농축적혈구와 하트만 용액의 혼합투여를 위한 생체의 적합성 평가

인하대학교 의과대학 인하병원 마취과학교실, 임상병리과학교실*

배진성·정춘근·김은영·김진주*

= Abstract =

In Vitro Compatibility Test of Packed Erythrocytes and Hartmann's solution

Jin Sung Bae, M.D., Choon Kun Chung, M.D., Eun Young Kim, M.D.*
and Jin Ju Kim, M.D.*

Departments of Anesthesiology & Clinical Pathology,
Inha General Hospital, School of Medicine, Inha University, Seongnam, Korea*

Packed erythrocytes (PC) are used to treat intraoperative blood loss and frequently re-constituted with normal saline (NS) to overcome the slow infusion rate due to high viscosity and inadequate volume replacement. It has been recommended that calcium containing solutions such as Hartmann's solution (HS) should not be used as a diluent of PC, citing possible clot formation whenever the level of ionized calcium reaches a concentration capable of catalyzing the coagulation cascade. We studied in vitro coagulation propensity, if any, by analyzing the mixtures of PC with different amounts of HS or NS in ratios between 10:0 to 1:9 (PC:crystalloids). These mixtures were analyzed for ionized calcium concentration, pH, Hct and checked for the gross indication of clot formation at room temperature. No clot formation was found in NS-reconstituted samples, however, 55 of 100 HS-reconstituted samples were present with clot formation. In these samples, the initial clot formations were found at ratios of 6:4 (1 case at 45 min), 5:5 (1 case at 45 min, 1 case at 60 min, 3 cases at 90 min), 4:6 (1 case at 45 min, 3 cases at 60 min) and the mean ionized calcium concentration of initial clotting was 0.304 ± 0.089 mM/L. In conclusion, as much as 100ml of Hartmann's solution can be safely used as a diluent of one unit of PC in patients requiring rapid blood transfusion.

Key Words : Hartmann's solution, Packed erythrocytes, Clot formation, Compatibility.

서론

하트만 용액은 대부분의 수술환자에 있어 일일 수액요구량의 유지 및 실혈 보충용액으로 널리 사용되고 있는 정질액이다. 외상등으로 인한 다량출혈환자나 수술 중 다량출혈 등, 신속한 수혈을 필요로 하는 경우 혈액의 점도를 낮춤으로써 수혈속도를 빠르게 하

기 위해 또는 적혈구의 용혈을 적게하기 위해¹⁾ 투여할 혈액에 생리 식염수나 5% dextrose in 0.4% saline 또는 5% dextrose in 0.9% saline을 혼합해 사용하고 있으며 이를 위해 하트만 용액이나 5% 포도당 용액을 사용하는 것은 금지해오고 있는 실정이다^{2),3)}. 하지만 수술실에서 매우 빈번히 사용하고 있는 수액제제가 하트만 용액이고 이와와의 혼합에 의해 환자에게 투여할 혈액내의 이온화 칼슘농도가 증가한 다해도 항응고제인 구연산의 칼슘 킬레이트 가능 농도이상으로 증가해야 혈액응고가 가능할 것이라는 추론을 바탕으로 저자들은 임상에서 농축적혈구의

* 본 연구는 1994년도 인하대학교 임상연구비 지원에 의해 수행되었음.

회석용액으로 하트만 용액을 사용할 경우, 혈액내의 이온화 칼슘치와 응고정도를 통해 안전한 회석배수 및 이온화 칼슘농도를 측정하기 위한 생체외 실험을 실시하였다.

방 법

CPDA-1 용액을 항응고제로 사용한 농축적혈구 10단위에서 각각 10개의 표본을 유리시험관에 채취해 1군은 생리식염수로, 2군은 하트만 용액으로 총량이 10 cc가 되도록 회석하였다. 회석배수는 농축적혈구 : 회석용액의 비율 10 : 0, 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6, 3 : 7, 2 : 8, 1 : 9로 해 총 200개의 표본에서 이온화 칼슘농도, pH, 적혈구용적률을 측정했으며(Stat Profile 5 Analyzer, Nova biomedical, USA), 가는 나무막대로 간헐적으로 표본을 저으면서 1, 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120분에 혈액응고 여부를 관찰했다. 섬유소용집의 육안관찰(나무막대에 혈전이 묻어 나오는지의 여부)을 혈액응고의 지표로 삼았으며 모든 실험과정은 실온에서 실시하였다. 측정치의 통계처리는 two-sample paired t-test를 이용하였으며 p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

회석배수 증가에 따른 두 군에서의 이온화 칼슘농도, pH, 적혈구용적률의 변화는 표 1, 표 2에 나타난 바와 같다. 적혈구용적률의 감소는 두 군 모두에서 그 절대값 및 감소정도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(그림 1). 회석배수 증가에 따른 이온화 칼슘의 농도변화는 2군에서만 통계적으로 유의한 차이를 보여, 회석 전 표본 내 평균 이온화 칼슘 농도 0.044 ± 0.01174 mM/L에서 0.7990 ± 0.0357 mM/L까지 증가하였다(그림 1). pH변화도 두 군에서 유의한 차이를 보여 회석배수증가에 따라 2군에서 그 값이 더 증가하는 양상을 보였다(그림 2). 생리식염수로 회석한 1군은 모든 회석배수에서 혈액이 응고되지 않았으나 하트만 용액으로 회석한 2군의 경우, 100개의

표본 중 모두 55개의 표본에서 혈전이 형성되었다. 이 중 최초 혈액응고가 농축적혈구 : 하트만 용액의 혼합비 6 : 4에서 나타난 예가 1례(45분), 5 : 5에서 나타난 예가 5례(45분 1례, 60분 1례, 90분 3례), 4 : 6에서 나타난 예가 4례(45분 1례, 60분 3례)였으며 각 표본에서의 최초 혈액응고시 이온화 칼슘의 평균 농도는 0.304 ± 0.089 mM/L 이었다. 그림 3은 2군에서 하트만 용액으로의 회석배수가 증가함에 따른 즉, 적혈구용적률이 감소함에 따른 이온화 칼슘의 농도 변화와 혈전생성 여부를 나타낸 그래프로써 그 우하단에 하트만 용액으로의 회석배수가 낮고 표본 내 이온화 칼슘농도가 낮은, 즉 혈전이 형성되지 않은 표본들이 몰려있는 영역을 볼 수 있다.

고 찰

혈중에서 칼슘은 이온화 칼슘(ionized calcium, 47%), 단백질 결합형칼슘(protein-bound calcium, 40%), 확산성 칼슘 복합체(diffusible calcium complex, 13%)의 세가지 형태가 동적평형(dynamic equilibrium) 상태로 존재하며, 이 중 이온화 칼슘이 혈액응고기전의 활성화에 관여하는것으로 알려져있다. 저장혈의 항응고제로 사용되는 구연산은 혈액내이온화 칼슘을 킬레이트함으로써 저장혈의 응고를 방지한다. 저장혈을 정질액이나 교질액으로 회석해 수혈하면 용혈정도가

그림 1. 회석배수 증가에 따른 적혈구용적률 및 이온화 칼슘농도의 변화. 두 군 모두에서 회석배수 증가에 따른 적혈구 용적률의 감소는 그 절대값 및 감소정도에 유의한 차이는 없음.(회석배수=농축적혈구 : 회석용액, NS: Normal saline, Hs: Hartmann's solution)

감소되며 점도가 감소하므로 신속한 수혈이 가능하다⁴⁾. 저장혈의 회석용액으로 하트만 용액을 사용할 경우 저장혈내의 이온화 칼슘은 증가하게되며 그 정도가 항응고제인 구연산의 칼슘 킬레이트 가능 농도 이상이 되면 혈액은 응고될 것이다. 이러한 이론적 바탕위에 하트만 용액은 저장혈의 회석용액으로 부적합한 것으로 알려져있다. Ryden 등⁵⁾은 전혈을 사용한 실험에서, Strautz 등⁶⁾은 adenine-saline-dextrose 저장 농축적혈구를 사용한 실험에서 모두 하트만 용액은 적혈구의 회석용액으로 적합하지 못하다는 결론을 내렸다. Ryden 등⁵⁾의 연구결과는 마취과와 외과계의 여러 문헌에 인용되고 있으며 미국 혈액은행 협회²⁾에서도 이들의 논문을 인용해 적혈구의 회석용액으로 하트만 용액을 사용하는 것을 금지하고있다. 그러나 적혈구의 회석용액으로 하트만 용액과 생리

식염수를 각각 사용한 연구에서 적혈구와 회석용액을 1.8 : 1.0으로 혼합한 결과 미세응집괴(microaggregate)의 수와 크기에 차이가 없었다고 Barkoff 등⁷⁾은 보고하였으며, King 등⁸⁾은 하트만 용액과 생리식염수 각 100 ml로 회석한 농축적혈구를 혈액필터를 통과시킨 후 필터의 무게를 측정한 결과 두 군에서 필터의 무게에 차이가 없음을 관찰, 농축적혈구 1단위를 100 ml의 하트만 용액으로 회석할 경우 같은 양의 생리식염수로 회석할 경우와 비교해 미세응집괴의 생성에 차이가 없었음을 보고하였다. 이들은 또한 확률합수를 이용해 농축적혈구 1단위를 하트만 용액으로 회석할 경우 이로 인해 농축적혈구내 이온화 칼슘의 농도가 0.23 mM/L 이상이 되어야 혈액응고가 가능하며 이는 농축적혈구와 하트만 용액의 혼합비가 2 : 1을 넘지 않으면 이 정도의 이온화 칼슘 농도에는 도달하지 않는다고 주장하였다. 한편 Shackford 등⁹⁾은 대동맥 재건술을 시행받는 환자들에서 전혈을 투여한 경우와 하트만 용액 150~250 ml로 회석한 농축적혈구를 투여한 경우를 비교하면서 두 군에서 폐모세혈관 췌기압, 심박출계수, 폐단락율 등에 차이가 없었으며 폐혈관저항 증가로 인한 폐동맥 고혈압 등도 관찰되지 않았다고 보고하였다. 또한 Cull 등¹⁰⁾은 하트만 용액을 이용해 임상적으로 흔히 사용하는 회석배수 (5 : 1, 3 : 1, 1 : 1)로 농축적혈구를 회석해 본 결과 실온에서 2시간 이상 육안적인 혈액응고가 관찰되지 않았으며, 농축적혈구를 각각 생리식염수와 하트만 용액으로 적혈구용적률이 35, 45, 55, 65%가 되도록 회석한 후의 혈액필터 통과속도에도 차이가 없었다고 발표하였다. 본 실험에서 최초 혈액응고가 45분에 나타난 예가 농축적혈구 : 하트만 용액의 혼합비 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6에서 각각 1례씩 있었는데, 이처럼 하트만 용액으로의 혼합비가 서로 다름에도 불구하고 같은 시간대에 최초 혈액응고가 발생한 것은 각 농축적혈구의 적혈구용적률에 차이가 있기 때문으로 생각된다. 즉, 농축적혈구의 회석 전 적혈구용적률이 높은 표본의 경우 낮은 표본보다 적은 양의 혈장이 포함되어 있으므로 혈장에 녹아있는 구연산의 양 또한 적다. 따라서 구연산이 적게 녹아있는 표본은 보다 적은 하트만 용액으로의 회석으로도 혈액

그림 2. 회석배수 증가에 따른 pH의 변화. 회석배수 증가에 따른 pH의 변화는 1군에서는 관찰되지 않으나 2군에서는 증가하는 양상을 보임. (회석배수=농축적혈구 : 회석용액, NS : Normal saline, HS : Hartmann's solution)

그림 3. 하트만 용액으로의 회석배수 증가에 따른 적혈구 용적률과 이온화 칼슘농도의 변화 및 각 관찰시간대별 혈전형성 여부. 총 100개의 표본 중 55개의 표본에서 혈전이 생성되었으며, 혈전이 생성되지 않은 표본들이 모여있는 영역이 그래프의 하단에 나타나 있음.

응고가 가능했던 것으로 생각된다. 또 본 실험에서 회석배수 증가에 따른 pH의 변화는 2군에서만 관찰되었지만 생리적으로 pH의 변화가 칼슘의 혈장단백질과의 결합에 영향을 미치는 것은 하나 그 정도가 미미한 것으로 되어있어¹¹⁾ pH의 변화에 의한 두 군간의 이온화 칼슘의 농도차는 무시할 수 있을 것으로 생각된다. 실험의 결과 최초 혈액응고시의 평균 이온화 칼슘농도가 0.304 ± 0.089 mM/L로 King 등⁹⁾의 보고와는 많은 차이가 있으나 이는 보다 충분한 표본 및 정밀한 실험과 통계처리를 통해 극복될 수 있으리라 생각된다.

결 론

우리나라의 경우 전혈 1단위로부터 일정량의 혈장을 제거한 후 약 250 ± 20 ml의 농축 적혈구 1단위가 만들어지므로 채혈액을 주기적으로 흔들어 주면서 가능한한 빨리 투여한다면 신속한 수혈을 필요로 하는 수술의 경우 하트만 용액 100 ml정도는 생리식염수와 마찬가지로 농축적혈구의 회석용액으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Calkins JM, Vaughan RW, Cork RC, Barberii J, Es-

- kelson C. *Effects of dilution, pressure, and apparatus on hemolysis and flow rate in transfusion of packed erythrocytes.* *Anesth Analg* 1982; 61: 776-80.
2. Richard HW. *Technical manual.* 11th ed. Maryland: American Association of Blood Banks 1993; 418-22.
3. Miller RD. *Anesthesia.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1994; 1639-40.
4. 김상인, 조한우, 한규섭. 수혈의학. 제1판. 서울: 고려의학 1993; 76-9.
5. Ryden SE, Oberman HA. *Compatibility of common intravenous solutions with CPD blood.* *Transfusion* 1975; 15: 250-5.
6. Strautz RL, Nelson JM, Meyer EA, et al. *Compatibility of ADSOL-stored red cells with intravenous solutions.* *Am J Emerg Med* 1989; 7: 162-4.
7. Barkoff RL, Gavin M, Hickey TM, Saas DJ. *Compatibility of packed red blood cells with Ringer's lactate or Plasmalyte A.* *Clin Res* 1984; 32: 33A.
8. King WH, Patten ED, Bee DE. *An in vitro evaluation of ionized calcium levels and clotting in red blood cells diluted with lactated Ringer's solution.* *Anesthesiology* 1988; 68: 115-21.
9. Shackford SR, Virgilio RW, Peters RM. *Whole blood versus packed-cell transfusion: A physiologic comparison.* *Ann Surg* 1981; 193: 337-40.
10. Cull DL, Lally KP, Murphy KD. *Compatibility of packed erythrocytes and Ringer's lactate solution.* *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 9-12.
11. Hinkle JE, Cooperman LH. *Serum ionized calcium changes following citrated blood transfusion in anesthetized man.* *Br J Anaesth* 1971; 43: 1108-20.