및 48시간의 출혈량과 양의 상관성이 있었고 같은 시기의 PT와 술후 48시간의 출혈량 사이에도 역시 양의 상관성을 보여 체외 순환에 따른 내, 외인성 응고계의 손상이 술후 출혈 정도와 관계가 있음을 알 수 있었다.

섬유소 용해계의 활성 정도와 술후 출혈량간의 상관성 규명을 위해 비교한 결과를 보면, FDP 농도나 D-dimer 농도와 술후 출혈량 사이에는 어떤 시기에도 의미있는 상관성을 발견할 수 없었다. 그러나 이러한 결과는 일부 연구의 주장처럼[2,34] 체외 순환에 따른 섬유소 용해계의 활성이 술후 출혈의 주요 원인이 아니라는 점을 의미하진 않는다. 그 이유는 체외 순환 종료시의 낮은 섬유소원 농도와 plasminogen농도의 조정이 다중 회귀 분석에 의해 술후 총출혈량과 유의한

상관 관계를 나타내어 섬유소 용해계의 활성이 결국 술후 출혈에 영향을 미칠 것이라는 저자의 예측을 뒷받침해주고 있기 때문이다. 흥미로운 것은 이러한 섬유소원 농도와 plasminogen 농도 각각은 술후 출혈량과 독립적인 상관성을 전혀 보이지 않았다는 사실이며, 이는 섬유소 용해계의 활성 지표 중 어떤 측정 항목 하나만이 술후 출혈에 대한 목차적 변수가 아니고 다른변수와 상호 의존적으로 영향을 미친다는 점을 시사하는 것이다. FDP 농도나 D-dimer 농도가 술후 출혈과 상관성을 보이지 않은 이유는 본 연구에서 이 두 항목에 대해 측정된 방법이 완전 정량법이 아닌 반정량법이었던 관계로 술후 출혈 정도와의 상관성을 충분히 대변해주지 못했던 것으로 사료된다. 견해를 달리하는 일부 연구 저자들은 FDP 존재 하나만이 술후 심한 출혈을 경험하는 환자들과 상관 관계가 있는 것이 아니며[35] 다른 응고 검사 항목과 비교한 여러 연구에서 환자들의 출혈을 예측함에 있어 FDP에 의한 예측률은 50% 이하였다고 보고하고 있다[36]. 이밖에도 환자의 연령과 술후 48시간 및 총 출혈량, 대동맥 차단 시간과 술후 48시간 및 총 출혈량, 그리고 체외 순환 실시 시간과 총 출혈량 사이에 각각 독립적인 양의 상관 관계가 있었다는 사실은 이러한 변수가 술후 출혈 정도를 예측할 수 있는 설득력있는 상관 인자로 판단된다. 이상과 같이 다양한 측면에서 고찰해본 연구 결과를 종합해보면, 체외 순환은 극심한 혈소판의 숫적 감소와 다양한 정도의 섬유소 용해계의 활성화를 명백히 유도하며 혈액 응고 시간의 의미있는 연장을 가져와서 술후 출혈에 직접, 간접적으로 영향을 끼친다는 점들을 알 수 있었다. 아울러 혈소판 수, aPTT, PT, 섬유소 용해계, 환자의 나이, 대동맥 차단 시간, 체외 순환 실시 시간 등과 같은 변수는 술후 출혈 정도에 관여하는 중요한 상관 인자인 관계로 개심술후 출혈을 줄이기 위해선 체외 순환 시간을 줄일 필요가 있으며 혈소판의 숫적, 기능적 보존과 함께 섬유소 용해계의 활성을 예방해주는 적절한 약리학적 수단이 반드시 병행되어야 한다고 사료된다.

결 론

연구 저자들은 개심술 환자를 대상으로 체외 순환에 따른 다양한 혈액학적 변화와 술후 출혈에 영향을 미치는 인자를 규명하기 위해 실시한 전향적 연구에서 다음과 같은 결론에 도달하였다.

첫째, 체외 순환은 섬유소 용해계의 활성화와 혈소판 수의 심한 감소를 포함한 다양한 혈액학적 변화를 유도하고, 환자의 연령, 혈소판 수, 대동맥 차단 시간, 체외순환 시간, 술후 PT 및 aPTT와 같은 다인적 상황이 술후 출혈에 직접 혹은 간접적으로 영향을 미칠수 있다.

둘째, 본 연구 결과들은 체외 순환에 따른 지혈적 손상에 관한 이해와 술후 출혈을 감소시키기 위한 기초 자료로 활용 가능하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. 최석철. 심장 수술이 혈소판 수와 술후 출혈에 미치는 영향에 관한 연구. 최신의학 1995;38:25-43.
2. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. *Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass:Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alphagranule release.* Blood 1980;56:824-32.
3. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, et al. *Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients.* Thromb Haemost 1988;59:62-7.
4. Mammen EF, Koots MH, Washington BC, et al. *Hemostasis changes during cardiopulmonary surgery.* Sem Thromb Hemostas 1985;11:281-92.
5. Muller N, Popov-Cenic S, Buttner W, et al. *Studies of fibrinolytic and coagulation factors during open heart surgery:III. Postoperative bleeding tendency and changes in the coagulation system.* Thromb Res 1975;7:589-98.
6. Tanaka K, Takao M, Yada I, et al. *Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery.* J Cardiothorac Anaesth 1989;3:181-8.
7. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, et al. *Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:94-107.
8. Knobl P, Zilla P, Fasol R, et al. *The protein C system in Patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:600-5.
9. Shanberge JN, Murato M, Quattrociocchi, et al. *Heparin-protamine complexes in the production of heparin rebound and other complications of extracorporeal bypass procedures.* Am J Clin Pathol 1987;87:210-7.
10. Velders AJ, Wildevuur RH. *Platelet damaged by protamine and the protec*tive effect of prostacyclin: An experimental study in dogs. Ann Thorac Surg 42:168-79.
11. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, et al. *Cardiopulmonary bypass:associated hemostatic abnormalities.* J Thora Cardiovasc Surg 1979;77:427-35.
12. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, et al. *Reexploration for adverse outcomes after cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1037-46.
13. Cines DB, Kaywin P, Bina M, et al. *Heparin-associated thrombocytopenia.* N Engl J Med 1980;303:788-800.
14. Campbell FW. *The contribution of platelet dysfunction to postbypass bleeding.* J Cardiothorac Anesth 1991;5:8-12.
15. Hope AF, Heyns AD, Loter MG, et al. *Kinetics and sites of sequestration of indium 111-labeled human platelets*

during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:880-6.

16. 최준영, 서경필. 체외 순환이 혈소판에 미치는 영향. 대흉외지 1988;21:26-36.
17. 최재융, 신현중, 최세영 등. 개심술시 체외 순환이 혈소판에 미치는 영향. 대흉외지 1992;2:526-32.
18. 김영진, 고영로, 김용한 등. 체외 순환에 따른 혈소판 수의 변화에 관한 임상적 연구. 대흉외지 1992;25:240-51.
19. Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, et al. *Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis.* Thromb Haemost 1992;68:250-2.
20. Rhodes GR, Siver D. *Periepicardial fibrinolytic activity: Relation to cardiac bleeding.* Surgery 1995;78:23-32.
21. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. *Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1995;60:1008-14.
22. Tice DA, Reed GE,Class RH,Worth MH. *Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1963;46:673-82.
23. Chandler WL, Fitch JCK, Wall MH, et al. *Individual variations in the fibrinolytic response during and cardiopulmonary bypass.* Thromb Haemost 1995;74:1293-97.
24. Ray MJ, Marsh NA, Hawson GAT. *Relationship of fibrionlysis and platelet function to bleeding after cardiopulmonary bypass.* Blood Coag Fibrinol 1994;5:679-85.
25. Gouin I, Lecompet T, Moteln MC, et al. *In vitro effect of plasmin on human platelet function in plasmn. Inhibition of aggregation caused by fibrinolysis.* Circulation 1989;85:935-41.
26. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al, *Plasmin effecr on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interaction.* Blood 1985;65:32-42.
27. Wenger RK, Lukasiewicz H, Mikuta BS, et al. *Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardioulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:235-9.
28. Gralnick HR, Fischer RD. *The hemostatic response to open heart operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1971;61: 909-15.
29. Bagge L, Lilienberg G, Nystrom SO, Tyden H. *Coagulation, fibrinolysis and bleeding after open-heart surgery.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1986;20:151-60.
30. Milam JD, Austin SF, Martin RF, et al. *Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions.* Am J Clin Pathol 1981;76:155-65.
31. Bick RL, Schmalhorst WR, Arbegast NR. *Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass.* Thromb Res 1976;8:285-302.
32. Backmann F, Mckenna R, Cole ER, Najafi. *The hemostatic mechanism after extracorporeal circulation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:76-85.
33. Reed RL, Bracey AW, Hudson JD, et al. *Hypothermia and blood coagulation:Dissociation between enzyme activity and clotting factor levels.* Circulatory Shock 1990;32:141-52.
34. Bental HH, Allwork SP. *Fibrinolysis and bleeding in open heart surgery.* Lancet 1968;1:4-10.
35. Marengo-Rowe AJ, Levenson JE. *Fibrinolysis:A frequent cause of bleeding* In: Ellison N, Jobes DR(eds):*Effective hemostasis in cardiac surgery.* Philadelphia, PA, Saunders, 1988;pp 41-55.
36. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, et al. *Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies.* J Clin Monit 1987;3:25-30.

=국문초록=

배경: 체외 순환으로 인한 지혈 기전의 심각한 손상은 술후 과다 출혈을 일으켜 환자의 생명을 위협하고, 대량 수혈에 따른 부작용과 재수술의 우려마저 증가시킬 수 있다. 특히, 심장 수술동안 섬유소 용해계의 활성화와 혈소판의 숫적, 기능적 변화가 술후 상당 시간동안 출혈의 원인이 된다고 보고하고 있다. ***대상 및 방법:*** 본 연구는 체외 순환 동안 및 그 후에 있어, 체외 순환에 의한 섬유소 용해계의 활성화를 포함한 다양한 혈액학적 변화를 조사하고, 이러한 변화들이 술후 비외과적 출혈의 정도와 어떤 상관성이 있는가를 규명하기위해 체외 순환을 실시할 성인 환자 20명을 대상으로 전향적으로 계획되었다. 혈소판 수, 섬유소원 및 plasminogen 농도, FDP, D-dimer, BT, aPTT, PT와 같은 혈액학적 변수의 측정을 위해 수술동안 또는 술후 시기에 혈액을 연속적으로 채취하였다. 출혈량은 흉부 삽관을 통한 배출량을 술후 3, 6, 12, 24, 48시간의 양과 총혈액량을 각각 측정하였다. ***결과:*** 연구 결과를 요약하면 다음과 같다:혈소판 수는 체외 순환으로 인해 급격히 감소되었다 ($p<0.01$). 총 체외 순환 시간이 길수록 혈소판 수의 감소률은 더 높았으며 ($r=0.55$, $p=0.01$) 술후 7일이 되어서야 비로소 술전치에 근접하였다. 체외 순환동안 FDP와 D-dimer의 농도가 의미있게 증가하였고 ($p<0.0001$), 섬유소원 및 plasminogen 농도 둘 다 서로간에 상관성을 보이면서 감소하였다 ($r=0.57$, $p<0.01$). 술후 2hr-BT, 2hr-PT, 2hr-aPTT 모두 술전치에 비해 유의하게 연장되었다(각각 $p<0.05$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). 술후 총 출혈량과 환자의 연령, 대동맥 차단 시간, 체외 순환 시간은 각각 양의 상관관계 (positive correlation)가 있었다. 술전 기준치 혈소판 수와 술후 3시간 출혈량, 체외 순환 종료시의 혈소판 수와 술후 3시간, 6시간 및 총 출혈량 그리고 술후 1일의 혈소판 수와 48시간 출혈량 사이에는 각각 음의 상관관계 (negative correlation)가 있었다. 술후 2hr-aPTT는 술후 6시간 및 48시간대의 출혈량에 상관성이 있었고 ($r=0.53$, $p=0.02$) 술후 2hr-PT는 48시간 출혈량과 각각 양의 상관성이 있었으나 ($r=0.43$, $p=0.05$). 이 두가지 변수와 총 출혈량 간에는 상관성이 없었고, 술후 2hr-BT와 술후 출혈량 사이에도 유의한 상관성을 발견하지 못하였다. ***결론:*** 이상의 관찰 결과들은 체외 순환이 섬유소 용해계의 활성화와 혈소판 수의 심한 감소를 포함한 다양한 혈액학적 변화를 유도하고 환자의 연령, 혈소판 수, 대동맥 차단 시간, 체외 순환 시간, 술후 PT 및 aPTT와 같은 다인적 상황들이 술후 출혈에 영향을 미친다는 점들을 시사하고 있다. 본 연구 결과들은 체외 순환에 따른 지혈적 손상에 관한 이해와 술후 출혈을 감소시키기 위한 기초 자료로 활용 가능하리라 사료된다.

중심단어: 1. 체외순환
2. 혈소판수
3. 섬유소원
4. 섬유소 용해
5. 술후출혈