

## Methylprednisolone을 첨가한 GIK용액의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구

유시원 \* · 임진수 \* · 최형호 \* · 장정수 \* · 이종국 \*\*

— Abstract —

### An Experimental Study on the Myocardial Protection Effect of the Methylprednisolone Mixed GIK Solution

S.W. Yoo, M.D.\* , J.S. Im, M.D.\* , H.H. Chio, M.D.\* , J.S. Chang, M.D.\* , C.K. Lee, M.D.\*

Although corticosteroid have been shown to stabilize lysosomal membranes and prevent release of hydrolytic enzymes, the mechanism of membrane stabilization remains obscure.

This study described functional assessment of efficiency of methylprednisolone in GIK solution by using a isolated Rat Heart Model.

Isolated rat heart were subjected to a 2-minute period of coronary infusion with a cold GIK or methylprednisolone mixed cold GIK solution immediately before and also at the midpoint of a 60-minute period of hypothermic ( $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) ischemic arrest.

The result of this were as follow:

1. Spontaneous heart beat after ischemic arrest occurred 11 second later after Langendorff's reperfusion in the methylprednisolone mixed GIK group and 14 second later in the control group.
2. The percentage of recoveries of heart rate at 30 minute after postischemic working heart perfusion was  $88.6\pm 8.6\%$  in the methylprednisolone mixed GIK group. This percentage of recovery was not significantly greater than the control group.
3. The percentage of heart function at 30 minute after postischemic working heart perfusion were; peak aortic pressure  $90.8\pm 4.5\%$  coronary flow  $87.5\pm 14.5$  and aortic flow  $74.9\pm 11.8\%$  in the methylprednisolone mixed GIK group.

This percentage of recovery were significantly greater than the control group. ( $p < 0.05$ )

### I. 서 론

심장병에 대한 개심술은 최근 크게 발전하여 보편화되

\* 조선대학교 의과대학 흉부외과학교실

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
Chosun University College of Medicine.

\*\* 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
Yonsei University College of Medicine.

어가고 있고 복잡기형도 근본적 교정수술로 치유시키는 단계에 까지 도달하였다. 이와같은 배경에는 여러 요소가 있지만 개심술 시기중에 있어서 심근을 산소 결핍으로 인한 손상으로 부터 어떻게 보호하느냐 하는 방향으로 많은 학자들이 연구하여 왔다.

근래에는 Cardioplegic solution 및 국소냉각법을 병용하여 좋은 수술성적을 얻고 있으나 Cardioplegic solution의 조성이나 저온법은 나라와 병원에 따라 다르며 제작기의 우수성을 주장하고 있어 모두가 인정하는 완벽한 심근 보호를 얻을 수 있는 Cardioplegic solution이나 보

조방법이 아직 개발되지 않은 실정이다. 한편 대량의 steroid 투여의 심근 보호효과에 대한 생리기전은 확실치 않지만 관 혈관확장, 심근 수축력 증가, ischemic myocardium의 세포막의 안정의 효과가 있다고 하며<sup>33)</sup> 본 실험의 목적은 현재 사용하는 Young GIK 용액에 Methylprednisolone을 첨가한 용액과 첨가하지 않은 용액을 심근 표면 국소냉각을 병용하여 심근온도가 10°C 전후가 되게 하였을 때 과연 심근 보호효과가 어떻게 나타나는 것인가를 규명하는데 있다. 본 실험은 흰쥐의 적출심을 이용하여 isolated rat working heart model로 실험하였는데<sup>50,51)</sup> steroid를 첨가한 Careioplegic solution 및 저온법이 심근보호에 얼마만큼 효과가 있는가를 심장의 기능적 변화에 대한 결과로 평가하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 실험재료

본 실험에서는 숫컷 흰쥐 (Sprague-Dawley-Strain)의 무게는 190에서 300 gram짜리를 이용하였으며 실험전 약 4시간 동안 절식시켰다.

마취는 nembutol (pentobarbital-Sodium 50 mg/kg)를 복강내 주사한 후 대퇴정맥내로 Heparin (5 mg)을 주사한 후 정중 개흉술에 의한 심장적출 즉시 4°C 생리식염수에 담구어 심박동이 소실되면 modified krebs-Henseleit 중화용액으로<sup>30)</sup> 충전된 회로의 대동맥 삽입관을 흰쥐의 대동맥에 약 3 mm 정도 삽입한 후 대동맥을 결찰하여 곧 Langendorff의 역류순환(100cmH<sub>2</sub>O 압)을 심장상방 100 cm 높이의 대동맥 저장조로부터 15 분간 실시함으로써 심장기능을 Anoxia로부터 회복시키고 심장혈관내의 모든 혈액성분을 제거하며 이 시기에 간장 및 기타 주위조직을 결찰하여 제거하고 좌심방내에 좌심방관을 삽관한다. 또한 이때 매 5분간격으로 심박동수, 최대대동맥 수축기압 및 관관류량 (coronary effluent)를 측정한다<sup>4,9,14,15,22,44,51)</sup>.

### 실험방법

#### 1. 실험모형 (The experimental model)

본 실험에 이용한 흰쥐 심장의 채외 순환회로는 Langendorff에 의해 고안된 non-working heart perfusion system<sup>42)</sup>과 Neeley에 의해 고안된 working heart perfusion system<sup>30,31)</sup>을 동시에 부착 설계하였다(도 1, 2).

Non working Langendorff perfusion system은 심장상방 100 cm 높이의 Aortic reservoir에서 100 cm H<sub>2</sub>O의 수압으로 대동맥내로 역류 순환되는 회로로서 역류 순환에 의한 관상동맥관류로 심장기능을 유지하지만 좌심실을 통한 심박출이 없으므로 non working heart system이라 한다. 이 방법은 initial washout period (15분) 및 ischemic arrest 후 회복기의 첫 30분 동안 이용하며 심박출량 및 ischemic arrest 시의 산소결핍에 대한 심장의 회복을 유도케 한다. 한편 working heart perfusion system은 Neeley<sup>30,31)</sup> 및 chain 등에 의해 고안된 것으로 심장상방 20 cm 높이의 atrial reservoir를 통해 20 cm H<sub>2</sub>O 압으로 좌심방내 순환되는 left heart preparation을 말하며 좌심방내 유입된 관류액은 좌심실을 통해 심박동시마다 100 cm H<sub>2</sub>O 압에 해당되는 높이의 Aortic bubble trap으로 유출되며 이량을 측정하는 것이 대동맥 박출량이다. 이때 심박동에는 electrical pacing은 이용하지 않는다. 이 working heart perfusion은 ischemia 후 Langendorff perfusion을 30분간 실시한 다음에 30분간 이용되며 ischemia 전후의 심장회복상태를 비교하는데 유의하다. 이때에도 매 5분간격으로 심박동수, 최대 대동맥수축기압, 관관류량, 대동맥 박출량을 측정한다. 본 실험에서는 대동맥 박출량은 재순환시켜 사용하였으나 관관류량은 재순환에 이용하지 않는다.

#### a. 부위별 기능

##### (1) Heart chamber 및 Cannula assembly

Heart chamber의 윗 뚜껑에 (male portion) 대동맥관과 좌심방관을 고정시켰으며 대동맥관은 금속관(13 Gauge)으로 결찰이 용이하게 홈이 파여져 있으며 좌심방관은 6 French의 polyethylene 관을 이용하여 고정시의 탄력성을 고려하였다.

Heart chamber 주위에는 water Jacket을 설치하여 Constant temperature bath model 127 (Boston, Massachusetts)를 이용하여 38°C 정도의 물이 순환되게 함으로써 heart chamber 내의 온도를 37°C 유지시켰다. 한편 저온법시는 보조 Jacket을 이용하여 water Jacket 대신 ice jacket을 대치시키므로 chamber 내 온도를 10°C 이하가 되도록 하였다. 관관류량은 폐동맥 기시부의 파열부위를 통해 heart chamber 내로 유출되며 일정 시간 모아 관관류량 측정에 이용하였으며 심전도 및 심근온도 측정을 위해 심전도 lead (II)와 전극온도계의 probe (Yellow spring instrument co)를 설치 고정

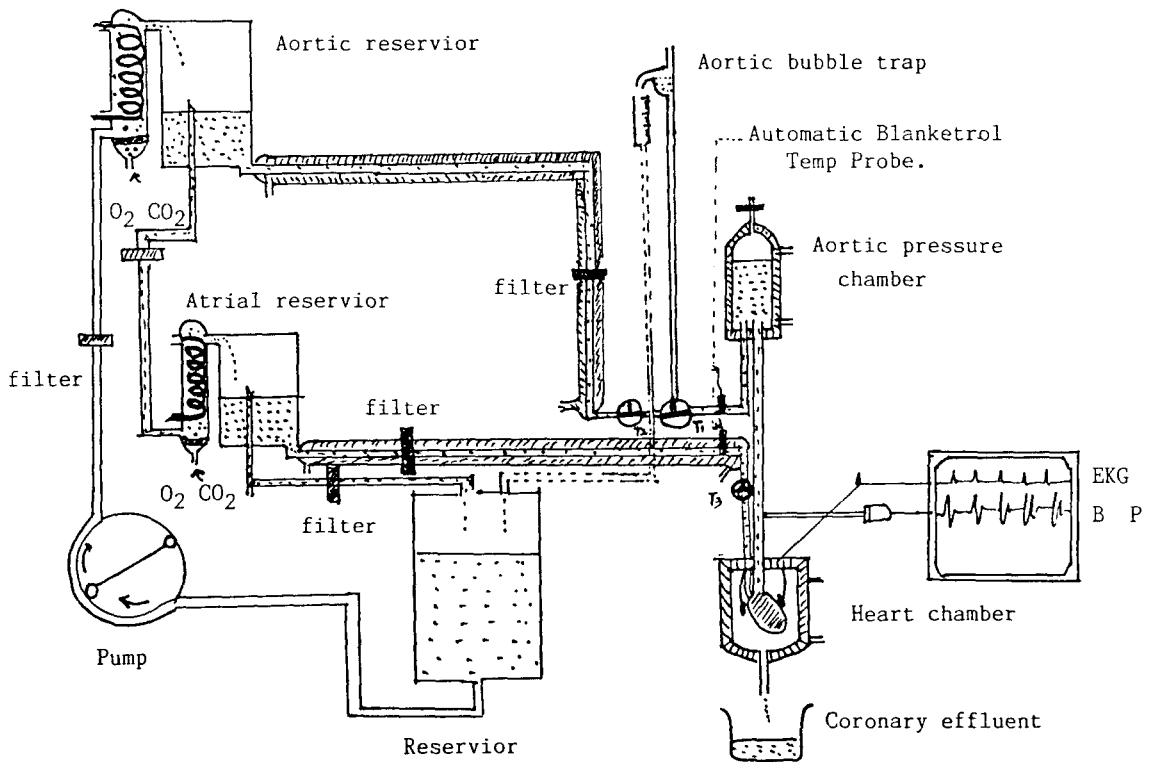


Fig. 1. Modified working heart model.

Thy rat heart was cannulated via aorta and maintained in a thermostatically controlled chamber (Heart chamber). The perfusion fluid was returned via roller pump from the reservoir to the aortic reservoir.

The coronary perfused excited into the heart chamber and was collected for measurement of coronary flow rate.

EKG and aortic pressure were monitored by EKG lead and a pressure transducer. Infusion of cardioplegic solution was achieved via injection cap above the aortic cannula.

In Langendorff's perfusion,  $T_1$  opened and perfusion fluid entered the heart via aorta from the aortic reservoir located 100 cm above the heart.

In the working heart model, tap  $T_3$  and  $T_1$  were opened and perfusion fluid entered the heart via the left atrium from an atrial reservoir located 20 cm above the heart. The left ventricle ejected perfusate via the aorta and an elasticity chamber (Aortic pressure chamber) against a 100 cm  $H_2O$  hydrostatic pressure to the aortic bubble trap.

The overflow of the aortic bubble trap is aortic flow rate.

하였다<sup>50,51</sup>).

(2) Aortic pressure chamber (elasticity chamber)

Heart chamber의 약 20cm상방에 위치하며 aortic pressure chamber는 약 1/4 정도가 공기(1 ml 정도)로 채워있어 Langendorff 역류순환시 100cm $H_2O$  유출압이 대동맥내로 순환되기 직전 aortic pressure chamber를 통과하므로써 탄성을 얻어 순환된다<sup>12,14,18,42</sup>. 한편 working heart system에서는 좌심방을 통해 좌심실로 유입된 용액이 대동맥으로 박출될때 회로에서 받는 저항에 대한 탄성을 제공하며 정상 상행대동맥의 탄성을

흉내내어 중박성 절흔(dicrotic notch)를 포함하는 거의 정상 압력곡선 모양을 얻을 수 있게 하였다<sup>12,29,30,42</sup>.

또 이때의 대동맥 박출량은 Aortic pressure chamber를 통과하여 100cm $H_2O$ 압에 해당하는 높이의 Aortic bubble trap내로 유출되게 고안되었으며 pressure chamber주위에는 water jacket을 설치하여 관류액의 온도조절에 이용하였다.

(3) Aortic bubble trap

Working heart system에서 좌심방을 통해 좌심실내로 유입된 관류액이 심박동시 대동맥내로 박출될때 Aortic pressure chamber를 통과하여 심장 상방 100cm의

aortic bubble trap내로 3/16 Tygon tube 를 통해 이르게 되는데 이때 넘쳐흐른 관류액을 모아 대동맥 박출량이라 하였으며 Reservoir 내로 재순환시켰다.

#### (4) Aortic reservoir

Aortic reservoir 는 Shiley blood oxygenator ( Shiley Co. California ) model ono 을 이용하여 제작하였으며 본 실험에서는 Oxygenator 전체를 이용하여 Oxygenator 의 O<sub>2</sub> 공급관에 산소 및 탄산가스를 95 대 5 의 비율로 혼합하여 공급하고 heat exchanger 에 Blanketrol heat exchanger ( Cincinnati · Ohio ) 를 이용하였다. Roller pump 에 의해 Reservoir 에서 30 ~ 40  $\mu$  filter 를 통과한 관류액이 일정량 공급되게 하였으며 심장 상방 100 cm 높이에 설치되어 있는 aortic reservoir 에서 산화 및 가온된 37 °C 의 Krebs Henseleit 중화용액은 1/8 Tygon tube 를 통해 Aortic pressure chamber 를 경유 대동맥 삽입관을 지나 심장의 대동맥으로 관류되게 하였고 이 관류액을 37 °C 유지하기 위해 tygon tube 회로의 주위에도 Water jacket 를 설치하였으며 line 내에 전극온도계의 Metal probe ( Yellow spring instrument Co ) 를 이용한 Automatic Blanketrol heat exchange ( Cincinnati · Ohio ) 를 사용하여 적정온도를 유지시켰다.

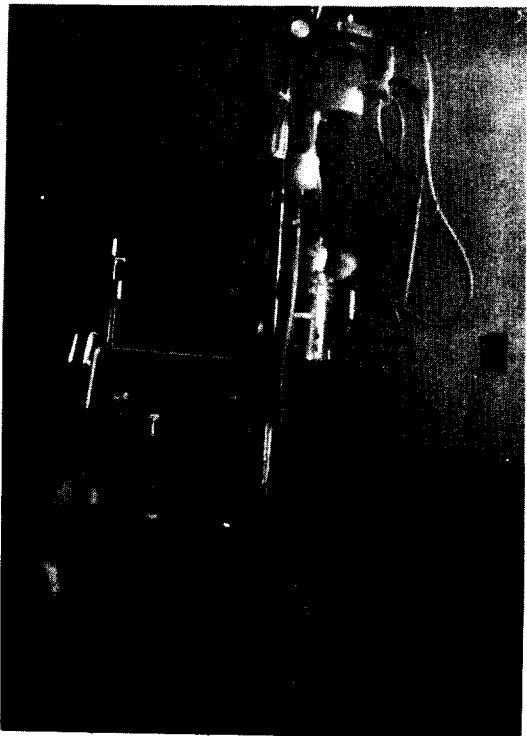


Fig. 2.

또 Aortic reservoir 내에 1/4 Tygon tube 를 설치하여 일정수위이상은 Gravity drainage 시켜 일정수압의 유지와 넘쳐흐른 관류액은 Atrial reservoir 내로 계속 유입되게 하여 roller pump 에 의한 연속적인 순환으로 온도, 산소 및 탄산가스 농도를 적정하게 유지할 수 있도록 설계하였다.

#### (5) Atrial reservoir

Atrial reservoir 는 Shiley oxygenator ( Shiley, Co. California ) model ono 을 이용하여 제작하였으며 ( Aortic reservoir 와 동일하겠 ) Working heart system 에서 20 cmH<sub>2</sub>O 압으로 좌심방내 관류될 수 있도록 심장 상방 20 cm 높이에 설치되어 있으며 Aortic reservoir 에서 넘쳐 흐른 일정온도의 관류액의 일정량 계속적으로 공급되고 Oxygenator 에서 재가온 및 산화를 실시하였으며 또 20 cmH<sub>2</sub>O 압 이상이 될 경우는 관류액이 Reservoir 로 Gravity drainage 될 수 있도록 Atrial reservoir 내에 1/4 Tygon tube 를 설치하여 항상 일정한 압으로 좌심실내 관류될 수 있도록 하였으며 <sup>4,12, 29,42,51</sup> 중간에 30 ~ 40  $\mu$  filter 를 통과하고 적정온도를 위해 주위에 Water jacket 와 line 내에 전극온도의 metal probe ( Yellow spring instrument Co. ) ( Cincinnati · Ohio ) 를 사용하여 좌심방내 적정온도의 관류액이 유입될 수 있도록 설계하였다.

#### (6) Reservoir

Reservoir 는 Shiley cordiotomy reservoir 를 이용하여 약 1500 ml 이상의 Krebs · Henseleit 중화용액을 저장하게 하였고 이 reservoir 에서 1/4 Tygon tube 를 이용하여 Roller pump ( Travenol blood pump ) 에 의해 Aortic reservoir 에 일정량이 공급되고 그곳에서 넘쳐흐른 관류액이 Atrial reservoir 에 유입되고 Atrial reservoir 에서 넘쳐흐른 관류액이 Reservoir 에 유입되게 하여 계속적인 순환으로 온도 · 산소 및 탄산가스 농도를 적정하게 유지할 수 있도록 설계하여 장시간 사용할 수 있게 하였다.

#### (7) 기타

##### ① 순환펌프

Reservoir 에서 Aortic reservoir 로 관류액이 일정하게 계속적으로 공급시키기 위해 순환의 가능한 Roller 형 pump ( Travenol blood pump ) 를 이용하였다.

##### ② 2 - Channel morntitor

심장의 기능을 측정하기 위해 heart chamber 내 소형 심전도 lead 를 부착하하 Lead II 심전도 및 심박동수를 얻을 수 있었으며 Aortic pressure chamber 내에 8

French 정도의 관을 이용하여 Pressure Transducer 에 연결시켜 설치함으로써 심장의 압력곡선을 얻을 수 있었다.

### ③ Heart chamber의 water jacket

Heart chamber 내의 온도를 37 °C로 유지시키기 위해 Heart chamber 외부에 Water jacket 을 설치하여 constant temperature bath model 127 (Boston, Messa-chussette)를 이용하여 Heart chamber 내의 온도를 일정하게 유지하였다.

### ④ Filter

관류액 내 침전물을 제거하기 위해 본 실험에서는 0.2  $\mu$  filter 를 사용하여 관류액을 회로내에 충전하였으며 Reservoir 와 Aortic reservoir 사이, Aortic reservoir 와 대동맥관사이 및 Atrial reservoir 와 좌심방관사이에 30 ~ 40  $\mu$  filter 를 설치하여 칼슘침전물 및 변성 단백질 제거를 도모하였다.

### ⑤ 산소 및 탄산가스 공급기

본 실험에서는 마취기 (Hydrink, Ohio chemical and surgical equipment Co.)를 이용하여 산소 95 대 탄산가스 5의 비율로 Oxygenator 에 공급하여 관류액 내 적정의 산소 및 탄산가스 농도를 유지할 수 있었다 (도2).

## 2. 관류액의 조성

본 실험에서 이용한 관류액은 Modified krebs's -Henseleit 중화용액을 이용하였으며 포도당 11.1 m M/L 를 첨가시켰다. 관류액의 세부조성은 표1 과 같다. 이 관류액에 95 : 5의 비율로 산소와 탄산가스를 혼합 주입함으로써 pH 7.42  $\pm$  0.04 PO<sub>2</sub> 500mmHg 이상 및 PCO<sub>2</sub> 가 32  $\pm$  2 mmHg 정도를 유지시키고 37 °C의 관류액이 심장에 주입될 수 있도록 하였다. (혈액가스분석기 IL Micro 13, IL, Co.)

Table I. The composition of modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution.

Component	mM L
NaCl	118.0
KCl	4.7
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2.5
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1.2
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1.2
Na-EDTA	0.5
NaHCO <sub>3</sub>	25.0
Glucose	11.1

## 3. 실험의 경시적 과정

마취가 해파린 주입 후 개흉하여 즉시 심장을 적출해 낸 다음 4 °C 생리식염수에 담구어 심박동이 소실되면 대동맥관을 삽입하면서 미리 산화 및 가온된 관류액을 바로 Langendorff's perfusion 을 15분간 실시하는데 이때 관류로 심장내의 혈액성분 제거 및 세포질내의 관류액의 기질농도가 평형되게 하며 좌심방관 삽입도 이때에 실시한다. 또한 이때에 심박동수, 최대 대동맥 수축기압, 관류량의 표준치를 구한다. 그후 Langendorff perfusion 을 차단 (도1 T<sub>3</sub> 차단) 시킴과 동시에 좌심방관류 (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 개통)를 시켜 Working heart preparation 으로 전환시킨다. 이 15분동안 심박동수, 최대 대동맥 수축기압, 관류량, 대동맥 박출량의 표준치를 측정하는데 본 실험에서는 Working heart 의 15분치를 ischemia 전의 대조치 (Control data)로 이용하였다. Working heart 15분후 좌심방관 및 대동맥관을 폐쇄 (T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> 차단) 시킨 후 본 실험에서 사용한 4 °C의 Cardioplegic solution 을 65 cmH<sub>2</sub>O압으로 약 2분간 injection Cap 을 통해 주입함과 동시에 4 °C의 생리식염수를 점적한 심장국소냉각법을 병용하여 이때 heart chamber 의 water jacket 을 ice jacket 으로 대치하여 심근의 온도가 10 °C  $\pm$  1 °C로 유지하게 하였다. Cardioplegic solution 은 첫 주입 30분 후 재차 주입하여 60분간 ischemic arrest 를 시킨다. 60분간 arrest 후 냉각법을 중지하고 32 °C 관류액으로 Langendorff perfusion 을 30분간 실시하여 심장의 anoxic arrest 에서 회복시킨 후 Langendorff perfusion 을 차단하고 (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, 개통) working heart 로 바꾸어 30분간 심장기능의 회복상태를 측정하므로써 ischemia 후 심근보호정도를 평가하는데 이용하였다. 그후 심근 건조중량을 측정하기 위해 회로에서 심장을 제거한다 (도3).

## 4. 심장 건조중량 측정

심장조직내의 부종과 잔류 관류액의 존재 가능성때문에 성적 결과를 gram 당 단위로 확산하기 위해 심장을 회로에서 제거한 후 건조기내에서 105 °C에서 12시간 건조시킨 후 Vacuo내에서 냉각시킨 후 건조중량을 측정하였다.

## 5. Cardioplegic solution 의 구성표

본 실험에서 사용한 Cardioplegic solution 은 2군으로서 제1군은 Young Soltion 과 GIK solution 을 3 :

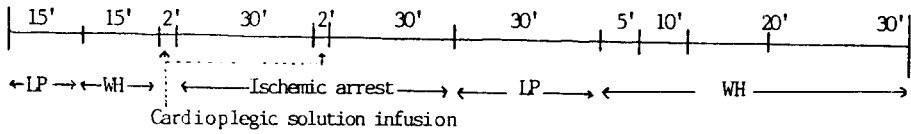


Fig. 3. Times in parentheses indicate total time from initiation of perfusion. LP: Langendorff's perfusion. WH: Working heart perfusion.

7의 비율로 사용하였으며 제 2군은 동일조건에 GIK solution에 Methylprednisolone acetate 125mg/ℓ만큼 첨가시켜 사용하였으며 구성성분은 표 2와 같다<sup>35,47,48,49</sup>. Cardioplegic solution의 주입은 대동맥 상방의 injection cap을 통해 65 cm H<sub>2</sub>O 압으로 2분간 주입하였으며 대개는 10~15 ml 정도가 주입되었다. 첫 주입 30분후에 같은 방법으로 재주입하였다(도 3).

6. 성적분석방법 - 기능적 평가

기능적검사에서서는 각 군의 심박동수, 최대 대동맥 수축기압, 관류량 및 대동맥 박출량을 ischemia 전후 nonworking heart 및 working heart perfusion 전체를 일정간격으로 측정하여 각 군간의 평균치를 표 3, 4, 5, 6에 옮겨 비교하였다. 표에 표시된 수치는 working heart perfusion 측정치로서 대조표준 측정치인 working heart perfusion 15분치와 ischemia 후 working heart

perfusion 30분간의 회복상태를 측정하여 표시하였고 팔호안은 각군의 회복율을 나타내고 있다. 심박동수 및 최대 대동맥 수축기압은 2 channel mmritnr(space Lab)을 이용하여 측정하였으며 관류량 및 대동맥 박출량은 전조중량으로 환산하여 ml/min · gram, dry weight 단위로 표시하였고 student t-test를 이용하여 대조군과 Young & methylprednisolone-mixed GIK군과의 성적을 비교 관찰하였다.

III. 관찰 성적

4°C cold cardioplegic solution 주입 및 4°C 생리식염수의 심장표면 점적에 의한 냉각법에 의해 심근의 온도를 10°C ± 1°C되게 유지하여 60분간 ischemic arrest를 지속시킨 경우 각 Cardioplegic solution의 심장보호에 미치는 영향에 대하여 본 실험에서는 기능적 견지에서 관찰하였으며 이것을 Methylprednisolone을 첨가하지 않은 Young GIK 용액을 관류시킨 대조군과 비교하여 다음과 같은 성적을 얻었다. 한편 각군의 대조치는 ischemia 전 working period 15분치로 삼았으며 student t-test를 이용하여 대조군과 methylprednisolone을 첨가한 GIK 용액군과의 성적을 비교 관찰하였다.

I. 심박동수

각 군간의 (n=6) ischemia 전의 대조치는 유의한 차가 없었으며 60분간 ischemic arrest 후 37°C retrograde langendorff's perfusion 재개시에 자연 심박동재개(spontaneous heart beat)는 제 1군인 Young · GIK 용액에서 평균 14초(8~16초), 제 1군인 Young · methylprednisolone mixed GIK 용액에서 평균 11초(6~14초)로서 대조군과 유의한 차는 없었으나 제 2군에서 다소 빨리 나타났다. 한편 각 군의 심박동수 회복률은 대조군의 첫 5분치가 97.3 ± 3.2%, 10분치 91.6 ± 6.8%, 20분치 85 ± 6.7%, 30분치 79.6 ± 9.0% 이었으며 제 2군은 첫 5분치가 97 ± 3.2%, 10분치 92.5 ± 7.1%, 20분치 90.4 ± 8.0% 및 30분치 88.6 ± 8.6%로 각 군간의 유의한 차는 없었다(표 3).

Table II. The composition of cardioplegic solution

	gm/L	mMol/L	
<b>I-Group</b>			
<b>a. Young's solution</b>			
K <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> · H <sub>2</sub> O	8.00	41.3	PH 6.68
MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	26.4	98.4	Osmorality
NaCl	0.00	154.3	470mOsm/L
<b>b. GIK solution</b>			
Glucose	50.00	277.7	PH 7.76
KCl	1.60	21.3	Osmorality
NaHCO <sub>3</sub>	0.70	8.3	Osmorality
NiCl	0.03	0.7	334mOsm/L
Regular insuline	20 Unit		
<b>II-Group</b>			
<b>a. GIK solution</b>			
Glucose	50.0	277.5	
KCl	1.6	21.3	pH 7.56
NaHCO <sub>3</sub>	0.7	8.3	Osmorality
Regular insuline	20 Unit		334mOsm/L
NaCl	0.03	0.7	
Methylprednisolone	125mg/L		

## 2. 최대 대동맥 수축기압

대동맥의 최대 수축기압은 mmHg로 표시하였으며 각 군간의 대조치는 유의한 차가 없었으며 대조군 (n=6) 은 ischemia 전  $89 \pm 3.9$  mmHg에서 ischemia arrest 60분후 working heart perfusion을 실시했을 때 제 1군의 첫 5분치는  $80 \pm 3.1$  mmHg (90 ± 3.5%) 10분치는  $79.2 \pm 3.6$  mmHg (89 ± 4.0%) 20분치  $78.2 \pm 3.6$  mmHg (87.9 ± 4.0%) 및 30분치  $77.2 \pm 2.9$  mmHg (86.7 ± 3.3%)였고 제 2군은 첫 5분치  $86.7 \pm$

$6.7$  mmHg (96 ± 7.4%) 10분치  $85.2 \pm 6.3$  mmHg (94.4 ± 7.0%) 20분치  $83 \pm 5.2$  mmHg (92 ± 5.8%) 및 30분치  $82 \pm 4.1$  mmHg (90.8 ± 4.5%)로서 working heart perfusion 재개후 제 2군의 30분치에서 유의한 회복률을 보이고 있다.(P < 0.05) (표 4).

## 3. 관관류량

관관류량은 분당 관류량을 건조중량 gram당으로 환산하여 ml/min · gram dry weight로 표시하였으며 각 군간의 대조치는 유의한 차가 없었으며 대조군은 ische-

Table III. Recovery of heart rate after 60 minutes of ischemia at 10±1°C.

Infusate	Control (ml/min. gm. dry wt)		Postischemic recovery time		
	15'	5'	10'	20'	30'
Control Group	333±21.6 (97.3±3.2)	324±10.7 (91.6±6.8)	305±22.6 (85±22.3)	283±22.3 (79.6±9.0)	265±30
Methyl-prednisolone mixed GIKGroup	333±28	323±27.5 (97±8.2)	308±23.6 (92.5±7.1)	301±26.7 (90.4±8.0)	295±28.8 (88.6±8.6)

Heart were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 15 minutes value of preischemic working heart perfusion. The postischemic recovery value of were obtained 5, 10, 20, and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff's reperfusion. Value within parenthesis is mean a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and SEM is indicated.

Table IV. Recovery of aortic pressure after 60 minutes of ischemia at 10±1°C

Infusate	Control (ml/min gm. dry wt)		Postischemic recovery time		
	15'	5'	10'	20'	30'
Control Group	89±3.9	80±3.1 (90±3.7)	79.2±3.6 (89±4.0)	78.2±3.6 (87.9±4.0)	77.2±2.9 (86.7±3.3)
Methyl-prednisolone mixed GIK Group	90.3±7.8	86.7±6.7 (96±7.4)	85.2±6.3 (94.4±7.0)	83±5.2 (92±5.8)	82±4.1 (90.8±4.5)†

\*p<0.05

Heart were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 15 minutes value of preischemic working heart perfusion. The postischemic recovery value of were obtained 5, 10, 20, and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff's reperfusion. Value within parenthesis is mean a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and SEM is indicated.

152.5 ± 15.4 ml에서 ischemic arrest 60분후 working heart perfusion 실시했을때 첫 5분치 131.6 ± 181 ml ( 86.3 ± 11.9 %) 10분치 114 ± 15.6 ml (74.8 ± 10.2 %) 20분치 105 ± 15.9 ml ( 69.4 ± 10.4%) 및 30분치 97.3 ± 13.2 ( 63.8 ± 8.7 %)였으며 제 2군에서는 첫 5분치 151.3 ± 21.4 ml ( 92 ± 13 %) 10분치 139 ± 26.6 ml (84.5 ± 16.2 %) 20분치 139 ± 27.9 ml ( 84.5 ± 17 %) 및 30분치 144 ± 23.1 ml ( 87.5 ± 14 %)로서 제 2군의 30분치에서 유의한 회복률을 보

이고 있다 ( P < 0.05 ) ( 표 5 ).

#### 4. 대동맥 박출량

대동맥 박출량 역시 건조중량 gram당으로 환산하여 ml /min dry weight 로 표시하였으며 각 군간의 대조치는 유의한 차가 없었으며 대조군은 ischemia 전 162.3 ± 20.5 ml에서 ischemic arrest 후 첫 5분치 145.5 ± 19.2 ml ( 89.6 ± 13.2 %) 10분치 120.6 ± 14.3 ml ( 74.3 ± 8.8 %) 20분치 103.3 ± 11.2 ml ( 63.6 ±

Table V. Recovery of coronary flow rate after 60 minutes of ischemia at 10±1°C.

Infusate	Control (ml/min gm. dry wt	Postischemic recovery time				
		15'	5'	10'	20'	30'
Control Group	152.7±15.4	131.6±18.6 (86.3±11.9)	114±15.6 (74.8±10.2)	105.8±15.9 (69.4±10.4)	97.3±13.2 (63.8±8.7)	
Methyl-prednisolone mixed GIK Group	164.5±22.5	151.3±21.4 (92 ±13)	139±26.6 (84.7±16.2)	139±27.9 (24.5±17)	144±23.1 (87.5±14)	

\*p<0.05

Heart were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 15 minutes value of preischemic working heart perfusion. The postischemic recovery value of were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff's reperfusion. Value within parenthesis is mean a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and SEM is indicated.

Table VI. Recovery of aortic flow rate after 60 minutes of ischemia at 10±1°C.

Infusate	Control (ml/min gm. dry wt	Postischemic recovery time				
		15'	5'	10'	20'	30'
Control Group	162.3±20.5	145±19.2 (89.6±13.2)	120.6±14.3 (74.6±8.8)	103.3±11.2 (63.6±6.9)	93.5±10.3 (57.5±6.3)	
Methyl-prednisolone mixed GIK Group	166.7±25.7	150.8±25.2 (90.5±15.1)	142.2±22.4 (85.7±13.4)	131.3±19.9 (78.8±11.9)	124.2±19.6 (74.9±11.8)	

\*p<0.05

Heart were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 15 minutes value of preischemic working heart perfusion. The postischemic recovery value of were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination is mean a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and SME is indicated.



6.9%) 및 30분치  $93.5 \pm 10.3$  ml ( $57.5 \pm 6.3$ %) 이었고 제 2군에서는 첫 5분치  $150.8 \pm 25.2$  ml ( $90.5 \pm 15.1$ %) 10분치  $142.8 \pm 22.4$  ml ( $85.7 \pm 13.4$ %) 20분치  $131.3 \pm 19.9$  ml ( $78.8 \pm 11.9$ %) 및 30분치  $124.8 \pm 19.6$  ml ( $74.9 \pm 11.8$ %)로서 제 2군의 30분치에서 유의한 회복률을 나타내고 있다. ( $P < 0.05$ ) (표 6).

#### IV. 고 찰

심장의과영역의 발달로 개심술이 보편화되어 좋은 성적을 얻고 있으며<sup>1,7,37,43,48</sup> 이는 개심술시 유발되는 심근손상을 방지하기 위하여 많은 방법들이 연구되어 왔기 때문이다. 심근보호 효과에 대한 실험적 평가방법으로 다양한 실험동물을 이용한 실험회로가 보고되고 있다. 이들 실험방법들의 심근보호효과를 평가하기 위해서는 심기능의 변화인 Cardiac index, 심박동수, 좌심실 이완 말기압 (LVEDP), 심실압의 first time derivative (dp/dt), 심전도변화, 심근대사에 의한 유산, 심근산소소비량, 심근지질 및 당대사 측정과 최근의 혈청효소학적 평가인 CPK 및 CPK-MB, isoenzyme, Lactic dihydrogenase 및 GOT 등의 측정이 이용되며 전자현미경적으로 형태학적 조직변화에 관한 검사와 동위원소를 이용한 심근 혈류분포 관찰등을 들수있다<sup>2,8,24,26,27,38</sup>.

최근 영국의 성 토마스 병원의 심근대사 연구소(The Ragne institute)의 보고문헌<sup>12,13,14,46</sup>에 의하면 일정 조건하에서 여러가지 cardioplegic solution을 사용하여 그 성적을 비교 검토하였는데 단시간내 같은 조건하에 많은 실험을 할 수 있는 시간적 및 경제적 이점을 가진 흰쥐의 적출심을 사용한 isolated working heart model을 이용 각 용액의 특성 및 저온법과 병용시 심근보호에 미치는 영향을 rapid screening 방법으로 관찰 보고하였다. 본 실험에서도 Neeley<sup>30</sup>, Hearse<sup>14,15</sup>, Tyerse<sup>42</sup>, 이<sup>50,51</sup> 등이 이용한 isolated working heart model을 모방하여 흰쥐의 적출심회로를 변형 고안하였다. 그 원리는 Langendorff의 retrograde non-working heart perfusion 및 Neeley<sup>30</sup>의 working heart perfusion을 동시에 이용한 것으로 Shiley 회사의 Blooq oxygenator model 070을 이용하여 제작하였다<sup>50,51</sup>. 본 modified working heart model을 이용한 경우 각종 cardioplegic solution의 심근의 다양한 온도 변화를 얻을 수 있을 뿐 아니라 ischemic arrest의 유발의 용이성 및 심근보호 평가방법인 모든 측정법을 얻을 수 있는 잇점이 있다. 또 본 회로의 경제적이며 그 결과의 재현성이 용이하여

단시간내 대량 실험이 가능하기도 하다<sup>18</sup>). Lngendorff 순환시는 대동맥내에 역류순환에 의한 관류만 가능하므로 좌심방내에서 심박출이 없으므로 비작업성 심장순환으로서의 기능만 유지될뿐이다. 그러나 좌심방내에서도 Thebesian vein이나 대동맥판막의 유출을 통해 들어온 관류액이 1분에 약 1~6 ml 정도 박출된다고 하였다<sup>30</sup>). Hangendorff의 역류순환은 대부분에서 100 cm H<sub>2</sub>O압으로 이용하였으며<sup>14,15,16,17,18,22,45,46</sup> 본 회로에서도 같은 압을 유지하였다. 좌심방 관류에 의한 관류액이 좌심실을 지나 대동맥내로 심박동시 박출되므로서 대동맥 심박출량을 얻을 수 있기에 작업성 심장순환이라 한다. 본 실험에서 이용된 Aortic reservoir 및 Atrial reservoir는 Neeley<sup>30</sup>, Tyers<sup>42</sup> 및 Hearse 등<sup>14,15</sup>이 관류액을 가온하기 위해 주위에 water jacket을 부착한 것과는 달리 oxygenator를 사용하여 Blanketrol heat exchanger를 사용하여 Blanketrol내 순환온도를  $42 \pm 1$  °C 정도로 하여 회로내 관류액 온도를 37 °C정도되게 하였으며 aortic cannula 및 atrialcannula의 순환회로 중간에 Automatic blanketrol heat exchanger를 사용하여 관류액을 37 °C 유지할 수 있었다. Modified kreb's Henseleit 중화용액내에는 Glucose Acetate 및 acetoacetate 등을 첨가시키므로서 심장기능 유지에 보조적 energy원으로 작용케하여 Neeley<sup>30</sup>는 5 mM의 Glucose, Hearse<sup>14,15</sup> 및 Tyern<sup>42</sup>는 11.1 mM을 관류액내 첨가시켰다. 본 실험은 관류액의 조성 중 칼슘 사용에 의한 침전에 대한 주의를 요하며 대부분 0.2 μ filter를 사용하여 침전물을 제거후 충전시킨 반면 회로의 중간에 30~40 μ filter를 부착하여 사용하였으며 Tyers<sup>42</sup>는 25~40 μ 정도의 filter를 사용하였다. 관류액의 산화를 95:5의 비율로 산소 및 탄산가스를 혼합하여 사용하므로서 적정 PH ( $7.42 \pm 0.01$ )와 산소분압 (500 mmHg 이상)을 얻을 수 있다고 하였으며<sup>13,32,41,42</sup> 본 실험에서는 100% 산소와 탄산가스를 95:5 비율로 마취기 (Hydrink type, OHio chemical and surgical equipment Co)를 사용하여 분당 산소 2 l 및 탄산가스 100 ml를 혼합 주입하므로서 PH  $7.42 \pm 0.04$ , PO<sub>2</sub> 500 mmHg 이상, P CO<sub>2</sub>는  $32 \pm 2$  mmHg의 범위내에서 조절할 수 있었다<sup>50,51</sup>. Cardioplegic solution 구성 성분을 보면 유럽계통의 병원에서는 Mg<sup>++</sup>, procaine 및 Manitol을 주로한 Bretschneider 용액이나 Kirsh용액을 사용하고 있으나 미주 쪽에서는 K<sup>+</sup>를 주로<sup>1,3,7,10,11,23,24</sup> 삼투압 적정유지를 위해 albumin을 첨가하고 있으며<sup>6,10</sup> 일본계통의 병

원은 GIK 용액을 주로 사용하고 있다<sup>20, 48)</sup>.

본 실험에서는 현재 본 병원에서 사용하는 Young, GIK 용액<sup>20, 35, 47, 48, 49, 51)</sup>에 Methylprednisolone 을 첨가하지 않은 용액과 첨가한 용액을 비교 검토하였던바 Methylprednisolone 을 첨가한 GIK 용액에서 좋은 심근 보호효과를 나타냈다. 이에 사용된 Cardioplegic solution 의 구성요소를 보면 Young 용액내에  $K^+$  이 73.9 mEq/L,  $Mg^{++}$  가 199.7 mEq/L, GIK 용액에  $K^+$  이 20 mEq/L 가 함유되어 Young 용액은  $K^+$  와  $Mg^{++}$  가 양자 함유되고 있어 비교적 급속한 심정지 효과와 관혈관 저항 및 조직내압을 낮추는 작용이 있으며 membrane stabilizer 및 대사억제제의 효과가 있다고 하였다<sup>35, 48)</sup>. 또  $K^+$  의 농도가 75 mEq/L 이상이 되면 심한 심근손상을 초래한다고 하였으나 본 실험에서는 소량의 Young 용액을 주입하여 심정지를 일으킨 후 다량의 GIK 용액을 주입하므로써 고농도의  $K^+$  이 GIK 용액에 씻겨나가 심근손상을 줄일 수 있다고 생각된다<sup>50, 51)</sup>. Glucose 가 심근보호효과에 관여하는 기전을 보면 혐기성 대사상태에서 유일한 energy 원으로 작용하며 ATPase system 과  $Na^+$ ,  $K^+$  의 membrane transfer system 에서 이동하는  $K^+$  의 유출을 막아  $Na^+$  와  $K^+$  의 적정분포를 유지시킨다. 또한 insuline 과  $K^+$  가 첨가될 경우 세포막에 작용하여 세포내로 Glucose 와  $K^+$  이행을 촉진시켜 세포를 보호하는 강력한 효과가 있다고 하였다<sup>19, 25, 28, 29, 34, 48)</sup>. Hearse<sup>45)</sup> 에 의하면 Glucose 첨가가 manitol 첨가시보다 회복률이 2배정도 높으며 그 이유는 manitol 은 비대사성당으로 단지 삼투압 유지를 위해 필요하나 Glucose 는 삼투압 유지 및 대사인자로서 복합적 효과를 가지기 때문이라 하겠다. 한편 insuline 도 복합적 효과가 있으며 당분해 기질이 없는 상태에서도 세포보호에 유효한 것으로 나타나 있다<sup>6)</sup>. corticosteroid 제제인 Methylprednisolone Hydrocortisone 및 betamethasone 등을 cardioplegic solution 에 첨가하므로써 membrane stabilizer 효과와 세포기질의 부종을 방지하는 효과를 얻을 수 있다 하였다<sup>5, 39, 41)</sup>. corticosteroid 는 lysosomal membrane 을 안정시키어 intralysosomal enzyme 의 extravasation 을 막으므로 tissue ischemia 로 인한 조직부종을 감소시키고 cyclic AMP 는 심장 positive inotropic 에 관여하고 있다 하였다<sup>33, 39, 41)</sup>. 다량의 corticosteroid 는 gram 음성균에 의한 패혈증 쇼크상태에 사용시 저박출량의 정상화 및 말초혈관 저항의 증가를 보인다. 생체의 실험적으로 Corticosteroid 의 positive inotropic 의 작용이 증명되었고 근래에 생체내

실험상으로 비슷한 inotropic 작용의 영향이 있다고 암시하였다<sup>33, 39, 41)</sup>. 그러나 corticosteroid 의 Cardiac muscle 에 대한 작용은 아직도 분명하지 않지만 myocardial contraction force 의 증가 positive inotropic 작용, myocardial contractility 의 항진 및 ischemic myocardium 의 세포막의 안정에 의한다고 설명이 되고있다. 또한 ischemic area 의 부종의 감소로 소형혈관을 통해 ischemic area 에 보다 많은 혈액공급을 증가시킨다. 이것이 corticosteroid 가 실험적인 관동맥 폐쇄증 후에 오는 경색부를 제한시키고 ischemia zone 의 정도를 감소시키는 기전이 될 수 있다<sup>39)</sup>.

## V. 결 론

본 실험에서는 Isolated working heart model 를 이용하여 흰쥐의 적출심을 체외순환시키어 ischemic arrest 를 유발시켰으며 ischemic arrest 에 의해 발생하는 심근손상을 예방하기 위해 사용되는 Young, GIK 용액과 국소냉각법 (4°C) 를 병용 실험하여 Methylprednisolone 의 심근보호효과에 미치는 영향에 대하여 Methylprednisolone 이 첨가되지 않은 용액과 첨가한 GIK 용액을 비교하여 그 성적을 기능적 측면에서 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 자발적 심박동 출현은 ischemic 60분후 Langendorff's perfusion 재개시 대조군 (Young 및 GIK) 의 평균 14초 (8~16초) 제 2군 (Young 및 Methylprednisolone mixed GIK) 는 평균 11초 (6~14초) 로서 양군간의 유의한 차는 없으나 양군에서 모두 좋은 회복률을 보이고 있다.

2. 심박동수 회복률은 ischemic arrest 60분후 working heart perfusion 실시후 대조군에서 첫 5분치 97.3 ± 3.2% 10분치 91.6 ± 6.8%, 20분치 85 ± 6.7% 및 30분치 79.6 ± 9.0%의 회복률을 보인 반면 제 2군에서 첫 5분치 97 ± 8.2% 10분치 92.5 ± 7.1% 20분치 90.4 ± 8.0% 및 30분치 88.6 ± 8.6% 로서 좋은 회복률을 보이고 있으나 각 군간의 유의한 차는 없었다.

3. 관관류량, 최대 대동맥 수축기압 및 대동맥 박출량은 ischemic arrest 60분후 working heart perfusion 재개 30분후 대조군에서 관관류량 63.8 ± 8.7% 최대 대동맥 수축기압 86.7 ± 3.3% 및 대동맥 박출량 57.5 ± 6.3% 였고 제 2군에서는 관관류량 87.5 ± 14% 최대 대동맥 수축기압 90.8 ± 4.5% 및 대동맥 박출량 74.9 ± 11.8% 로서 제 2군에서 유의한 회복률을 보였

으며 (  $P < 0.05$  ) 5 분 10 분 및 20 분에서는 대조군과 비교시 유의한 차는 없었다.

## REFERENCES

- Adams, P.X., Cunningham, J.W., Trahan, N.K., Brazier, J.R., Reed, G.E., and Spencer, F.C. : "Clinical Experience Using Potassium-Induced Cardioplegia with Hypothermia in Aortic Valve Replacement," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75:564-568, 1978.
- Barner, H.B., Laks, H., Codd, J.E., Standeven, J.W., Jellinek, M., Kiser, G.C., Menz, L.J., Tyras, D.H., Pennington, D.G., Hahn, J.W., and Willman, V.L. : "Cold Blood as the Vehicle for Potassium Cardioplegia," *Ann. Thorac. Surg.* 28:509-521, 1979.
- Bleese, N., Doring, V., Kalmar, P., Pokar, H., Polonius, M.J., Steiner, D., and Rodewald, G. : "Intraoperative Myocardial Protection by Cardioplegia in Hypothermia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:405-412, 1978.
- Braimbridge, M.V., Chayen, J., Bitensky, L., Hearse, D.J., Jynge, P., and Cankovic-Darracott, S. : "Cold Cardioplegia or Continuous Coronary Perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74:900-906, 1977.
- Busuttil, R.W., George, W.J., and Hewitt, R.L. : "Protective Effect of Methylprednisolone on the Heart during Ischemic Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70:955-965, 1975.
- Conti, V.R., Bertranou, E.G., Brackstone, E.H., Kirklin, J.W., and Digerness, S.B. : "Cold Cardioplegia versus Hypothermia for Myocardial Protection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76:577-589, 1978.
- Craver, J.M., Sams, A.B., and Hatcher, C.R. : "Potassium-Induced Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:24-27, 1978.
- Cunningham, J.N., Adams, P.X., Knopp, E.A., Baumann, F.G., Snively, S.L., Gross, R.I., Nathan, I.M., and Spencer, F.C. : "Preservation of A.T.P., Ultrastructure, and Ventricular Function after Aortic Cross-Clamping and Reperfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78:708-720, 1979.
- Darracott, S.C., Braimbridge, M.V., Williams, B.T., Bitensky, L., and Chayen, J. : "Myocardial Preservation during Aortic Valve Surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73(5):699-706, 1977.
- Engelman, R.M., Rousou, J.H., Vertrees, R.A., Rohrer, C., and Auvil, J. : "Safety of Prolonged Ischemic Arrest using Hypothermic Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:705-712, 1980.
- Charagooloo, F., Fulkley, B.H., Hutchins, G.H., Bixler T.J., Schaff, H.V., Fiherty, J.T., and Gardner, T.J. : "Potassium-Induced Cardioplegia during Normothermic Cardiac Arrest." *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77:602-607, 1979.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Chain, E.D. : "Recovery from Cardiac bypass and Elective Cardiac Arrest," *Cir. Res.* 35:448-457, 1974.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V. : "Hypothermic Arrest and Potassium Arrest," *Cir. Res.* 36:481-488, 1975.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A. and Braimbridge, M.V. : "Myocardial Protection during Bypass and Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 72:880-884, 1976.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V. : "Cellular protection during Myocardial Ischemia," *Circulation* 54 (2): 193-201, 1976.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V. : "Myocardial Protection during Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:16-21, 1978.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V. : "Myocardial Protection During Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:877-885, 1978.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V. : "The Additive Protective Effects of Hypothermia and Chemical Cardioplegia during Ischemic Cardiac Arrest in the Rat," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:39-43, 1980.
- Hewitt, R.L., Lolley, D.M., Adrouny, G.A. and Theodore Drapanas. : "protective Effect of Glycogen and Glucose on the Anoxic Arrested Heart," *Surg.*, 75:1-10, 1974.
- Hiroshi Shida : "Effect of Potassium-Based Cardioplegia solution and Pharmacologic Agents on Normothermic Ischemic Myocardium," *J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.* 28:69-76, 1980.
- Lonescu, M.I., and Wooler, G.H. ; "Current Tech-

- niques In Extracorporeal Circulation, London: Butterworths Co., 1976, p.321-341.*
22. Jynge, P., Hearse, D.J., and Braimbridge, M.V. : "Myocardial protection during Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:848-855, 1977.
  23. Kalmar, P., Bleese, N., Doring, V., Gercken, G., Kirsn, U., Lierse, W., Pokar, H., Polonius, M.J. and Rodewald, G. : "Induced Ischemic Cardiac Arrest," *J. Cardiovas. Surg.*, 16:470-475, 1975.
  24. Kay, H.R., Levine, F.H., Fallon, J.T., Grotte, G.J., Butchart, E.G., Rao, S., Mcenany, M.T., Austen, W.G., and Buckley, M.J. : "Effect of Cross-Clamp Time, Temperature, and Cardioplegic Agents on Myocardial Function after Induced Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:590-603, 1978.
  25. Klaus, Fey, D.F., Mulder, D., Maloney, J.V., and Buckberg, G.D. : "Prolonged Safe Aortic Clamping by Combining Membranes Stabilization, Multidose Cardioplegia and Appropriate Rh Re-Perfusion," *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74:682-694, 1977.
  26. Krause, B.L., Wakefield, J. St. J., Mcillan A.B., and Borwn, A.H. : "Protection of the Ischaemic Myocardium by Glucose-Insulin-Potassium Infusion Assessed by Ventricular Function and Electron Microscopy," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 29:421-432, 1978.
  27. Laks, H., Barner, H.B., Standeven, J.W., Hahn, J.W., Jellinek, M., and Menz, L.J. : "Myocardial Protection by Intermittent Perfusion with Cardioplegic Solution versus Intermittent Coronary Perfusion with Cold Blood," *J. Thorac. Surg.* 76:158-172, 1978.
  28. Lolley, D.M., Hewitt, R.L., and Drapanas, T. : "Retroperfusion of the Heart with a Solution of Glucose, Insulin, and Potassium during Anoxic Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:364-370, 1974.
  29. Morgan, H.E., Henderson, J.H. Regen, D.M., and Park, C.R. : "Regulation of Glucose Uptake in Muscle," *J. Biol. Chem.* 236:253-261, 1976.
  30. Neely, J.R., Liebermeister, H., Battersby, E.J., and Morgan, H.E. : "Effect of Pressure Development on Oxygen Consumption by Isolated Rat Heart," *Am. J. Physiol.* 212:804-814, 1967.
  31. Neeley, J.R., Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., and Morgan, H.E. : "Effect of Ischemia on Function and metabolism of the Isolated Working Rat Heart," *Am. J. Physiol.* 225:651-658, 1973.
  32. Proctor, E., and Parker, R. : *Preservation of isolated heart for 72 hours*, *Brit. Med. J.* 4:269-298, 1968.
  - Roe, B.B., Hutchinson, J.C., Fishman, N.H., Uillyot, D.J., and Smith, D.L. : "Myocardial Protection with Cold, Ischemic, Potassium-Induced Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:366-374, 1977.
  33. Ronald, W. Busuttil, M.D., Ph. D., William J. George, Ph. D., and Robert L. Hewitt, M.D. : *Protective effect of methylprednisolone on the heart during ischemic arrest*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70:955-965, 1975.
  34. Salerno, T.A., Wasan, S.M., and Charrette, J.P. : "Glucose Substrate in Myocardial Protection," *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 79:59-62, 1980.
  35. Sealy, W.C., Young W.G., Brown, I.W., Harris, J.S., and merritt, D.H. : "Potassium, Magnesium, and Neostigmine for Controlld Cardioplegia." *J. Thorac. Surg.* 37:655-659, 1959.
  36. Sink, J.D., Currie, W.D., Pellom, G.L., Hill, R.C., Randolph Chitwood, W. and Wechsiler, A.S. : *Correlation of Mitochondrial Functional and Ischemic Contraction of Mitochondrial Functionsl Ischemic Contracture*," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79:570-578.
  37. Sondergaard, T., Berg, E., Staffeidt, I., and Szczepanski, K. : "Cardioplegic Cardiac Arrest in Aortic Surgery," *J. Cardiovasc. Surg.* 16:288-290, 1975.
  38. Standeven, J.W., Jellinek, M., Menz, L.J., Hahn, J.W., and Barner, H.B. : "Cold Blood Potassium Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78:893-907. 1979.
  39. Sunamori, M. : "Protective Effect of Betamethasone on Subendocardial Ischemia after the Cardiopulmonary Bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 19:291-309, 1978.
  40. Takahashi, J. : *Experimental Study on Myocardial Protection on by Perfusion on Coolling*," *J. Jap. Assoc., Thorac. Surg.* 25:65-75, 1977.
  41. Toyima, M., and Reis, R.L. : *Effects of Myocardial Ischemia on Ventricular Compliance.*" *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70:458-465, 1975.
  42. Tyers, G.F.O., and Morgan, H.E. : "Isolated Heart Perfusion Techniques of Rapid Screening of Myo-

- cardiol Preservation Methods," *Ann. Thorac. Surg.* 20:56-65, 1975.
43. Tyrys, G.F.O., Manley, N.J., Willams, E.H., Shaffer, C.W., Williams, D.R., and Kurusz, M. : "Preliminary Clinical Experience with Isotonic Hypothermic Potassium-Induced Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74:674-681, 1977.
  44. Tyrys, G.F.O., Willims, E.H., Hughes, H.C., and Todd, G.J. : "Effect of Perfusate Temperature on Myocardial Protection from Ischemia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73 (5):766-771, 1977.
  45. Tyngge, P., Hearse, O.J., Leirls, J.D., Feurray, D., and Braimbridge, M.V. : "Protectioh of thy Ischymic Myocardlum," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:2-13, 1978.
  46. Tyngge, P., Hearse, D.J., and Braimbridge, M.V. : "Protection of the Ischemic Myocardium," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:608-705, 1978.
  47. Young, W.G., Sealy, W.C., Brown, I.W., Hewitt, W.C., Callaway, H.A., Merritt, D.H., and Harris, J.S. : "A Method for Contrallded Cardiac Arrest as an Adjunct to Open Heart Surgery," *J. Thorac. Surg.* 31:604-611, 1956.
  48. Wada, J., Natsuaki, M., Nagara, H., Oteki, H., Kurosawa, H., Kitamura, N., and Hashimoto, A. : "Clinical Evaluation for the Effect of Cold Cardioplegic Solution on Myocardial Protection," *J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.* 28:53-61, 1980.
  49. 이성행, 김규태, 이광숙, 채종욱, 이종태, 김춘동 : "開心術에 있어서 GIK의 심근보호효과에 대하여," 「대한흉부외과학회지」 제 12권 제 4호 : 442~449 1979.
  50. 李鍾國, 崔亨鎬 : "흰쥐의心臟을 利用한 Modified Isolated Working Heart Perfusion Technique," 「대한흉부외과학회지」 제 13권 제 4호 : 1980. (in Press).
  51. 이종국 : Cardioplegic Solution의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구, 「대한흉부외과학회지」 제 13권 제 4호 : 321-337. 1980