

## 체외순환중 용량반응곡선을 이용한 헤파린과 프로타민 투여량의 결정

원 용 순\* · 노 준 량\*

-Abstract-

### Individualization of Heparin and Protamine Dosage using a Dose-response Curve during Extracorporeal Circulation

Yong-Soon Won, M.D.\*, Joon-Ryang Rho, M.D.\*

The adequacy of anticoagulation with heparin during cardiopulmonary bypass, and precise neutralization with protamine at the conclusion of cardiopulmonary bypass, were important. In sixty children undergoing cardiopulmonary bypass, ACT and heparin dose-respones curve were studied. Total dose of heparin before bypass were  $2.80 \pm 0.74$  mg /kg and the amount of protamine administered after bypass were  $3.0 \pm 1.23$  mg /kg. So protamine : heparin ratio was 1.07 : 1.

After administration of protamine which dose is calculated with heparin dose-response curve, ACTs were returned to normal range(mean  $114.8 \pm 13$  second). The heparin sensitivity and its half-life do not have relationship with age, weight, height, surface area and urin amount during operation. And there are too much individual variations in heparin sensitivity and its half-life. So conventional heparin protocols can overestimate or underestimate th amount of heparin and protamine. Heparin dose-response curve makes it possible to maintain anticoagulation in a safe range during bypass with adequate amount of heparin individually. At the conclusion of bypass, this curve can be used to predict the precise amount of protamine amount of protamine needed for neutralization of the heparin. But heparin dose-response curve to be used clinically, further studies will be needed about relationship between ACT and heparin level in the high range, influence of hemodilution and hypothermia to ACT and discrepancy between true adequate amount of protamine and calculated amount by heparin dose-response curve.

### I. 서 론

#### 헤파린의 항응고제로서의 사용과 이를 중화시키는

\*서울대학교 의과대학 홍부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
College of Medicine, Seoul National University

\*\*본 논문은 1989년도 서울대학교병원 임상연구비 보조  
로 이루어진 것임  
1990년 12월 29일 접수

프로타민의 개발은 개심술의 발전에 크게 기여하였다.  
이후 오랜 임상경험에서 헤파린과 프로타민 투여에 따  
르는 여러 문제점의 발견은 이를 최소한으로 줄이려는  
노력을 필요로 하게 되었다.

헤파린의 혈중농도를 측정하는 방법이 여러가지 있  
으나 좋은 방법의 조건으로는 쉽게 할 수 있고 빠르게  
되며 농도에 대한 비례성이 좋아야 하고 재현성이 있  
어야 한다는 것 등인데 activated clatting time(이후

ACT라 한다)이 가장 적합한 것으로 인정되었고 현재 널리 쓰이고 있다<sup>1,2,3)</sup>. 혼화된 혈중농도를 어느 정도로 유지하는 것이 좋은가 하는 문제는 혼화된 쓰이는 용도에 따라 다르다. 개심술을 위한 체외순환의 경우 Bull등은 ACT가 300초 이상으로 유지돼야 임상적으로 안전하다고 하였고, Young등은 ACT가 400초 이하에서는 fibrin monomer등이 출현하는 등 혈전형성의 가능성이 있으므로 400초를 하한가로 해야한다고 주장하였다<sup>4,26)</sup>. ACT의 상한가에는 정확한 기준은 없으나 대체로 800초 이내로 하는 것이 좋다는 의견이 많다. 혼화된 쓰는 경우 뇌경막하혈종등 출혈이 나타날 수 있고 수술후 중화에 필요한 프로타민의 양을 결정하기가 어렵고 중화후에도 출혈등의 부작용이 나타날 가능성이 더 높기 때문이다<sup>5)</sup>.

체외순환이 끝난 뒤 프로타민으로 혈중 혼화된 혼화시키는데 프로타민 자체가 항응고작용이 있고, 과민증(anaphylaxis) 및 혈소판감소증을 유발시킬 수가 있으므로 혼화된 중화에 필요한 적정량만을 투여해야 한다<sup>6,7,8)</sup>.

프로타민과 혼화된 중화비는 생체반응과 실험반응의 결과가 서로 다르고 혼화된 종류에 따라 약간의 차이가 있다<sup>9)</sup>. 생체내에서 우폐 혼화된 (beef lung heparin)을 사용했을 경우 프로타민과 혼화된 중화비율은 약 1.25 : 1이나 프로타민이 항응고 효과를 나타내기 위해서는 다량이 필요하고 혼화된 혼화시켰을 경우의 항응고 효과가 훨씬 위험하므로 임상에서는 대체로 프로타민과 혼화된 중화비율을 1.3 : 1내지 1.5 : 1로 사용하고 있다<sup>10,11,12)</sup>.

보고에 의하면 체외순환후 프로타민을 투여한 뒤 전신혈압강하, 폐동맥 혈압상승, 폐혈관저항증가, 혈소판감소, 과립구감소, C<sub>3a</sub> 및 C<sub>5a</sub>의 증가등이 나타난다고 한다<sup>13~16)</sup>. 이를 반응은 프로타민 자체에 의한 것이 아니고 혼화된 프로타민 결합체에 의한것으로 보이며 대부분은 일시적인 반응으로서 큰 문제없이 회복되거나 약간의 수혈, 혈압상승제 투여로 좋아지게 된다<sup>17,18,25)</sup>. 그러나 심장기능이 심하게 저하되어 있는 환자에서는 주의해야 하며 미리 위의 반응을 예상하고 조치하는 것이 좋다.

수술중 혼화된 혈농도를 적정범위로 유지하기 위하여 여러가지 프로토콜(protocol)이 사용되어 왔으며 이들은 체중, 체표면적, 수술시간등을 기초로 계산하는 방법들이다. 그러나 혼화된 혈액응고시간이 연

장되는 정도(혼화 민감도 : heparin sensitivity)나 혼화된 혈중반감기(heparin half-life)가 사람에 따라 큰 차이가 있으며 체중, 나이, 체표면적등과는 연관성이 없기 때문에 위에 언급한 여러 프로토콜들은 혼화된 혈액을 과다하게 또는 부족하게 투여할 가능성이 있다<sup>4,29,30,31)</sup>.

이에 Bull등은 혼화된 혈중농도와 ACT가 비례적 관계임을 이용하여 혼화된 혈액반응곡선/heparin dose-response curve)을 작성하면 위와 같은 문제점을 해결할 수 있다고 주장하였다<sup>19)</sup>. 이것은 환자의 ACT를 측정하여 혼화된 혈액을 필요한 양만 투여하고 수술중 일정기간마다 ACT를 측정하여 필요량의 혼화된 혈액을 추가투여하는 방식으로서 환자에게 투여하는 혼화된 혈액의 총량이 이전의 방법들보다 적어지게 되며 중화에 필요한 프로타민의 양도 정확하게 계산할 수 있어서 적정량만을 투여할 수 있게 된다는 것이다.

저자들은 본 논문에서 혼화된 혈액에 대한 민감도와 혼화된 혈중반감기가 상호간 및 나이, 체중, 신장, 체표면적, 수술중 배뇨량 그리고 혼화된 혈액 투여전이 기초 ACT 수치등과 유의한 연관성이 있는가를 살펴보고 혼화된 혈액반응곡선을 이용하면 적정량의 혼화된 혈액과 적정량의 프로타민의 투여가 가능하게 되는가를 알아보았으며 혼화된 혈액반응곡선의 임상적 가치를 논의하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 가. 연구대상(표 1)

환자는 1989년 2월부터 1989년 6월까지 서울대학교 병원 소아병원 흉부외과에서 개심술을 시행받은 환자 중 무작위로 선발된 60명을 대상으로 하였다. 환자는 남자가 37명, 여자가 23명이며 평균나이는 4.29세 평균으로써 혼화된 혈액반응곡선의 임상적 가치를 논의하고자 한다.

**Table 1.** Descriptive statistics for this investigation

Parameters	Mean	SD	Range
Age(yr.)	4.29	4.54	0.1~15
Wt.(kg.)	16.09	12.44	3.0~58.5
Ht.(cm.)	95.14	31.85	52.5~164
Surface area(M <sub>2</sub> )	0.63	0.34	0.2~1.4
Urine output(ml/min.)	2.97	2.56	0.4~10.7
Initial ACT(second)	106.83	13.88	56~145

균체중은 16.09Kg이었다. 비청색성 심장기형이 39명이고 청색성 심장기형이 21명이며 재수술인 경우가 8명이었다(Table 1).

#### 나. 연구방법

##### 1. ACT측정

환자의 중심정맥혈 2ml을 채취하여 Celite가 들어 있는 유리관에 넣고 충분히 혼합시킨 뒤 Hemochron<sup>R</sup>에 넣는다. Hemochron<sup>R</sup>에 부착되어 있는 시간기록계는 혈액을 채취하는 순간부터 작동시키며 혈전이 형성되어 부저가 울리면 시간기록계가 자동으로 멈추게 되고 이때 표시된 시간을 ACT(단위 : 초, second)로 한다.

##### 2. 혜파린 용량반응곡선(그림 1)

수술장에서 마취후 혜파린을 투여하기 전에 환자의 기초 ACT(Initial ACT, A)를 측정한다. 체중 1kg당 혜파린 2mg(기본용량)을 환자에게 정맥주입하고 5분 이상 지난뒤 다시ACT(B)를 측정한다. A와B의 연장선상에서 ACT가 480초(C)되는데 필요한 혜파린양을 정한뒤 추가분을 환자에게 투여한다. 5분이상 지난뒤 다시 ACT(D)을 측정하여 C와 D가 다른 경우 그 중간값과 기초ACT(A)를 연결한 것을 그 환자의 혜파린 용량반응곡선이라 한다(Fig. 1).

수술중에는 30~60분마다 1회씩 ACT를 측정하여 필요하면 혜파린을 추가 투여한다. 체외순환이 끝나면 ACT를 측정하고 용량반응곡선을 이용하여 혈중 잔유혜파린양을 알아내고 이것의 1.3배만큼의 프로타민을 정맥주입한다. 5분이상 경과된뒤 ACT를 측정하여 혜파린을 투여하기 전인 기초 ACT 수준으로 회복되었

는가 확인하고 만약 ACT수치가 높은 경우 다시 용량반응곡선에 의해 계산된 만큼의 프로타민을 추가투여하고 ACT로 확인한다.

혜파린 혈중반감기는 반대수눈금그라프(semilogarithmic graph)를 이용하여 계산하였다. 수치의 통계처리는 두 변수간의 상관관계는 Pearson의 연관계수를 이용하였고 짹비교표본의 가설검정은 t-test를 이용하였다.

### III. 결 과

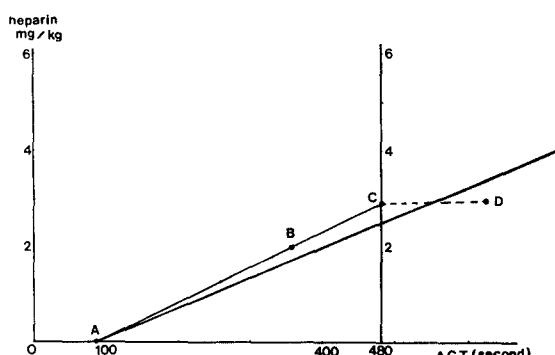
혜파린 민감도와 혈중반감기는 환자의 나이, 체중, 신장, 체표면적, 수술중 배뇨량, 기초 ACT등과 연관성이 없었다. 또한 혜파린 용량과 혈중반감기 사이에서도 상호 연관성이 없었다(Table 2).

Figure 2~5는 변수간 연관성유무를 산포도로 표시한 그림들이다.

ACT를 480초로 만들기 위해 필요한 혜파린양은 최저 1.4mg /kg부터 최고 4.8mg /kg(평균  $2.3 \pm 1.04$  mg /kg)으로 분포하여 3.2배까지 차이가 있고, 혈중반감기도 최저 42분에서 최고 202분(평균  $86.66 \pm 36.24$  분)으로 4.8배까지 개인차가 나타날 수 있음을 알 수 있었다. 체외순환 시작전 투여한 혜파린은  $2.80 \pm 0.74$  mg /kg이고 체외순환후 혜파린 중화를 위해 투여한 프로타민은  $3.0 \pm 1.23$  mg /kg으로 프로타민 : 혜파닌 비율은 1.07 : 1이었다(Table 3).

**Table 2.** Coefficients of correlations between patients physical characteristics and heparin kinetics

Variable I	Variable II	correlation Coefficient
Age	Heparin dose	0.1971
Age	Half life	0.0597
Wt.	Heparin dose	0.1319
Wt.	Half life	-0.0021
Surface area	Heparin dose	0.1438
Surface area	Half life	-0.1114
Ht.	Heparin dose	0.1319
Ht.	Half life	-0.0021
Initial ACT	Heparin dose	0.0246
Initial ACT	Half life	-0.2906
Urine output	Heparin dose	0.0034
Heparin dose	Half life	0.0893



**Fig. 1.** Procedure for construction and use of the dose-response curve. ACT : activated clotting time.

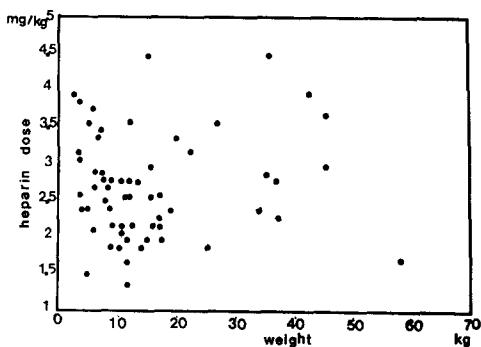


Fig. 2. scattergram of weight with heparin dose

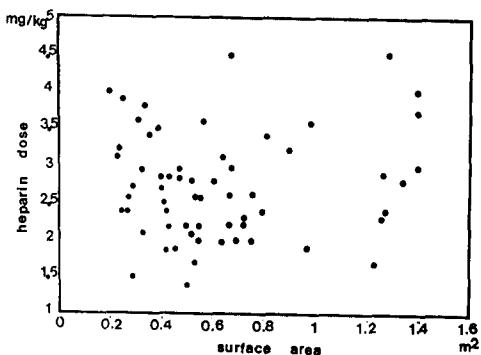


Fig. 3. scattergram of surface area with heparine dose

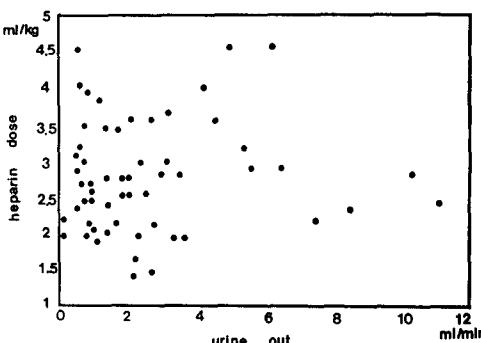


Fig. 4. scattergram of urine output during operation with heparin dose

ACT를 480초로 만들기위한 헤파린용량이 2mg / kg보다 작은 환자가 8명 이었는데 6명은 2mg / kg에 가까운 수치를 보였고 수치가 낮은 두환자도 기본 용량인 2mg / kg를 투여했을때 ACT가 각각 604초, 628초로서 안전범위내에 분포함으로써 기본용량으로 2mg / kg을 정한것이 타당한 것으로 나타났다.

Figure 6은 기초 ACT에서부터 수술중, 프로타민 투여전, 프로타민 투여후에 ACT변화를 시간별로 나

Table 3. Variable parameters of heparin dose

Paramenter	Mean(mg /kg)	SD	Range
Initial heparin*	2.0	0.0	2
Heparinization dose**	2.80	0.74	2~4.5
Heparin dose 8-min!	2.3	1.04	1.4~4.5
Total dose of heparin!!	2.86	0.84	2~5.7

\* : Dose of heparin administered initially

\*\* : Total dose of heparin administered before cardiopulmonary bypass

! : Dose of heparin required to produce an ACT of 8 minutes

!! : Total amount of heparin administered during operation

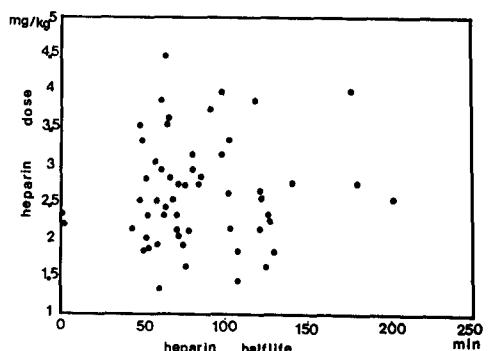


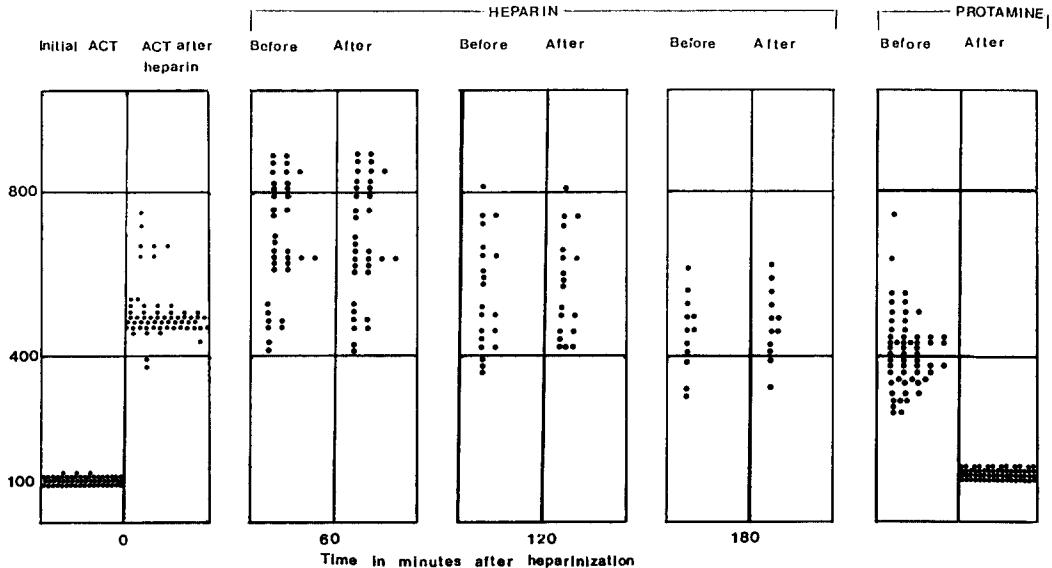
Fig. 5. scattergram of heparin half-life with heparin dose

단면 그림들이다. 헤파린 투여후 프로타민으로 중화하기까지의 시간은 평균  $102.2 \pm 66.4$ 분으로 최저 18분에서 최고 310분까지 분포하였다. 체외순환후 60분이내에 측정한 ACT는 체외순환 이전의 ACT보다 상승하며 ( $p < 0.001$ ) 800초 이상의 환자도 16명이었다. 그러나 체외순환이 60분이상 경과하면 1명 이외에는 모두 300초에서 800초사이를 유지하였다.

체외순환이 끝난뒤 계산된 프로타민으로 헤파린을 중화시킨 뒤 ACT가 높아서 프로타민을 추가 투여한 환자는 15명으로 평균  $0.5 \pm 0.44$ mg / kg의 프로타민을 추가투여하였다. 프로타민으로 헤파린을 중화한 뒤의 ACT는 평균  $114.8 \pm 13$ 초로서 헤파린을 투여하기전의 기초 ACT(평균  $106.83 \pm 13.88$ 초)보다는 높으나 정상 범위로 회복하였다.

## VI. 고 칠

헤파린은 음전기를 띤 sulfated mucopolysacchar-



**Fig. 6.** Results of anticoagulation of 60 patients according to the basic schedule outlined in this study.

ide로서 분자량이 3000~57500인 복합체인데 1937년 Crafoord에 의해 처음으로 항응고제로서 임상에서 쓰이기 시작하였다. 인체내에는 mast cell에 주로 존재하며 치료제로서는 소의 폐나 돼지의 창자에서 추출한 것이 많이 쓰인다. 혈파린은 혈중의 Antithrombin과 결합하여 Antithrombin III가 활성 혈액응고인 자를 비활성화시키는 반응을 가속화함으로써 항응고작용을 나타내게된다.

Antithrombin III가 작용하는 응고인자로는 IXa, Xa, XIa, XIIa, thrombin 등이 있는데 이중 주로 Xa와 thrombin에 작용하는 것으로 알려져 있다. 혈파린의 배출경로는 정확히 알려져 있지는 않으나 주로 혈소판에 의해 탐식되고 일부는 간에서 대사되며 나머지는 신장을 통해 대사되지 않은 채 몸밖으로 배출되는 것으로 되어있다. 혈파린을 중화시키는 프로타민은 언어과에 속하는 물고기의 정충이나 고환에서 추출하는 저분자량의 단백질로서 양전기를 지닌 염기여서 음전기를 띤 혈파린과 결합함으로써 혈파린의 기능을 중화시키게된다<sup>27,28)</sup>.

체외순환중 혈파린 투여량에 대한 기존의 프로토콜들은 체중, 체표면적, 신장등의 변수와 연관시켜서 혈파린의 투여량을 결정하는 방법들이었다. 그러나 본 연구와 여러 보고에 의하면 체중, 체표면적, 신장등과 혈파린에 대한 민감도나 혈파린의 반감기는 무관하다

<sup>4)</sup>. 또한 혈파린의 민감도나 반감기가 개인별 차가 크므로 기존의 프로토콜에 의한 혈파린투여는 과다 혹은 과소투여에 따르는 문제점을 지닌 것으로 평가된다.

이에 Bull등은 개인별로 혈파린의 용량반응곡선을 작성하면 적정량의 혈파린을 투여, 유지할 수 있고 이의 중화에 필요한 적정의 프로타민양을 결정할 수 있다고 보고하였다<sup>19)</sup>.

본 연구에서도 혈파린의 용량반응곡선을 이용해서 개심술을 하여 기존의 프로토콜에 비해 혈파린 투여량이 적었고, 체외순환중 ACT수치가 적정범위내에서 유지되었으며 계산된 프로타민으로 혈파린을 중화시킨 뒤에는 ACT가 정상치로 돌아오는 결과를 얻었다. Bull등은 성인환자를 대상으로 한 반면에 본 연구에서는 15세 이하의 선천성 심장병환자를 대상으로 함으로서 혈파린의 용량반응곡선이 소아에서도 적용될 수 있음을 보여주었다. 체외순환 직전의 ACT보다 체외순환 직후의 ACT가 증가하는 정도는 Bull등의 결과보다 본 연구에서 더 심한데 이것은 성인보다 소아에서 체외순환에 의한 저체온 및 혈액회석효과가 크기 때문인 것으로 생각된다.

혈파린의 용량반응곡선을 혈중 혈파린과 ACT의 직선적관계를 이용한 것인데 이 직선적관계에 의문에 제기되고 있다<sup>10,20,22)</sup>. ACT와 혈중 혈파린이 직선적관계가 있다는 보고들은 ACT수치가 200~400초 범위 내

에서의 연구들이었다<sup>1,2,23)</sup>. 그런데 체외순환중의 ACT는 대부분 400초 이상이며 1000초 이상의 수치도 종종 나타나고 있어서 이정도 높은 수치에서도 ACT와 혈중 혜파린농도가 직선관계를 가지는가는 불확실하다. 또한 ACT수치가 혜파린 농도에 의해서만 결정되는 것이 아니고 혈소판기능, 혈액응고인자농도 등 다른 요소에 의해서도 영향을 받으므로 혜파린의 혈중농도를 직접 재는 방법들보다 부정확하다고 한다<sup>1,10,21)</sup>.

보고들에 의하면 체외순환중에는 ACT가 혈중 혜파린 농도를 정확히 반영하지 못한다고 한다. 그 이유로는 첫째, 혈소판 가능상태에 따라 ACT가 변화되는데 체외순환중에는 혈소판 가능이 감소하기 때문이다<sup>1,10)</sup>. 둘째, 혈액희석에 의한 ACT가 증가하기 때문이다. 이것은 ACT가 혈중 응고인자농도의 영향을 받는데 혈액희석으로 혈중 응고인자농도가 감소하기 때문이다. Culliford등은 혜파린 농도당 ACT수치가 체외순환중에는 체외순환전에 비해 두배이상까지 증가할 수 있다고 하였다<sup>21)</sup>. 세째로는 저체온에 의해 ACT가 증가하기 때문이다<sup>1)</sup>. Hemochron<sup>R</sup>으로 25°C 혈액을 37°C로 만드는 데에는 약 5분이 소요된다. 저온에서는 ACT가 증가하고 저온의 혈액을 기계적으로 37°C로 만드는 데에 시간이 소요되므로 체원순시의 저체온은 ACT수치를 증가시키게 된다<sup>21)</sup>. 따라서 체외순환중에는 ACT가 혈중 혜파린농도를 정확히 반영하지 못하므로 ACT수치에 의한 혈중 혜파린농도조정은 문제가 될 수 있다.

체외순환이 끝난뒤 혜파린의 용량반응곡선을 이용하여 프로타민의 적정량을 결정하는 것도 부정확하다고 이의를 제기하는 이들이 있다. R.Pifarre등은 혜파린 용량반응곡선과 ACT에 의한것이 Hepcon<sup>R</sup> 자동혜파린 분석기에 의한 것보다 프로타민 투여량이 40%정도 높은 것으로 보고 하였다<sup>10)</sup>. Gundry등은 azur A색 소를 이용한 측광법으로 혈중 혜파린을 측정한 것과 용량반응곡선과 ACT를 이용한 방법을 비교할 결과 후자가 필요한 프로타민양을 과소 혹은 과대 측정한다고 주장하였다<sup>21,22)</sup>. Culliford등도 혜파린 용량 반응곡선과 ACT를 이용한 방법이 혈중 혜파린을 직접 측정한 방법에 비해 프로타민양이 43%나 많게 나타났고 보고하였다<sup>25)</sup>. 본 연구에서도 혜파린 용량반응곡선에 위해 계산된 프로타민을 투여한 뒤 ACT가 정상범위로 회복되고 있으나 이때 투여된 프로타민양이 실제 혈중 혜파린에 대한 적정 프로타민양보다 과소량 혹은

과다량일 수가 있는 것이다.

본 연구에서는 프로타민으로 중화한 뒤의 ACT가 혜파린 투여전의 ACT 보다 평균 8초 높았으나 정상 범위에 속하면서 혈액응고등에 문제가 없어서 임상적으로는 두 ACT간의 차이가 의미가 없는 것으로 생각된다. 체외순환중 나타났던 저체온과 혈액희석 효과가 체외순환이 종료되면서 체온도 정상화되고, 수술중 달의 배뇨로 혈액희석효과도 감소하여 이들로 인한 ACT의 증가 효과는 감소하지만 저체온이나 혈액희석 효과가 과장되어 나타날 수 있는 소아에서는 프로타민으로 혜파린이 완전히 중화되어도 이런 요소들에 의해서 어느정도는 ACT가 상승할 수 있으리라 생각된다.

본 연구에서와 같이 혜파린의 용량반응곡선은 작성하기 용이하고, 비용이 저렴하며, 개인별로 적정량의 혜파린 투여 및 유지 그리고 혜파린 중화에 필요한 프로타민의 적정량 결정을 가능케하는 장점이 있다.

그러나 용량반응곡선에 의한 혜파린요법이 임상적인 활용가치를 가지기 위해서는 ACT가 높은 수준에서도 혜파린 농도와 직선적관계를 유지하는 하는 점과 체외순환중의 저체온과 혈액희석이 ACT에 미치는 영향, 그리고 혜파린 용량반응곡선을 이용하여 측정한 프로타민양의 적합성 여부에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각한다.

## V. 결 론

서울대학교병원 소아흉부외과에서 1989년 2월부터 1989년 6월까지 개심술을 시행한 60명을 대상으로 한 본 연구에서는 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혜파린에 대한 민감도와 혈중 반감기는 상호간 및 환자의 나이, 체중, 체표면적, 신장, 수술중 배뇨량과 연관성이 없다.

2. 혜파린에 대한 민감도는 최고 3.2배까지 개인차가 있고 혜파린의 혈중 반감기는 최고 4.8배까지 개인차가 나타났다.

3. 체외순환을 하기 위하여 혜파린을 투여하는 경우 기본용량을 2mg /kg로 하는 것이 타당하였다.

4. 체외순환 시작전 투여한 혜파린총량은  $2.8 \pm 0.74$ mg /kg이고 수술이 끝난뒤 중화에 필요한 프로타민양은  $3.0 \pm 1.23$ mg /kg로서 프로타민 : 혜파린은 1.07 : 1이었다.

5. ACT를 이용한 혜파린 용량반응곡선은 작성이

용이 하며, 혜파린과 프로타민의 개인별 적정량을 산출 할 수 있게 하였다.

용량반응곡선을 임상적으로 활용하기 위해서는 ACT가 높은 수준에서도 혜파린 농도와 직선적 관계를 유지하는가 하는 점과, 체외순환증의 저체온과 혈액회석이 ACT에 미치는 영향, 그리고 혜파린 용량반응곡선을 이용하여 측정한 프로타민용량의 적합성 여부에 대한 연구가 더 진행되어야 하겠다.

## REFERENCES

1. Hattersley, Pg. : *Activated coagulation time of whole blood.* J.A.M.A. 196 : 436 - 440, 1966
2. Congdon, LT. Kardinal, CG. Wallin, JD. : *Monitoring heparin therapy in hemodialysis.* J.A.M.A. 226 : 1529 - 33, 1973
3. Hill, JD. Dontigny, L. Leval, MC. : *A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation.* Ann. Thorac. Surg. 17 : 129 - 34, 1974
4. Bull, BS. Korpman, RA. Huse, WM. : *Heparin therapy during extracorporeal circulation I. Problems inherent in existing heparin protocols.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 : 674 - 84, 1975
5. Babk, R. Colby, C. El Etra A. et al. : *Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery.* J. Thorac. Surg. 73 : 780 - 83, 1977
6. Sharath, MD. Metzger, WJ. Richerson, HB. et al. : *Protamine-induced fatal anaphylaxis.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 90 : 86 - 90, 1985
7. Hurt, R. Perkins, H.A. Osborn, JJ. et al. : *The neutralization of heparin by protamine in extracorporeal circulation.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 32 : 612 - 19, 1956
8. Gomes, MMR. McGoone, DC. : *Bleeding patterns after open-heart surgery.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 60 : 87 - 97, 1970
9. Lowary, LR. Smith, FA. Coyne, E. et al. : *Comparative neutralization of lung-and mucosal-derived heparin by protamine sulfate using in vitro and in vivo methods.* J. Pharm. Sci. 69 : 638 - 40, 1971
10. Pifarre, R. Babka, R. Sullivan, H.J. et al. : *Management of postoperative heparin rebound following cardiopulmonary bypass.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81 : 378 - 81, 1981
11. Soloway, HB. Cornett, BM. Donahoo, JV. et al. : *differentiation of bleeding diathesis which occur following protamine correction of heparin anticoagulation.* A.J.C.P. 59 : 188 - 91, 1973
12. Kesteven, PJ. Ahmed, A. Aps, C. et al. : *Protamine sulphate and heparin rebound following open-heart surgery.* J. Cardiovasc. Surg. 27 : 600 - 03, 1986
13. Kirklin, JK. Chenoweth, DE. Naftel, DC. et al. : *Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood element, and the hemodynamic state.* Ann Thorac. Surg. 41 : 193 - 99, 1986
14. BJORAKER, DG. KETCHAM, TR. : *In vivo platelet response to clinical protamine sulfate infusion.* Anesthesiology. 57 : A - 7, 1982
15. Shapira, N. Schaff, HV. White, RD. et al. : *Cardiovascular effects of protamine sulfate in man.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 84 : 505 - 14, 1982.
16. Hendry, PJ. Taichman, GC. Keon WJ. : *The myocardial contractile responses to protamine sulfate and heparin.* Ann. Thorac. Surg. 44 : 263 - 68, 1987
17. Rogers, K. Milne, B. Salerno, TA. : *The hemodynamic effects of intra-aortic versus intravenous administration of protamine for reversal of heparin in pigs.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 85 : 851 - 55, 1983
18. Gourin, A. Streisand, RL. GReineder, JK. et al. : *Protamine sulfate administration and the cardiovascular system.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62 : 193 - 204, 1971
19. Bull, BS. Huse, WM. Brauer, FS. et al. : *Heparin therapy during extracorporeal circulation.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 : 685 - 89, 1975
20. Arkin, CF. Shahsavar, M. Copeland, BE. et al. : *Evaluation of the activated clotting time to control heparin and protamine dosage in open-heart surgery.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 : 790 - 91, 1978
21. Gundrey, SR. Klein, MD. Drongowski, RA. et al. : *Clinical evaluation of a new rapid heparin assay using the dye azur A.* Am.J.Surg. 148 : 191 - 94, 1984
22. Gundrey, SR. Drongowski, RA. Coran, AG. et al. : *Failure of automated protamine titration to determine the protamine reversal dose of systemic heparin : comparison with other methods.* Current Sur-

g. March : 110 - 12, 1986

23. Stenbjerg, S. Berg, E. Albrechtsen, OK. : Evaluation of the activated whole blood clotting time. *Scand.J.Haematol* 23 : 239 - 44, 1979
24. Culliford, AT. Gitel, SN. Starr, N. et al. : Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin cardiopulmonary bypass *Ann.Surg.* 193 : 11, 1981
25. Fiser, WP. Fewell, JE. Hill, DE. et al. : Cardiovascular effects of protamine sulfate are dependent on the presences and type of circulationng heparin *J. Thorac.Cardiovasc.Surg.* 89 : 63 - 70, 1985
26. Young, JA. Kisker, CT. Doty, DB. : Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorc.Surg.* 26 : 231 - 40, 1978
27. Manfred E Wolff. : *Burgers Medical Chemistry part II. 4th ed. A Wiley-interscience publication*
28. Gervin, AS. : Complications of heparin therapy. *Surg.Gyn.Obst.* 140 : 789 - 96, 1975
29. 김춘동, 이성행 : 개심술시 Activated Clotting Time을 이용한 Heparin 및 protamine양 조절에 관한 임상적 관찰. 대한흉부외과학회지. 13 : 340 - 55, 1980
30. 서충현, 남충희, 김병렬 외. : Activated Clotting Time을 이용한 Heparin 투여 조절에 관한 임상적 고찰. 대한흉부외과학회지. 16 : 281 - 88, 1983
31. 변형섭, 오봉섭, 김창형 외 : 체외순환시간의 경과에 따른 Heparin과 Protamine의 적정량에 관한 연구. 대한흉부외과학회지, 21 : 203 - 10, 1988