

## Trillium Oxygenator 헤파린 코팅 산화기의 장단점

세종병원 체외순환실

박영식 · 이상근 · 이옥숙 · 조재희 · 이유진

## 배 경

개심술시에 사용되는 인공심폐 회로에는 전 회로상의 헤파린화를 요구한다. 특히, 연결관, 열교환기, 산화기, 저혈조 등과 같은 이표면에서는 혈액와류와 함께 응고기전의 활성화로 인한 혈전 형성의 위험성이 상존하며 그 응고의 증상은 급격히 진행된다.

헤파린에 의한 부작용은 혈소판 기능저하(platelet dysfunction), 섬유소 용해 작용(fibrinolysis), 헤파린-프로타민 작용(heparin-protamin reaction)과 과립구 활성화(granulocyte activation) 등을 일으키며 이러한 부작용은 헤파린 용량에 비례한다. 헤파린 표면처리는 1963년 처음으로 제안되었고 전 헤파린 표면처리 도관(tip to tip heparin-coated circuit)은 1993년부터 사용되기 시작하였다. 헤파린 표면 처리 도관(heparin-coated circuit)은 도관과 혈액사이의 반응(blood-material reaction)을 줄여주어서 보체계 활성화(complement activation) 백혈구 활성화(leukocyte activation)와 염증 진행 전달물질 분비(proinflammatory cytokine release)등을 감소시켜 준다. 이러한 기전으로 심폐기 사용 후 증후군(postperfusion syndrome)을 감소시켜 준다. 오늘날 헤파린 표면처리 도관(heparin-coated circuit)의 사용은 그 효과에 대해서 인정되는 부분은 많으나 아직까지 그 기전의 대부분은 미지의 상태로 남아 있는게 사실이다. 따라서 더욱 개선된 회로로 혈전 저항을 강화하고 용혈을 감소시키며 염증 반응 활성화를 예방하는 것이 필수적이다.

## 소 개

Trillium표면처리는 두 개의 중합체(two polymers)를 첨가시킨 새로운 과정이다.

첫 번째는 초기 처리(primer)로 물질의 표면에 강한 결합을 위해 허락된 공수적으로 조정된 폴리에틸렌(polyethlenimine)에 기초를 둔다. 두 번째 중합체(polymer)는 음이온

(anionic)이고 초기처리(primer)된 양이온(cationic)에 강하게 부착된다. 이것은 세 개의 혈액 용화적인 기능 그룹으로 이루어져 있다. PEO (polyethylene oxide) chains, 헤파린 분자, Sulfonate군으로 되어 있다.

PEO chain은 친수성이 있으며 다른 환경과 상호작용을 최소화시키며 수산화된 PEO chain은 단백질 흡착을 최소화한다. 헤파린은 다른 Sulfonate군과 PEO 단량체와 함께 변형된 공중합이 유리된다. Sulfonate군은 헤파린의 항응고화 효과의 원인인 작용기들의 중합체에게 독특한 항응고적 효과를 준다. 그러나, Sulfonate군의 단점은 혈전저항 즉, 염증 유발과 혈소판 기능저하 등으로 나타나는 것이다.

## 토 론

혈액이 회로표면과 접촉을 하면 생체의 방어기전에 의해 혈액응고기전 보체계, 키닌계 등이 활성화된다. 이러한 기능의 과도한 활성화는 생체에 나쁜 영향을 주게 되므로 우리가 사용하는 인공산화기의 생체적합성은 매우 중요하며 이에 대한 연구는 계속되고 있다.

이렇게 생체적합성의 판단여부는 여러 가지 지표들로 이루어지는데 보체계 활성화를 측정하거나 염증지표를 판단하고 응고기전의 활성화를 분석하는 방법들이 있다.

체외순환기의 사용시간이 길어질수록 적당한 활성화응고시간(activated clotting time)를 유지하기 위하여 헤파린 사용량이 많아진다. 헤파린은 안티트롬빈(anti thrombin III)에 관여하는 강력한 항응고 기능을 가진 산성무코다당류로써 안티트롬빈 III의 작용을 크게 항진시켜 트롬빈에 의한 피브리노젠(fibrinogen)의 활성화를 억제한다. 이렇게 사용하는 헤파린의 단점으로 알려진 것이 염증유발 가능성과 혈소판 기능저하 등이다.

체외순환기를 사용하는 수술에서 헤파린 양을 줄인 경우 수술 후 출혈량을 의미있게 줄일 수 있다는 연구가 있다. 그 이유는 헤파린 자체가 혈소판의 기능을 저하시키고 필요한 프로타민 양을 줄여 줄 수 있어서 헤파린-프로타민 반응을 감소시켜주고 섬유소 용해를 줄여주기 때문이다.

그러나 인공산화기에 Trillium 표면 처리한 것은 Sulfonate와 PEO chain과 함께 헤파린 분자의 효과를 결합시킨 새로운 방법이다.

Sulfonate군은 실온화가 헤파린 분자의 작용기를 모방할 때 적절한 항응고적 자질을 갖는다. 높은 수화작용과 급격한 움직임 때문에 PEO chain은 단백질 흡착과 세포유착을 예방하는 것으로 생각된다. 단백질 부착과 세포의 유착을 억제함으로써 혈액과 인공표면사이에 상호작용을 예방하는 것이 가능해져야 한다. 이렇게 염증 과정이 감소되어야 하고 더하여 응고 진로 활성이 감소 되어야 한다.

Trillium 표면 처리된 도관은 실용적 적용에 초점을 맞추고 응고와 용혈에 관해 중요한 잇점을 부각시켰다. CPB (cardiopulmonary bypass)도관의 여러 가지 레벨에서의 응고 형성에 관하여 표면 처리되지 않은 대조군과 비교했을 때 Trillium 표면처리는 거시적인 장점

이 있다는 것을 연구에서 관찰할 수 있었다. 피브린 침전물 또는 응고덩어리 또한 Trillium 표면 처리된 도관에서 현저하게 감소되었다. 응고 단백질과 혈액 세포의 기능과 염증 매개체는 분석되지 않았으나, 이와 같이 더 나은 연구가 Trillium 표면처리의 생화학적 잇점을 자세하게 정의하는데 필요하다.

## 결 론

경제적인 향상과 의료 보험 등의 확대 실시 등으로 보다 안전하고 완전한 조건을 갖춘 보다 발전된 인공 산화기의 사용을 선택하는 것은 당연한 일이다.

기존에 사용해왔던 인공산화기의 사용에서 오는 여러 부작용들이 시간이 흐르면서 발견되었고 그러한 문제점들을 해결하기 위한 노력의 일환으로 한층 더 인체에 적합한 인공산화기의 개발이 좀더 나은 수술의 성공을 보장받게 될 것이다.

결론적으로, Trillium 표면처리가 응고덩어리와 용혈을 감소시킴으로써 CPB요소의 생용합성을 증진시킨다고 결론을 내린다.

## 참 고 문 헌

1. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, et al. *High and low heparin dose with heparin-coated cardiopulmonary bypass: Activation of complement and granulocytes.* Ann Thorac Surg 1995;60:1755-61.
2. Ovrum E, Holen EA, Tangen G, Rindar MAL. *Heparinized cardiopulmonary bypass and heparin dose marginally improve clinical performance.* Ann Thrac Surg 1996;62:1128-33.
3. 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.
4. Wan S, Izzat MB, Yim APC, et al. *Reducing inflammatory reaction by heparin-coated circuit.* Ann Thorac Surg 1998;66:1868.
5. Tsai CC, Chang Y, Sung HW, Hsu JC, Chen CN. *Effect of heparin immobilization on the surface characteristics of a biological tissue fixed a naturally occurring crosslinking agent (genipin): an in vitro study.* Biomaterials 2001;22:523-33.
6. Yoshinari N, Shingo Y, Ken Y, Eiki T, Akinori S, Yukihiko N. *Protein adsorption and platelet adhesion on the surface of an oxygenator membrane.* ASAIO J 1997;43:M706-10.
7. Cazzaniga A, Ranucci M, Isgro G, et al. *Trillium Biopassive Surface: A new biocompatible treatment for extracorporeal circulation circuits.* Int J Artif Organs 2000;23:319-24.
8. Palanzo DA, Zarro DL, Montesano RM, et al. *Effect of Trillium Biopassive Surface coating of the oxygenator on platelet ciunt drop during cardiopulmonary bypass.* Perfusion 1999;14:473-79.
9. 김원근, 노준량. 심폐바이패스의 이론과 실제, 고려의학. 1996.
10. 박희곤. 체외 순환론. 홍 출판사. 2001.