

體外循環時間의 經過에 따른 Heparin과 Protamine의 適正量에 關한 研究

변형섭·오봉석·김상형·이동준*

-Abstract-

Adequate Heparin-protamine Neutralization on using Blood Cardioplegic Solution during Extracorporeal Circulation

Hyung Sub Byun, M.D.*, Bong Suk Oh, M.D.*,
Sang Hyung Kim, M.D.*, Dong Joon Lee, M.D.*

The clinical experience with the activated clotting time(A.C.T.) for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass in 40 patients between April, 1987 and September, 1987 is reviewed retrospectively.

All of patients used with cold blood potassium cardioplegia for myocardial protection under standard cardiopulmonary bypass, priming and perfusate techniques respectively.

This study was divided into 2 groups of patients followed by cardiopulmonary bypass time. Twenty patients, within 60 minutes of cardiopulmonary bypass time(group A) were compared with twenty patients, from 60 to 120 minutes of cardiopulmonary bypass time(group B).

Using blood cardioplegia for myocardial protection, Author observed wide variation of A.C.T. in individual response to initial heparinization(2mg/kg) and no requirement of additional heparin during cardiopulmonary bypass until 120 minutes. Total heparin amount during cardiopulmonary bypass was not related to body weight and body surface area in the both groups. After cardiopulmonary bypass, amounts of protamine for neutralization of heparin were more required in group B.

I. 緒 論

Heparin은 1916年 McLean¹⁾에 의하여 처음 發見된 이래, 開心術 및 血管手術의 發達에 매우 重要な 藥物로 現在까지 取扱되어 왔으며, 最近에 이에 對한 投與 方法 및 protamine에 依한 中和方法이 具體적으로 追求되어 왔다. 그러나 이들의 投與方法들은 모두 一致

하지 않아서 安全한 體外循環을 施行하기 爲해서는 heparin에 對한 個體反應과 體內代謝速度에 따르는 個人差를 考慮한 heparin 投與가 절실히 要求된다.²⁾

開心術時 體外循環을 施行하는데 必要的인 heparin의 適切한 投與는 體外循環期間중에 形成되는 低體溫下에서 致命적인 全身性 血栓을 最小限으로 防止하고, 術後 出血을 極小化하는 方法으로써 重要な 課題가 되고 있다. 따라서 開心術時 heparin 投與에 對한 많은 實驗的·臨床的 研究가 報告²⁻³⁾되고 있으며 各 著者에 따른 heparin 投與의 多様な 標準算出基準이 있다.

이들의 標準算出基準은 1966年 Hattersley⁴⁾에 의하여 A.C.T.(Activated clotting time)의 測定이 可能함

* 全南大學校 醫科大學 胸部外科學敎室
* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
College of Medicine, Chonnam National University
1988년 2월 2일 접수

으로써 더욱 활발한 연구가 이루어졌다. 現在도 體外循環時 heparin의 適正量을 維持하고 體外循環後 이를 中和할 目的으로 使用하는 protamire 量의 調節을 容易하게 함으로서 術後 出血을 줄이는데 注力하고 있다. 또한 protamine의 正確한 適正中和量의 決定이 開心術의 患者에서는 무엇보다도 重要하다.

이에 著者は 全南醫大 胸部外科學教室에서 1987年 4月부터 1987年 9月까지 開心術을 施行한 患者中 40名을 對象으로 開心術時 心筋保護目的으로 冷血 K⁺心停止液을 使用하여 術中 heparin 投與와 體外循環後의 protamire 適正中和量을 測定해서 體外循環時間 經過時 protamine, heparin量의 正確한 protocol을 만들 고자 本 研究를 施行하였다.

II. 對象 및 方法

觀察對象으로 40例의 開心術患者를 病類別로 보면 心室中隔缺損症 16例, 心房中隔缺損症 5例, Fallot氏 四徵症 2例, 心室中隔缺損症 및 肺動脈狹窄症 1例, 肺動脈狹窄症 1例, 部分心內膜床缺損症 2例, 大動脈瓣狹窄 및 閉鎖不栓症 3例, 僧帽瓣狹窄 및 閉鎖不栓症 6例, 僧帽瓣과 大動脈瓣閉鎖不栓症 2例, 僧帽瓣閉鎖不栓 및 三尖瓣閉鎖不栓症 1例, 粘液腫 1例였다(Table 1).

이들을 體外循環期間이 60分 이내(A群)와 60分 이상(B群)으로 나누어 各 群間의 術前後 A.C.T., 體重 및 體表面積에 따른 體外循環期間中 全 heparin量의 比率(全 heparin量 / 體重, 全 heparin量 / 體表面積), 全 heparin量에 對한 protamine量의 比率, 體外循環期間中의 A.C.T.(30分, 60分, 90分)를 측정하여 各 各 比率 分析하였다.

兩群에서 公히 冷血K⁺心停止液을 心筋保護目的으로 使用하였으며(Table 2), 同一하게 造成된 充填液(Table 3) 및 人工心肺器를 使用하였다. A.C.T. 測定에 있어서는 Hemochron(International Technidyne code No. 440)을 使用하였고, 2ml의 血液을 plastic syringe로 靜脈에서 採血하여 12mg의 Celite(Becton Dickinson No. 326×F 534)가 든 眞空試驗管에 注入하고 처음 30秒間은 1秒에 1回씩 거꾸로 세우면서 混合한 後 hemochron에 넣어서 첫 凝固가 보이는 時間까지를 測定하였다. 體外循環期間後 protamine sulfate의 適正中和量은 Bull 等¹⁾이 提示한 heparin量에 對한 量反應曲線(does response curve)을 作成하여

Table 1. Distribution of cardiac disease

Diagnosis	Group A	Group B
A.S.D	5	
V.S.D	12	4
T.O.F.		2
V.S.D+P.S.		1
L.A. myxoma		1
P.S	1	
P.E.C.D.	2	
A.S.I.		3
M.S.I.		6
M.S.I.+T.I.		1
M.S.I.+A.I.		2
Total	20	20

Table 2. Composition of cardioplegic solution

Fresh blood	600ml
Heparin	3,000units
20% KCL	10ml
Sodium bicarbonate	18mEq
Mannitol	15mg
Hartmann's solution	400ml
Total	1000ml

* Hct: about 25%, Measured K⁺: 28~30mEq / L, Temperature: 2~6°C, Osmolarity: 320~350 Osm, pH: 7.55~7.60

Table 3. Perfusion method and equipment

Oxygenator: bubble type(Bentley)	
Pump: roller(travenol)	
Priming: Hartmann solution	40ml / kg
Mannitol	0.8gm / kg
NaHCO ₃	1.2mEq / kg
Solumedrol	10mg / kg
Hemodilution: 24±4%	
Perfusion flow rate: 75~100ml / kg / min	
Oxygen flow: 2L / min	

이에 依存하면서 投與하였다. 이에 對한 量反應曲線의 作圖요령은 다음과 같다. X軸에 A.C.T.를 Y軸에 heparin mg / kg을 表示하고 heparin投與하기 前의 血液의 A.C.T.를 測定하여 A點으로 잡는다. heparin 2mg / kg을 右心房에 注入한 5分後에 A.C.T.를 측정하여 B點으로 잡아서 A點과 B點의 延長線이 A.C.T.

480秒 點에서 세운 垂直線과의 交叉點을 C點으로 잡았을 때 이 C點에서 追加量의 heparin을 Y軸으로부터 求하여 追加 投與한다. 追加量의 heparin 投與後 5分에 다시 A.C.T.를 測定하였을 때 나온 D點이 理論上 C點과 一致하여야 하나 個體의 heparin에 對한 反應의 差異로 因하여 C와 D는 一致하지 않으며, C, D點의 中間點(E)과 A點을 連結하는 線을 量反應曲線이라 命名하였다. 以後 體外循環期間 30分마다 A.C.T.를 測定하여 A.C.T.가 480秒 미만일 때는 480秒 維持에 必要한 追加量의 heparin을 量反應曲線으로부터 求하여 投與하였다. heparin 中和를 위해서는 A.C.T.를 測定하여 量反應曲線에 依한 體內 殘留되어 있는 heparin量을 求하였다(Fig. 1)^{2,19,20}.

觀察對象으로 한 全例에서의 術前의 heparin投與는

Table 4. Basci protocol of heparin administration.

1. Initially heparinization: 2mg / kg
2. Priming solution: following by calculation formula of priming

$$\text{blood amount(L)} = \frac{0.3(0.08 \times \text{B.W.} + \text{PV}) - (0.08 \times \text{B.W.} \times \text{Hct})}{0.38}$$
 heparin: 2000 \bar{U} / 1 pint of whole blood
3. Blood cardioplegic solution: following by composition of blood CPS
4. If ACT is less than 480 sec during extracorporeal circulation, added heparin following by Bull's dose response curve

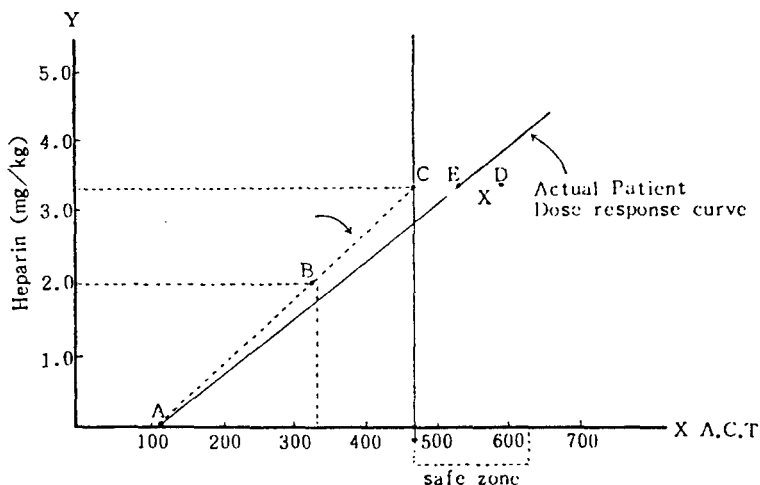


Fig. 1. Dose-response curve of individual patient group used throughout cardiopulmonary bypass.

心停止液 1,000ml에 3,000unit의 heparin과 標準算出 充填液에서 血液 1pint 當 2,000unit의 heparin, 體外循環始作前에 2mg/kg의 heparin을 준 5分後 A.C.T.가 480秒 以下時 添加 heparin을 Bull's dose-response curve에 依하여 주었다(Table 4). 體外循環이 끝난 후에 protamine의 投與는 A.C.T. 測定에 따른 殘留 heparin 100 unit當 1.3mg의 protamine을 投與하여 5分後 A.C.T. 測定時 術前 A.C.T.에 到達하지 못하면 protamine을 5mg씩 追加投與하였다(Table 5). 體外循環期間中의 A.C.T.는 480~630秒를 維持하였다.

II. 觀察 成績

가. 兩群間의 體重(B.W), 體表面積(B.S.A.), 體外循環期間(T.B.T)의 比較

體重 및 體表面積 比較時 兩群에서 有意한 差異를 보이고 있지 않으나($P > 0.05$), 體外循環時間에 對해서 兩群間은 有意한 差異를 보이고 있다($P < 0.05$)

Table 5. Basic protocol of protamine sulfate administration

1. Protamine, 1.3mg / 100 \bar{U} residual heparin at termination of bypass
2. ACT test in 5 min. after administration of protamine
3. Additional protamine in 5mg increments until pre-bypass baseline ACT level is achieved.

(Table 6).

나. 手術 前後의 A.C.T.의 變化

A群과 B群에서 모두 術前後 A.C.T.는 統計學的으로 有意한 差異가 나타나지 않았다($P=0.39$, $P=0.09$)(Table 7, Fig. 2).

다. Heparin 使用量

體重 및 體表面積에 따른 heparin量은 兩群에서 有意한 差異가 나타나지 않았다($P=0.22$, $P=0.95$)(Table 8, 9, Fig. 3, 4).

Table 6. B.W., B.S.A. and T.B.T. of the patient(mean \pm SD)

	Group A	Group B	p value
*B.W.(kg)	26.68 \pm 12.51	39.4 \pm 13.54	$p>0.05$
*B.S.A.(M ²)	0.98 \pm 0.31	1.29 \pm 0.31	$p>0.1$
*T.B.T.(min)	45.6 \pm 10.75	114.8 \pm 41.50	** $p<0.05$

* Legends; B.W.=body weight, B.S.A.=body surface area. T.B.T.=total bypass time

** Significantly different from Group A and B in total bypass time

Table 7. Comparison of pre-and post-operative ACT

	Group A	Group B
n	20	20
*z	-1.03	-1.65
*p	0.30	0.69

* Wilcoxon Matched-pairs Singed-ranks test

Table 8. Comparison of total heparin / B.W.(kg)

	No	Mean	*SD	
Group A	20	5.45	1.59	* $p=0.227$
Group B	20	4.78	1.83	* $t=1.23$

* t-test

Table 9. Comparison of total heparin / B.S.A.(mg / m²) ratio

	No	Mean	*SD	
Group A	20	138.17	32.83	* $p=0.955$
Group B	20	138.80	36.81	* $t=0.06$

* No significantly different from Group A and B in total heparin / body surface area ratio.

라. 體外循環期間에 따른 全 heparin量에 對한 protamine 適正量率의 比較

A群에서 0.58, B群에서 0.69로 有意한 差異가 나타

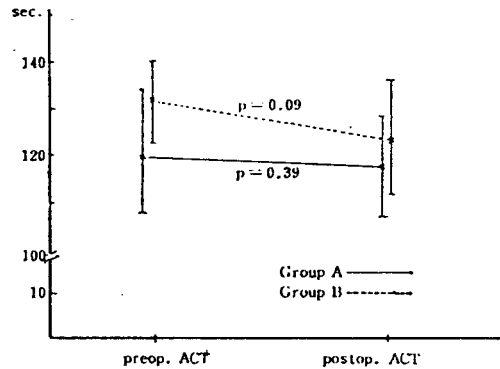


Fig. 2. Comparison of preoperative A.C.T. and postoperative A.C.T.

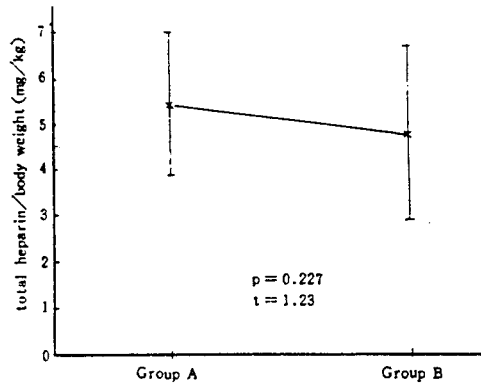


Fig. 3. Comparison of total heparin / body weight.

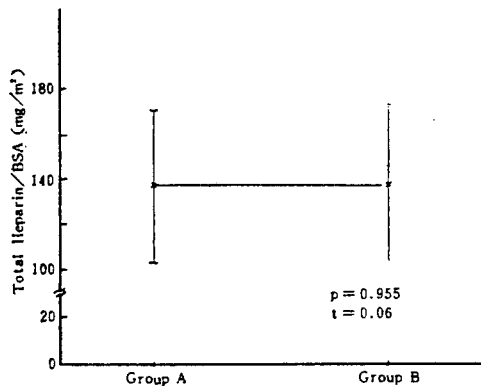


Fig. 4. Comparison of total heparin / body surface area.

났다($P=0.044$). 이는 體外循環期間의 延長은 heparin 全量에 對한 protamine 中和適正量率이 增加함을 意味한다(Table 10, Fig. 5).

마. 體外循環時間에 따른 A.C.T.의 變化

體外循環 30分과 60分의 A.C.T.의 比較時 統計學的 有意성이 없었고($P=0.39$), 體外循環 60分과 90分의 A.C.T. 比較에서도 有意한 差異가 없었다($P=0.22$), (Table 11, Fig. 6). 이는 體外循環時間 90分까지의 heparin의 添加가 必要없음을 시사한다.

Table 10. Comparison of protamine/total heparin ratio

	No	Mean	SD	
Group A	20	0.58	0.16	** $p=0.044$
Group B	20	0.69	0.18	* $t=2.08$

* t-test

** Significantly different from Group A and B in protamine/total heparin ratio

Table 11. Comparison of ACT at 30min., 60min. and 90min.

	Mean	SD	
ACT(30min.)	648.60	93.82	* $p=0.39$
ACT(60min.)	641.05	82.04	
	Mean	SD	
ACT(60min.)	647.77	90.12	** $p=0.22$
ACT(90min.)	615.08	88.33	

* No significantly different from ACT 30min. and ACT 60min.

**No significantly different from ACT 60min. and ACT 90min.

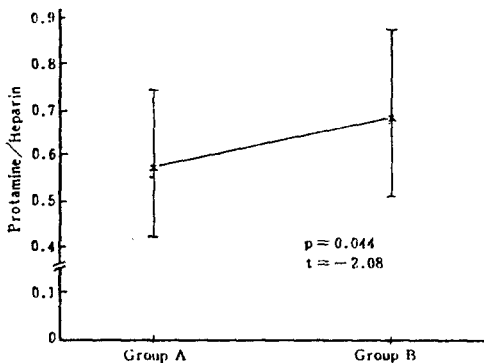


Fig. 5. Comparison of protamine/total heparin.

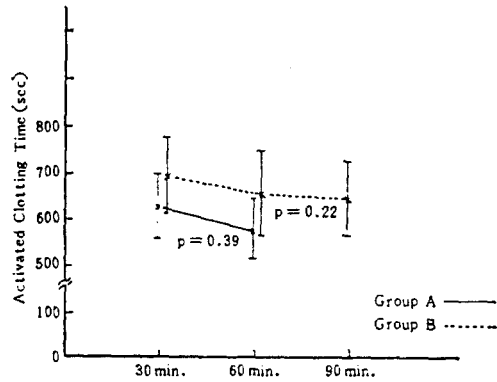


Fig. 6. Comparison of ACT at 30min, 60min, and 90min.

IV. 總括 및 考察

Heparin은 1937年 Holmin과 Ploman 등¹⁹⁾에 의해 急性血栓症의 治療에 처음으로 臨床에 紹介된 以來 開心術의 施行과 함께 適切한 抗凝固劑로 使用되기 始作하였다. 化學的으로는 Sulfated mucopoly saccharide의 heterogenous mixture로서 分子量은 6,000~20,000 dalton으로 報告되는 有機酸이다⁵⁾. heparin의 抗凝固作用은 factor IX~XII을 포함한 factor의 遮斷과 fibrinogen이 fibrin으로 轉換하는데 作用하는 經路를 強하게 遮斷한다고 알려져 있다^{3,4)} heparin의 投與方法은 體外循環 直前에 3mg/kg과 體外循環時間이 1時間經過時 1mg/kg을 添加한다는 等의 從來 多樣한 方法들이 提示되었으나^{2,6,7)} 이러한 方法은 heparin의 過多 또는 過小投與로 인한 術後血栓 및 出血等, 副作用이 나타나기 始作하여 이에 對한 修正과 補完이 거듭되었다.

Bull²⁾와 Friesen⁶⁾은 heparin投與方法에서 年齡, 體重, 身長 및 體表面積이 heparin kinetics를 豫測하는데 도움이 되지 못한다고 主張했다. 이와 反對로 體外循環中 患者의 heparin에 對한 反應感度 및 代謝速度의 差異와 人工心肺器의 灌流速度, 心搏出量 및 體溫에 따른 heparin 代謝速度의 差異 그리고 患者의 血液量差異로 인한 個人差가 甚하다고 報告하였다^{2,7)}. 또한 Jaber¹⁵⁾ Akl⁷⁾ 등은 年齡에 對한 heparin 代謝反應의 差異를 報告하여 小兒에서는 代謝速度의 亢進等을 指摘하여 成人에 비해 많은 量의 heparin과 적은 量의 protamine이 所要된다고 하였으나 本著者의 경우는 年齡에 對한 各群에 差異가 나타나지 않아서

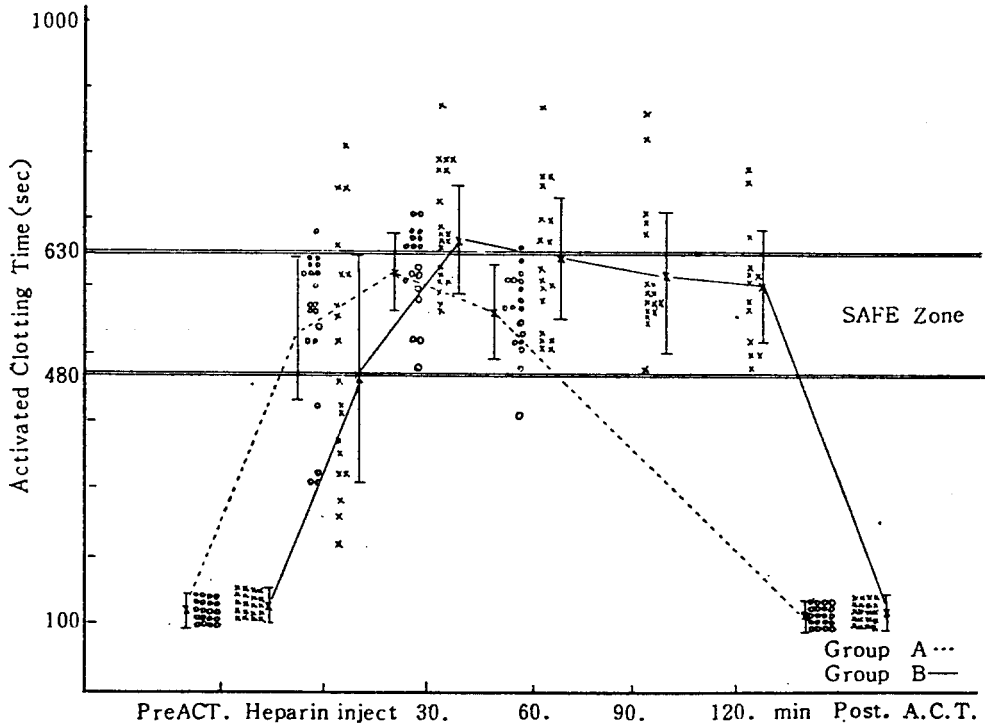


Fig. 7. Changes of ACT during extracorporeal circulation.

Bull 等の主張에 同意하였다.

體外循環中 抗凝固値는 여러가지 方法이 提示되어 heparin 效果를 測定하는데 W.B.C.T.(Whole Blood Coagulation Time), A.P.T.T.(Activated Partial Thromboplastin Time), B.A.R.T.(Blood Activated Recalcification Time), Hemotensimetry, A.C.T.(Activated clotting time) 等이 있으며, 이중에서 A.C.T.는 測定에 所要되는 時間이 짧고 그 結果가 正確하여 手術室에서 손쉽게 測定될 수 있기 때문에 適合한 方法으로 많이 利用되고 있다.

A.C.T.는 血液凝固에 關與하는 factor中 血小板과 factor VII을 除外한 기타 factor(特히 factor VIII)의 缺乏에 아주 敏感하다고 한다⁴⁾. Bull 等²⁾은 量反應曲線을 作成하여 個人的 差를 考慮한 heparin 投與에 큰 奇與를 하였다^{2,7)}. 特히 體外循環時間이 20分~30分 程度의 時間이 要求되는 경우 在來式方法에 依한 過多 投與를 막을 수 있고, 應急患者에서 다시 heparin의 投與가 要求되는 경우나 本來 存在하는 抗凝固狀態評價 및 體外循環後 protamine 量의 決定을 쉽게 하였다. 本 研究에서는 心筋保護目的으로 冷血K⁺心停止

液을 使用한 경우, 體外循環時間 後 90分 까지는 heparin의 添加가 必要없는 것으로 나타났다. 이에 따라 近來에는 A.C.T.에 立脚한 量反應曲線에 의하여 heparin 投與가 一般化되고 있다. A.C.T.는 heparin 濃度와 直線形 相關關係가 있음이 證明되었으며^{2,4,17,18)}, 量反應曲線上에서 體外循環에 必要한 安全地域(safe zone)에 對하여 各 著者마다 主張을 달리하여 A.C.T.가 400秒 以下이면 fibrin monomer가 血漿內에서 發見되기 始作하며 fibrinogen platelet의 消耗가 增加하고 microthrombi가 出現할 可能性이 크다고 하였다^{8,9)}. 또한 A.C.T.가 630秒 이상時에 heparin值에 對한 量反應曲線의 一直線上 關係가 消失되며, 腦出血 可能性도 增加된다고 한다. 그러나 아직까지 heparin의 投與에 一定한 protocol이 定해지지 않아 病院 및 實驗室마다 各各 다른 方法들을 使用하고 있다^{2,9,20,21)}.

著者는 開心術時 心筋保護方法인 冷血K⁺心停止液을 使用하였으며, 이는 滲透壓의 維持가 쉽고 酸素運搬能力을 갖고 있어 代謝活動의 維持가 容易하며 體外循環器에서 쉽게 얻을 수 있는 利點이 있으나 心停止液 自體에 heparin 添加가 必須的이라는 短點을 가지

고 있다. 이는 本 研究에서 體外循環期間中 比較의 높은 A.C.T.를 維持하고 있는 것에도 一致한다. protamine은 arginine을 含有한 監基性으로 多量投與時 오히려 抗凝固作用을 나타내며 3mg/kg 이상 投與하면 factor III을 缺乏시켜 antithromboplastin으로 作用한다¹²⁾. 또한 過少中和時는 heparin rebound phenomenon의 主 原因으로 나타나서 術後出血의 重要한 要因으로 指摘되고 있다. 이에 適正量의 投與가 提示되어 왔으며, 이에 對해서 많은 學者들이 意見을 달리하고 있다^{2,7,16)}.

Bull²⁾, Akl⁷⁾, Culliford¹⁰⁾ 등은 heparin 100unit를 中和하는데 必要한 protamine量을 1.0~1.3mg으로 主張하였고 Verska 等¹¹⁾은 0.5~0.75mg, Maltos¹²⁾, Babka¹³⁾ 등은 1.5mg을 主張하였다. 著者는 Bull 等²⁾의 主張을 받아들여 1.3mg을 葡萄糖에 混合하여 decannulation直後에 靜脈內 點適後 A.C.T. 測定時 術前과 비슷한 A.C.T.를 얻을 수 있었다. 또한 heparin rebound phenomenon은 一例도 없었으며, 術後 多量 出血도 發見하지 못했다. 이와같이 手術手技의 發達로 因한 多樣한 手術과 複合手術로 因해 體外循環期間의 延長으로 近來에는 더욱 正確한 heparin投與와 protamine의 適正量이 切實히 要求되어 이에 對한 關心과 理解가 더해가고 있는 듯하다.

Verska¹⁴⁾은 體外循環에 따른 heparin에 對한 protamine의 量은 體外循環 經過時 일어나는 赤血球 및 血小板破壞로 因한 heparin neutralizing factor의 所要量이 增加하여 血液凝固가 일어난다 하였으나 이와 相反하여 著者는 體外循環經過에 따라서 protamine 量의 有意한 增加를 보이고 있을 뿐만 아니라 追加的인 protamine의 投與가 必要 없었다.

V. 結 論

全南醫大 胸部外科學 敎室에서 1987年 4月부터 1987年 9月까지 開心術을 施行한 患者中 體外循環時間이 60分 以內를 A群, 60分 부터 120分까지를 B群으로 나누어 各各 20例를 對象으로 心筋保護目的으로 冷血K⁺心停止液의 使用에 따르는 heparin 投與와 體外循環時間 延長에 A.C.T.의 變化 및 protamine의 適正要求量을 서로 比較分析하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. A群과 B群間의 比較時 術前 A.C.T.와 術後 A.C.T.의 差異는 없었다.

2. 體重, 體表面積에 對한 heparin 全量은 A群과 B群 사이에 有意한 差異가 없었다.

3. heparin量에 對한 protamine量은 A群이 0.58인 것에 비해 B群이 0.69로 有意한 增加를 보이고 있었다. 이는 B群에서 heparin量에 對한 protamine量은 A群에 비해 보다 많이 要求되었다.

4. B群에서 體外循環中 A.C.T. 30分, 60分, 90分을 各各 比較한 結果 서로間의 有意한 變化는 없었다. 이는 體外循環時間이 延長되어도 heparin의 追加는 必要 없는 것으로 思料되었다.

5. 各 群에서 體外循環中에 A.C.T.는 適正線(A.C.T. 400~630秒)의 維持가 可能하였고 많은 경우에 比較적 높은 A.C.T.를 維持하고 있었다.

6. 體外循環期間中 A.C.T. 630秒 以上인 경우에서도 이에 對한 合病症의 發生은 없었다.

REFERENCES

1. McLean, J. Thromboplastic action of cephalin. *Am. J. Physiol.* 41:250, 1916.
2. Bull, B.S., Korpman, P.A., Huse, W.M., & Briggs, B.D.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin Protocols. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 69:674, 1975.
3. Bull, B.S., Huse, W.M., Brauer, F.S., & Korpman, R.A.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose response curve to individualize heparin & protamine dosage. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 72:875, 1975.
4. Hattersley, P.G.: Activated Cogulation time of whole blood. *J.A. M.A.* 196:150, 1966.
5. Gervin, A.S.: Complications of heparin therapy. *Surg. Gyne. Obst.* 140:789, 1975.
6. Friesen, R.H., Clement, A.J.: In dividial response to heparinization for Extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72:875, 1976.
7. Akl, B.F., Vargas, G.M., Neal, J., Robillard, J., & Kelly, P.: Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79:97, 1980.
8. Young, J.A., Kisker, C.T., & Doty, D.B.: Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann. Thorc. Surg.* 26:321,

1978.

9. Heiden, D., Mielke, C.H., Rodvien, R., et al.: *Platelets, hemostasis and thromboembolism during treatment of acute respiratory insufficiency with extracorporeal membrane oxygenation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70:644, 1975.
10. Culliford, A.T., Gitel, S.N., Starr, N., Thomas, S.T., Baumann, F.G., Wessler, S., & Spencer, F.C.: *Lack of correlation between activated clotting time & plasma heparin during cardiopulmonary bypass. Ann. Surg.* 193:105, 1981.
11. Verska, J.J.: *Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. Ann. Thorac. Surg.* 24:170, 1977.
12. Mattox, K.L., Guinn, G.A., P.A., & Beall, A.C.: *Use of the activated Coagulation time in intraoperative heparin reversal for cardiopulmonary operation. Ann. Thorac. Surg.* 19:634, 1975.
13. Babka, R., Colby, c., El-Etr, A., & Pifarré: *Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73:780, 1977.
14. Verska, J.J.: *Control of hemorrhage following cardiopulmonary bygass, Ann. Thorac. Surg.,* 13:87,

1972.

15. Jaber, M., Bell, W.R., and Benson, D.W.: *Control of heparin Therapy in open-heart surgery, J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:133, 1974.
16. David, R.J., Schwartz, A.J.: *Monitoring heparin anticoagulant and its neutralization.*
17. Congdon, J.E., Kordinal, C.G., & Wallin, J.D.: *Monitoring heparin therapy in hemodialysis. J.A. M.A.* 226:1529, 1973.
18. Robin, J.W.: *Discussion of Young et al: Adequate anticogulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and five appearance of fibrin monmer. Ann. Thoracic. Surg.* 26:231, 1978.
19. Holmin, N., and Ploman, K.G. *Thrombosis of central vein of retina treated with heparin. Lancet,* 1:664, 1938.
20. 金東春·李 行; 개심술시 Activated Clotting Time 을 이용한 Heparin 및 Protamine양 조절에 관한 임상적 관찰, 대한흉부외과학회지, 13 : 346, 1980.
21. 徐忠憲·南忠照·金秉烈·柳柄河·李正浩·柳會性; 개심술시 Activated Clotting Time을 이용한 Heparin 투여조절에 관한 임상적 고찰, 대한흉부외과학회지, 16 : 281 : 1983.