

Clinical Effects of Preoperative treated-Methylprednisolone in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Seok-Cheol Choi^{1†}, Yang-Weon Kim² and Jung Hoon Jang³

¹Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea. ²Department of Emergency Medicine, Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan 614-735, Korea. ³Head of Epidemiology/Biostatistics Team, Regional Clinical Trial Center, Busan Paik Hospital, Inje University, Busan 614-735, Korea

Cardiopulmonary bypass (CPB) for cardiac surgery induces the production and release of numerous chemotactic substances and cytokines, ensuing systemic inflammatory response that causes postoperative major organ dysfunctions. We performed a randomized, prospective study to investigate clinical effects of preoperative treated-methylprednisolone for preventing inflammation in pediatric cardiac surgery with CPB. Thirty pediatric patients scheduled for elective cardiac surgery were randomized to either control ($n=15$) or steroid group ($n=15$, 10 mg/kg of methylprednisolone). Arterial blood samples were taken before and after the operations for measuring total leukocyte (T-WBC) and differential counts, platelet counts, interleukin-6 (IL-6), myeloperoxidase (MPO), neuron specific enolase (NSE), troponin-I (TNI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine levels. Postoperative parameters such as pulmonary index (PI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), 24 hrs and total bleeding volumes, mechanical ventilating (MVP) and intensive care unit (ICU)-staying periods, and hospitalization were assessed. T-WBC, neutrophil fraction, IL-6, MPO, NSE, TNI, AST and creatinine levels, bleeding volumes, PI, and MVP at the postoperative periods were lower or shorter in steroid group than in control group ($P<0.05$). These findings indicated that preoperative administration of methylprednisolone attenuated CPB-induced inflammatory reactions, contributing to postoperative recovery of patients underwent cardiac surgery.

Key Words: Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Inflammatory reaction, Methylprednisolone

서 론

심장수술 시 보편적으로 적용하는 심폐바이패스 (cardiopulmonary bypass)의 산화기 및 순환회로의 비내피성 이물질 표면에 대한 혈액의 접촉은 수많은 화학주성 인자와 혈관 활성 물질의 생성 및 방출을 자극하고 이로 인해 발생한 비정상적인 전신염증반응은 수술 후 주요 장기기능 장애의 원인이 된다. 심폐바이패스의 개시는 혈소판, 호중구, 단구, 대식세포의 활성화와 함께, 고전경로 및 부경로를 통한 보체 활성화, 그리고 그로 인한 응고계, 섬유소용해계, 칼리크레인계 (kallikrein cascade)의 활성화작을 자극하며, 내독소 및

많은 cytokines의 방출을 유도하고 혈관내피세포의 투과성 증가를 일으키는 매우 복잡하고 다면성의 비생리학적 반응을 일으킨다 (Hammerschmidt et al., 1981; Jansen et al., 1991; Markewitz et al., 1993; Redmond et al., 1993; Kawamura et al., 1995; Ashraf and Tian, 1997; Choi, 2004). 활성화된 백혈구는 혈관에서 조직 쪽으로 이동하여 다양한 단백질 분해효소 및 elastase를 방출시켜 혈관 및 실질세포의 손상을 일으킨다. 잇따라 지속되는 전신염증반응은 매개물질 (내독소 및 cytokines)의 추가적 방출에 의해 더욱 증폭된다. 심폐바이패스에 의해 야기되는 생리학적 손상으로는 신경학적 장애, 폐기능 장애, 신장기능 장애 및 혈액학적 문제 등을 들 수 있으며 수술 후 이환율 및 사망률 증가의 원인이 된다 (Hammerschmidt et al., 1981). 전신염증반응과 관련된 또 다른 임상증세로는 발열, 체액저류로 인한 전신부종 및 심근부종, 혈동력학의 비정상적 변화 등이 있다.

많은 연구자들은 이러한 심폐바이패스의 유해한 전신염증 효과들을 예방하거나 완화시켜줄 경우 수술 후 환자의 이

*논문 접수: 2005년 8월 8일

수정재접수: 2005년 9월 2일

†교신저자: 최석철, (우) 609-757, 부산광역시 금정구 부곡3동 9, 부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Tel: 051-510-0564, 0569, Fax: 051-510-0568

e-mail: scchoi@cup.ac.kr

환율 감소 및 회복에 도움이 되리라는 판단 하에 많은 노력들을 기울여 왔었다. 그동안 여러 연구자들에 의해 동물실험이나 임상적용을 통해 개발되어온 염증반응 완화 방법들은 스테로이드의 사용 (Jansen et al., 1991; Engelman et al., 1995; Kawamura et al., 1995), aprotinin의 사용 (Hill et al., 1995), heparin-bonded circuit의 사용 (Redmond et al., 1993), ultra-filtration (Choi, 2004), 백혈구제거 필터의 사용 (Choi, 2001), cytokines나 부착분자 (adhesion molecules)에 대한 항체 및 soluble complement receptor의 사용 (Dreyer et al., 1995; Finn et al., 1996) 등이 있다.

이러한 방법들 중 일부는 이미 임상에 적용되고 있긴 하나 비용이 고가이고, 또 일부 방법들은 동물실험에 있어서는 그 효과가 입증되었으나 실제 임상적용을 위해 좀 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 그러나 스테로이드는 사용이 용이하고 값이 저렴하며 다른 많은 선택적 항염증 약물에 비해 여러 수준에서 염증반응을 억제할 수 있는 장점을 가지고 있어 여러 임상상황에서 전통적으로 많이 사용되어온 대표적 항염증 제제이다. 스테로이드를 이용한 기존의 연구보고들이 많이 있으나 이들 연구의 대부분은 성인 심장수술 환자들을 대상으로 한 보고가 주류를 이루고 있을 뿐만 아니라 그 효과 유무 역시 논쟁 중에 있다.

성인에 비해 상대적으로 생리학적으로 취약한 소아일 경우 심폐바이패스를 동반한 심장수술 시 성인보다 심폐바이패스의 유해한 효과에 대한 손상 정도가 비교적, 크며 그로 인한 심장수술 후 합병증 발생 시 치료에 어려움을 겪게 된다. 특히 복잡 심기형 심장수술을 시행할 소아 환자들에 있어 예상되는 장시간의 심폐바이패스는 수술 후 환자의 회복에 심대한 영향을 미치므로 이러한 심폐바이패스 관련 병태생리의 완화나 조절을 위한 특정 방법의 예방적 사용은 임상적으로 매우 중요한 일일 것이다.

본 연구자들은 심폐바이패스를 이용하여 선천성 심장병 근치술을 시행하는 소아 환자들을 대상으로 심장수술 전 투여한 스테로이드의 임상 효과를 규명하기 위해 전향적 연구를 시행하게 되었다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2003년 1월부터 2003년 12월까지 심폐바이패스를 이용하여 심장수술을 시행하기로 예정된 소아 환자들 중 수술 전 신경 및 뇌혈관 질환, 면역계 질환, 혈액 질환, 간장 질환, 신장 질환, 폐 질환을 가진 환자나 부신피질 호르몬 투여 경험이 있는 환자를 제외한 30명의 환자들을 연구 대상으로 하였다. 연구 목적에 따라 대상 환자들을 무작위로 스테로이드 비투여군 (이하 대조군, $n=15$)과 스테로이드 투여군 (10

Table 1. Demographic characteristics of control and steroid groups

Characteristics	Group	
	Control	Steroid
Number of patient	15	15
Gender (male : female)	11 : 4	10 : 5
Age (month)	21.6±11.5	20.9±10.3
Body weight (kg)	12.0±3.7	11.8±3.7
Perfusion rate (L/min/m ²)	2.6±0.2	2.6±0.2
NT (°C)	27.5±2.7	27.8±2.5
ACC (min)	73.8±26.2	72.5±26.2
TBT (min)	110.4±35.1	108.3±32.5

Data were expressed as mean ± standard deviation (SD)

There were no significant differences in the characteristics between two groups ($P>0.05$)

Abbreviation: NT, nasopharyngeal temperature during cardiopulmonary bypass; ACC, aortic cross-clamping time; TBT, total bypass time

mg/kg, $n=15$, 이하 스테로이드군)으로 분류하였다. 전체 환자들에 대해 전향적이고 무작위적인 이중 맹검법을 적용하여 연구하였다. 양 군 간에 임상적으로 특별한 차이는 없었다 (Table 1).

2. 연구 방법

1) 스테로이드의 투여

Methylprednisolone (Solumedrol®, 근화제약, 한국)을 수술 시작 1시간 전 스테로이드군으로 선정된 환자에게 정맥 투여 하였다.

2) 심폐바이패스

심폐바이패스 시 인공 심폐기는 비박동성 5-head roller pump (3M Healthcare Co., America)를 사용하였다. 모든 환자들에게 동일 회사의 막형산화기 (Medtronic Inc., America), 동맥혈 필터 그리고 순환회로 (Donam Co., Korea)를 사용함으로써 연구 결과의 오차발생을 최소화 시켰다. 체외순환회로를 환자의 심장에 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성시간이 최소 450초 이상 유지되도록 하였다. 인공 심폐기 충전액으로 Hartmann 용액, 20% mannitol (2.5 ml/kg), sodium bicarbonate (10 meq), calcium gluconate (1 g), ascorbic acid (0.5 g) 등을 사용하여 적혈구 용적률이 약 25% 정도 유지되게 하였다. 심폐바이패스 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술시 심 정지 유도 및 심근 보호를 위해 냉각 혈액심정지액 (4:1)을 상행 대동맥의 기시부에 주입하였으며 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용하였다. 양 군 모두에 대해 비박동성의 중등도 저체온 심폐바이패스를 적용하였고 혈류는 2.4~2.8 L/min/m²로 관류하였다. 심폐바이패스 시 동맥혈액의 산 염기 평형 및 가스는 양 군 모두 온도 비보정의

α -stat 방식으로 하되 PaCO₂를 약 35~40 mmHg 범위로 유지시켰다. 심폐바이패스 중 평균 동맥혈압은 모든 환자에 있어 50~70 mmHg 범위로 가능한 유지하였고, 만일 50 mmHg 이하일 경우 phenylephrine을, 그리고 70 mmHg 이상일 경우 sodium-nitroprusside를 각각 투여하여 혈압을 정해진 범위 내로 조절하였다. 심폐바이패스 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin 양의 1~1.2 배로 투여하여 혈액활성응고 시간이 정상치로 회복되게 하였다.

3) 측정 변수

(1) 총 백혈구 수 및 분획세포 비율

모든 환자들에 대해 심폐바이패스 시작 전 (이하 Pre-OP) 과 심폐바이패스 종료 직후 (이하 Post-OP)의 두 시기에 요골동맥으로부터 채취한 말초혈액을 이용하여 총 백혈구 수 및 호중구 분획을 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(2) 혈소판 수

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 이용하여 혈소판 수를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(3) 염증 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 염증 표지자인 interleukin-6 (IL-6)을 측정하여 양 군 간에 비교하였다. IL-6 측정은 EIA 방법에 따라 상품화된 Quantikine HS human IL-6 kit (R&D System, America)를 구입하여 Bio-Tec microplate reader (Bio-Tek Instrument, America) 장비로 분석하였다.

(4) 호중구 활성화 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 호중구의 활성화 정도를 나타내는 표지자인 myeloperoxidase (MPO) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Myeloperoxidase 농도 측정의 원리는 sandwich method로서 Bioxytech MPO enzyme immunoassay kit (Bioxytech., America)를 이용하여 SLT reader (Rainbow Lab instrument, Austria) 장비로 측정하였다.

(5) 뇌손상 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 뇌손상 표지자인 neuron specific enolase (NSE) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. NSE 측정은 immunoradiometric assay 방법에 따라 상품화된 kit인 ELSA-NSE를 구입하여 γ -counter (Packard Co., America)로 측정하였다.

(6) 심장 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 심장 표지자인 troponin-I (TNI) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. TNI 농도는 상품화된 kit인 Axsym troponin-I (Abbott, America)를 구입하여 Axym (Axym Co., America) 장비로 측정하였다.

(7) 간장 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 간기능 표지자인 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(8) 신장 표지자

상기의 두 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 신장 표지자인 creatinine 및 blood urea nitrogen (BUN) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(9) 기타 변수

수술 후 폐지수 (PaO₂/FiO₂), 수술 후 24시간 및 총 출혈량, 기계호흡 보조시간, 중환자실 치료기간, 재원 일수 등을 함께 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다.

3. 자료의 분석 및 통계처리

각 그룹 내의 연속 측정 변수들 (총 백혈구 수 및 호중구 분획, 혈소판 수, 염증 표지자, 호중구 활성화 표지자, 뇌손상 표지자, 심장 표지자, 간장 표지자, 신장 표지자)은 Wilcoxon signed-rank test로 통계적 검정을 하였고 상기의 변수들과 기타 수술 후 변수들의 양 군 간의 비교에는 Mann-Whitney test를 적용하여 군 간 차이를 검정하였다. 자료의 분석은 전문 통계 프로그램인 SAS를 이용하였고 $P \leq 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 가능한 모든 자료의 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 총 백혈구 수의 변화

총 백혈구 수는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에 있어 Post-OP 시 총 백혈구 수는 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 적었다 ($10,320 \pm 3,754/\text{mm}^3$ vs $12,439 \pm 4,167/\text{mm}^3$, $P = 0.03$, Fig. 1).

2. 호중구 분획

호중구 분획 비율은 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였으며 ($P < 0.05$), 그 증가 정도는 스테로이드군이 대조군보다 작았다 ($63.3 \pm 8.9\%$ vs $74.7 \pm 10.9\%$, $P = 0.02$, Fig. 2).

3. 혈소판 수

혈소판 수는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 감소를 보였으나 ($P < 0.05$), 양 군 간에는 어느 시기에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 3).

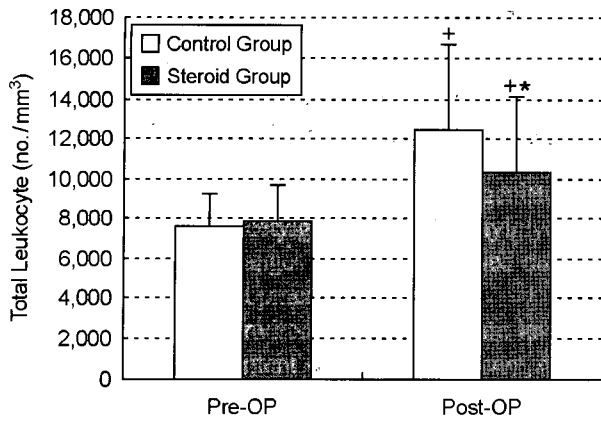


Fig. 1. Total leukocyte counts in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P<0.05$ when compared with each Pre-OP value). Total leukocyte count at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P<0.05$). Pre-OP = immediately after induction of anesthesia; Post-OP = immediately after termination of cardiopulmonary bypass.

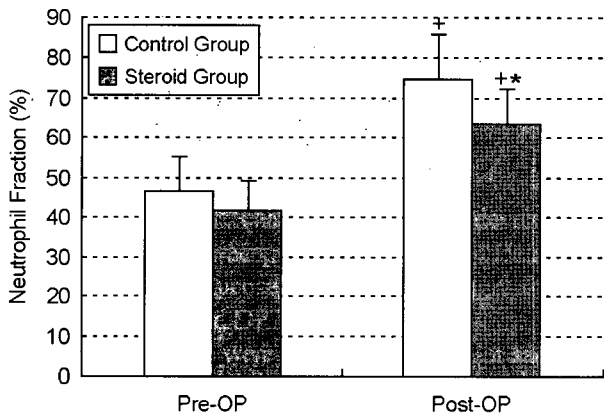


Fig. 2. Neutrophil fractions in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P<0.05$ when compared with each Pre-OP value). Neutrophil fraction at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P<0.05$).

4. Interleukin-6 농도

염증 표지자인 interleukin-6는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였으며 ($P<0.05$), 그 증가 정도는 스테로이드군이 대조군보다 작았다 (18.5±7.1 pg/mL vs 27.1±11.5 pg/mL, $P=0.02$, Fig. 4).

5. Myeloperoxidase 농도

호중구의 활성 표지자인 myeloperoxidase 농도는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였으며 ($P<0.05$), 그 증가 정도는 스테로이드군이 대조군보다 작았다 (15.6±5.8 ng/mL vs 31.7±10.6 ng/mL, $P=0.02$, Fig. 5).

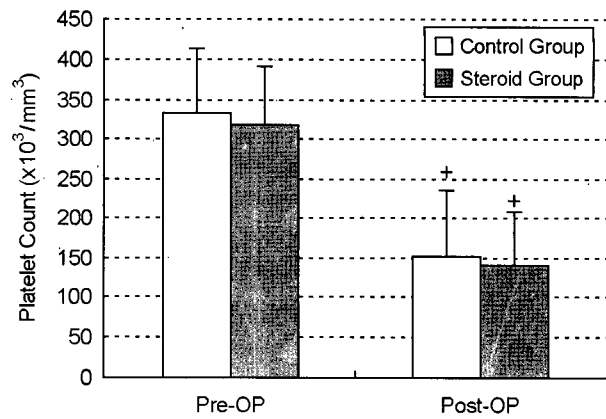


Fig. 3. Platelet counts in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P<0.05$ when compared with each Pre-OP value). There were no significant differences between two groups at any sampling times.

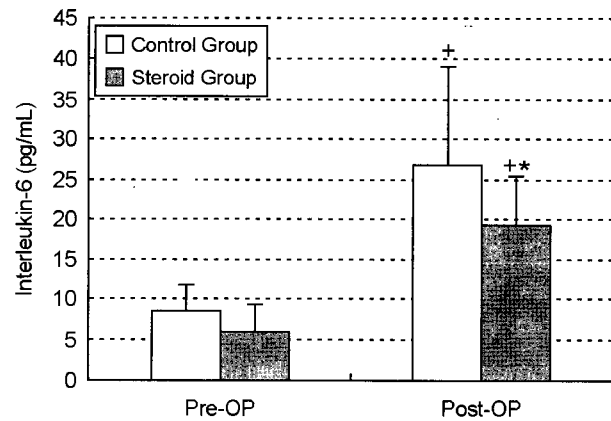


Fig. 4. Serum levels of interleukin-6 (IL-6) in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P<0.05$ when compared with each Pre-OP value). IL-6 level at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P<0.05$).

6. Neuron specific enolase 농도

Neuron specific enolase 농도는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였으며 ($P<0.05$), 그 증가 정도는 스테로이드군이 대조군보다 작았다 (17.0±6.3 ng/mL vs 24.5±9.5 ng/mL, $P=0.03$, Fig. 6).

7. Troponin-I 농도

심장 표지자인 troponin-I 농도는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 Post-OP 시 유의한 증가를 보였으며 ($P<0.05$), 그 증가 정도는 스테로이드군이 대조군보다 작았다 (19.4±6.4 ng/mL vs 25.9±8.7 ng/mL, $P=0.04$, Fig. 7).

8. Aspartate aminotransferase 농도

Post-OP 시 aspartate aminotransferase (AST) 농도는 대조군

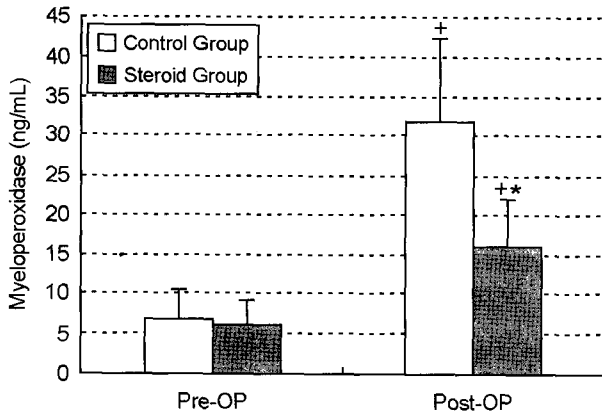


Fig. 5. Serum levels of myeloperoxidase in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P < 0.05$ when compared with each Pre-OP value). Myeloperoxidase level at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P < 0.05$).

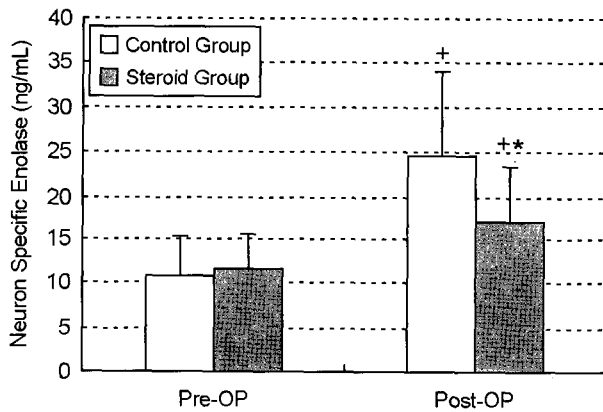


Fig. 6. Serum levels of neuron specific enolase (NSE) in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P < 0.05$ when compared with each Pre-OP value). NSE level at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P < 0.05$).

의 경우 Pre-OP (기준치)에 비해 약간 증가하였고 스테로이드군의 경우 약간 감소한 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($P > 0.05$). 군 간의 비교에서는 Post-OP 시 AST 농도는 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 낮았다 (23.6 ± 10.2 unit/L vs 33.6 ± 14.7 unit/L, $P = 0.03$, Table 2).

9. Alanine aminotransferase

Post-OP 시 alanine aminotransferase (ALT) 농도는 양 군 모두 Pre-OP (기준치)에 비해 유의한 변화가 없었고 ($P > 0.05$) 군 간에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Table 2).

10. Creatinine 및 BUN

Post-OP 시 creatinine과 BUN 농도 둘 다 양 군 모두 Pre-

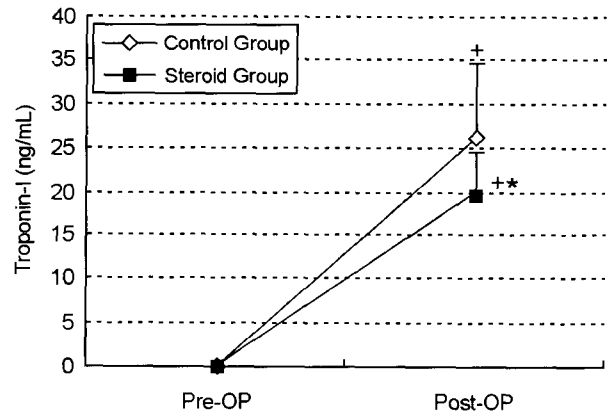


Fig. 7. Serum levels of troponin-I (TNI) in control and steroid groups at pre- and post-operative periods (+, $P < 0.05$ when compared with each Pre-OP value). TNI level at post-operative period was lower in steroid group than in control group (*, $P < 0.05$).

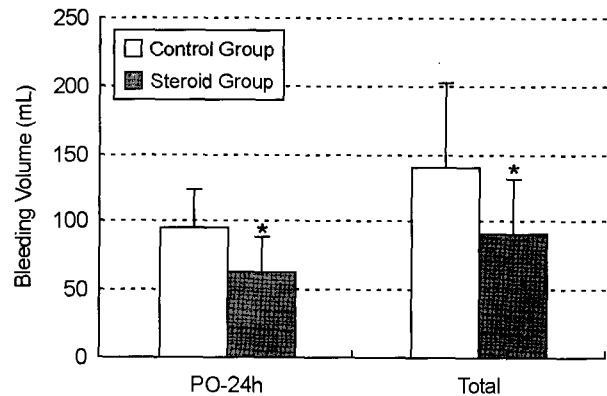


Fig. 8. Bleeding volumes at postoperative period in control and steroid groups. Postoperative 24 hrs and total bleeding volumes in steroid group were lower than those in control group (*, $P < 0.05$).

OP (기준치)에 비해 유의한 변화가 없었고 ($P > 0.05$), 다만 creatinine만 스테로이드군이 대조군보다 Post-OP 시 유의하게 더 낮았다 (0.5 ± 0.1 mg/dL vs 0.6 ± 0.1 mg/dL, $P = 0.04$, Table 2).

11. 수술 후 출혈량

수술 후 24시간 출혈량 (63.3 ± 25.6 mL vs 94.6 ± 28.7 mL, $P = 0.02$)과 총 출혈량 (90.5 ± 41.3 mL vs 140.7 ± 63.2 mL, $P = 0.03$) 둘 다 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 더 적었다 (Fig. 8).

12. 기타 변수

수술 후 폐지수 (584.2 ± 257.6 vs 467.3 ± 245.1 , $P = 0.04$)는 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 높았고, 기계호흡 보조시간 (13.5 ± 4.8 hrs vs 16.7 ± 5.1 hrs, $P = 0.04$)은 스테로이드

Table 2. Results of biochemical analysis in control and steroid groups

Parameters	Control group	vs	Steroid group
	Pre-OP		Post-OP
AST (unit/L)	28.2±7.5 vs 26.4±6.9		33.6±14.7 vs 23.6±10.2*
ALT (unit/L)	16.4±6.3 vs 15.6±6.8		16.2±9.0 vs 14.8±8.2
BUN (mg/dL)	14.3±5.9 vs 13.7±4.3		13.2±8.6 vs 12.3±8.5
Creatinine (mg/dL)	0.5±0.0 vs 0.5±0.0		0.6±0.1 vs 0.5±0.1*

Data were expressed as mean ± SD

*, $P < 0.05$ (when compared with control group)

Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen

군이 대조군보다 유의하게 낮았다 (Table 3). 중환자실 치료기간과 재원일수는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$).

고 찰

1974년 Dietzman 등 (1974)은 심폐바이패스를 이용한 심장수술 동안 스테로이드의 사용이 환자의 전신혈관 저항을 낮추고 심박출량을 증가시켜 주었다고 보고한 이래 스테로이드는 심폐바이패스와 관련된 전신염증반응을 완화시키기 위한 가장 보편적 방법으로 권장되어 왔고 초창기의 연구 방향은 주로 혈동력학적 부분에 초점이 맞춰졌었다.

Rao 등 (1977)은 심폐바이패스 전 methylprednisolone 1 g을 투여함으로써 대조군에 비해 심근경색, 심부정맥, 뇌혈관문제, 폐색전증의 발생률, 수술 후 합병증 발생률 등이 낮았음을 관찰하였다. Fecht 등 (1978)은 심폐바이패스 동안 투여한 스테로이드가 전자현미경 소견 상 심근 보호 효과를 제공해 주었고 수술 한 광상동맥 혈류량과 수술 후의 소변배출량을 증가시켜 주었다고 보고하였다. Niazi 등 (1979)은 심폐바이패스 전 투여한 prednisolone과 dexamethasone과 같은 스테로이드 제제가 심박출 지수 및 말초혈액 순환의 향상과 폐혈관 저항의 감소를 가져다 주었다고 주장하였다. 그 이후 연구들은 심폐바이패스 동안 스테로이드의 사용을 또 다른 관점에서 다루었다. 이들 연구자들의 관심은 수술 후 환자의 상태뿐만 아니라 급성기 반응 매개체들에 대한 스테로이드의 완화 효과였다.

Tennenberg 등 (1986)과 Cavarocchi 등 (1986)은 스테로이드가 심폐바이패스로 인한 보체매개성 호중구 활성화, 수술 후 기관지 폐포 세척액 내의 과립백혈구 수, 폐내 백혈구격절 (pulmonary leukostasis) 등을 감소시켜 주었다고 보고하였다. Jansen 등 (1991)은 마취유도 후 methylprednisolone을 투

Table 3. Comparison between control and steroid groups regarding other clinical parameters

Parameters	Group	
	Control	Steroid
PI (PaO ₂ /FiO ₂)	467.3±245.1	584.2±257.6*
MVP (hrs)	16.7±5.1	13.5±4.8*
ICU-stay (hrs)	61.3±28.9	56.1±18.7
Hospitalization (days)	11.1±7.5	11.2±6.1

Data were expressed as mean ± SD

*, $P < 0.05$ (when compared with control group)

Abbreviation: PI, pulmonary index; ICU, intensive care unit; MVP, mechanical ventilatory supporting period

여 받은 환자군이 심폐바이패스 실시에 따라 비록 C3a 및 elastase의 혈중 농도는 플라시보군과 비슷했지만 leukotriene B4와 tissue plasminogen activator의 혈중 레벨은 유의하게 낮았다고 보고한 바 있다. Jorens 등 (1993) 역시 마취유도 후 methylprednisolone (30 mg/kg)을 투여 받은 환자군이 플라시보 투여군과 심폐바이패스에 따른 C3a 혈중 농도는 유사하였으나 보다 낮은 IL-8 농도와 호중구 감소증이 덜 일어났음을 관찰하였고 스테로이드군으로부터 수거한 폐포 대식세포가 대조군의 경우보다 IL-8을 보다 적게 분비했음을 알았다. 이 외의 많은 연구자들은 스테로이드의 사용이 proinflammatory cytokines인 IL-1 (Engelman et al., 1995), IL-6 (Hill et al., 1995b; Kawamura et al., 1995; Teoh et al., 1995; Diego et al., 1997; Kawamura et al., 1999), IL-8 (Engelman et al., 1995; Kawamura et al., 1995; Kawamura et al., 1999; Teoh et al., 1995; Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996), TNF- α (Hill et al., 1995a; Hill et al., 1995b; Teoh et al., 1995; Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996)의 생성을 감소시켜주고, 혈장 내독소 증가의 완화 (Wan et al., 1999), 기관지 상피세포의 nitric oxide 농도 증가의 감소 (Hill et al., 1995b), 호중구 CD11b surface glycoprotein upregulation의 감소 (Hill et al., 1994; Hill et al., 1995a), 심박출 지수의 향상 (Kawamura et al., 1995), 발열 발생률의 감소 (Wan et al., 1997) 등을 가져다 주었음을 증명하였다. 또한 스테로이드는 proinflammatory cytokines에 대한 억제 효과뿐만 아니라 anti-inflammatory cytokine인 IL-4와 IL-10의 생성을 증가시켜 심폐바이패스로 인한 염증반응의 발생 및 증폭을 억제하는 효과 역시 가지고 있다 (Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996; Wan et al., 1997).

한편, 스테로이드의 이러한 유용한 임상 효과에도 불구하고 사용 여부에 대한 논란이 있었는데 그 이유는 이 약물로 인한 억제된 염증반응의 잠재적 유해 효과가 환자의 면역기능의 억제 및 수술창상 부위의 치유에 있어 문제발생 가능성 때문이었다. 그러나 심장수술 시 1~2회 정도의 일시적 투여는 임상적으로 크게 문제되지 않는 것으로 이해된다.

일부 연구자들은 심장수술 시 스테로이드 사용의 무용성이나 부정적 효과를 제시하고 있다. Morton 등 (1976)은 전향적, 무작위적, 이중 맹검법으로 시행한 연구에서 심폐바이패스 종료의 용이성, 수술 후 심근효소의 혈중 농도, 수술 후 심근경색 발생 징후, 호흡부전 등에 관해 스테로이드 투여군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Karlstad 등 (1993)과 Toft 등 (1997)은 각각 심폐바이패스 동안 endotoxin translocation과 oxidative burst activity와 부착분자 및 수술 후 결과에 대해 스테로이드의 유의한 효과를 입증하지 못하였다. 또한 Chaney 등 (1998; 1999; 2001)은 심장수술 시 스테로이드의 사용이 수술 후 유해한 혈동역학 상황과 폐 및 대사의 변화를 초래해서 기계호흡보조 시간을 더 연장시켰으며, 따라서 심장수술 시 스테로이드의 투여가 문제가 될 수도 있음을 시사하였다.

이와 같이 여러 연구들 간의 상이한 결과의 가장 주된 요인은 스테로이드 투여 시기의 차이인 것으로 생각된다. 기존의 일부 연구들에서 실시된 투여 시기를 보면 심장수술 시작 전 수 시간에서부터 심폐바이패스 시작 직전, 심지어 총전액에 첨가하여 심폐바이패스 시작과 함께, 혹은 시작한 후에야 환자에게 투여하는 경우까지 매우 다양한 방법들이 보고되어 왔다.

Smith (1983)는 마우스를 대상으로 butylated hydroxytoluene에 의한 폐 손상 연구에서 스테로이드의 효과를 발휘하기 위해 투여 시기가 매우 중요함을 제시하였다. Wan 등 (1996)은 스테로이드의 투여 시기는 반드시 심폐바이패스의 시작 전 이어야 함을 강조하고 있다. 그는 심장 및 폐 이식환자 20명을 대상으로 한 적절한 투여 시기의 결정 문제를 조사한 연구에서 수술 1시간 전에 투여한 환자군이 심폐바이패스 종료 후 투여한 경우보다 TNF- α 및 IL-8 생성 농도가 유의하게 낮았고 IL-10 생성은 더 증가되었음을 보고하였다. Lodge 등 (1999) 역시 돼지를 이용한 동물실험에서 수술 전 8시간 및 1.5시간에 스테로이드를 투여한 실험군이 인공 심폐기 총전액에 투여한 실험군 보다 폐탄성, 폐포-동맥혈 산소 분압차이, 폐혈관 저항 등의 항목에서 더 우수한 결과가 나왔다고 보고하였다. Tabardel 등 (1996)과 Tassani 등 (1999)은 각각 심폐바이패스 시작 4시간 전과 30분 전에 스테로이드를 투여했을 때 유의한 항염증 효과가 있었다고 설명하였다.

보편적으로 사용되는 glucocorticoids는 세포내 수용기에 결합하는 작용기전에 의해 항염증 효과를 발휘하는데 수용기에 결합된 스테로이드는 스테로이드-수용기 복합체를 이루어 세포의 핵 속으로 운반되어 mRNA transcription 및 protein translation에 영향을 미친다. 즉 스테로이드가 mRNA의 transcription을 자극하여 단백질 합성률을 조절함으로써 효과를 발휘할 것이다. 따라서 specific proteins의 translation에 있

어 변화가 필요하기 때문에 투여된 스테로이드가 최대 효과를 나타나기 위해서는 일정시간이 필요하다.

심장수술 시 혈액 성분의 활성화는 혈액이 심폐바이패스 회로의 인공 표면에 접촉될 때 일어나므로 스테로이드를 심폐바이패스 시작 수 시간 전에 반드시 투여하는 것이 논리상 타당할 것이다 (Lodge et al., 1999).

스테로이드와 관련된 수많은 연구의 대부분이 성인을 대상으로 한 연구이고 소아에 관한 연구는 상대적으로 매우 적다. 주지의 사실과 같이 소아는 성인에 비해 심폐바이패스의 유해한 효과에 대해 상당히 위험할 수도 있다. 소아의 경우 심폐바이패스에 대한 염증반응의 심각한 상황은 폐기능 장애와 심폐바이패스 중 사용한 과량의 수액 성분으로 인한 총 체액 용적의 증가일 것이다. 이러한 상황들은 수술 후 기계호흡 보조시간의 연장, 중환자실에서의 치료일수의 증가, 심장 및 폐기능 장애를 초래할 수 있고 심지어 수술 후 흉부 봉합을 어렵게 만들 수 있고 결국 합병증 발생 가능성의 증가로 인한 치료비의 가중까지 초래할 것이다.

본 연구자들이 소아 심장수술 환자에게 있어 수술 시작 1시간 전에 투여한 스테로이드 (methylprednisolone)의 다양한 항염증 효과들을 확인할 수 있었다.

총 백혈구 수와 호중구 분획의 경우 심장수술 종료 직후 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 낮음으로써 수술 전 투여한 methylprednisolone의 염증반응 완화 효과를 알 수 있었고 이러한 효과는 대표적인 염증성 표지자인 IL-6의 수술 후 농도에서도 확인 되었다.

IL-6는 184개의 아미노산으로 구성된 cytokine으로서 단구, 임파구, 내피세포 등과 같은 다양한 세포로부터 생성되며 (Van Snick et al., 1986; Aarden et al., 1987; Sironi et al., 1989; Cruickshank et al., 1990), 급성기 반응의 조절에 관여하며 (Gieger et al., 1988), 조직 손상의 예민한 초기 인자이며 (Cruickshank et al., 1990), 심근에 대해 가역적인 negative inotropic 효과를 나타낸다 (Finkel et al., 1992).

따라서 수술 종료 시기에 스테로이드군이 대조군보다 IL-6 농도가 낮았다는 사실은 수술 전 투여한 methylprednisolone이 심장수술 동안 심폐바이패스로 인한 염증성 cytokine의 생성을 억제시켜 주었음을 시사하는 것이다. 심장수술 동안 스테로이드의 IL-6 생성 억제 효과는 수술 후 환자의 회복에 도움이 될 것으로 판단된다.

Myeloperoxidase의 농도 역시 IL-6와 유사한 양상을 보여 수술 종료 시 스테로이드군이 대조군보다 매우 낮았다. Myeloperoxidase는 백혈구 내에 존재하는 primary granule로서 백혈구가 활성화 될 때 유리되어 자유기산소 생성에 관여한다. Faymonville 등 (1991)은 심장수술 중 혈중 myeloperoxidase 농도의 증가를 호중구 활성화의 지표로써 보고한 바 있다. 심폐바이패스로 인한 호중구의 활성화는 호중구막 결합 효

소인 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase를 자극한다. NADPH oxidase는 NADPH로부터 electron을 제거하며 superoxide anion (O_2^-)을 생성시킨다 (Lunec, 1989). Superoxide anion에 대한 electron의 첨가는 hydrogen peroxide를 생성시키며 활성화된 호중구로부터 유리된 myeloperoxidase는 hydrogen peroxide와 chloride ion을 즉각 반응시켜 hypochlorous acid (HOCl)를 생성 시킨다 (Gorlick and Ortolano, 1992). HOCl은 직접적인 세포독성을 가지고 있어 백혈구 내의 protease를 활성화시키고 protease는 세포 구조를 파괴한다.

Myeloperoxidase의 이러한 유해 효과를 고려할 때 스테로이드에 의한 생성의 억제는 임상적으로 대단히 중요한 의미를 갖는다.

본 연구에서 관찰된 대조군의 호중구 분획이 스테로이드군 보다 더 높았다는 결과는 동일한 시기에 있어 더 많은 myeloperoxidase 생성의 중요한 근거가 될 것이다. 더 높은 myeloperoxidase의 생성은 상대적으로 더 유해한 효과를 발휘할 것이며 이것은 수술 전 스테로이드의 예방적 투여를 통해 완화가 가능할 것이다.

뇌손상 표지자인 neuron specific enolase (NSE)의 농도는 심장수술 종료 시 양 군 모두 기준치보다 높았으나 스테로이드군이 대조군보다 상대적으로 그 증가 폭이 작았다.

NSE는 분자량 78 kDa인 glycolytic enzyme enolase (2-phospho-D-glycerate hydrolase)의 isoenzyme ($\gamma\gamma$ -subunits)으로 신경원 세포체 및 축삭과 같은 뇌조직의 추출물에서 최초로 발견되었고 뒤에 신경내분비세포 (neuroendocrine)에서도 확인되었다 (Rider and Taylor, 1975). 이 효소는 뉴런에 대해 높은 특이성을 보이며 뉴런 손상이 일어날 경우 뇌척수액, 뇌순환 및 전신순환 속으로 방출된다 (Schmechel et al., 1978; Marangos et al., 1979; Francis et al., 1983; Steinberg et al., 1984; Marangos and Schmechel, 1987; Hans et al., 1993).

생리학적으로 NSE는 말초혈액 내 단지 소량만 존재하므로 혈액 내 이 효소의 증가는 뇌손상을 의심할 수 있다. 여러 연구자들은 순환정지 및 심장수술 후 혈중 NSE 농도의 증가를 보고함으로써 심장수술과 관련된 뇌손상 가능성을 제시하였다 (Johnson et al., 1995; Gao et al., 1999; Georgiadis et al., 2000).

따라서 본 연구에서 관찰된 수술 종료 시 스테로이드군의 보다 낮은 NSE 농도는 심폐바이패스 실시 동안 methylprednisolone의 뇌 보호 효과를 시사하는 것이다.

심근손상 표지자인 troponin-I 역시 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 낮음으로써 methylprednisolone의 사용이 수술 후 심장기능 회복에 유익할 것으로 판단된다.

또한 간장 표지자인 AST, 신장 표지자인 creatinine 역시 수술 종료 시 스테로이드군이 대조군보다 유의하게 낮음으로

써 심폐바이패스로 인한 전신염증반응을 methylprednisolone이 완화시켜 줄 수 있음이 시사되었다.

수술 후 분석 변수인 24 시간 및 총 출혈량, 기계호흡 보조시간은 스테로이드군이 대조군보다 작거나 짧았고 폐기능지수 (PI)는 스테로이드군이 보다 높음으로써 methylprednisolone의 유익한 효과를 확인할 수 있었다. 김 등 (1996) 역시 심장수술 전 스테로이드의 투여가 심폐바이패스 동안 폐기능 보호에 유익한 효과가 있었다고 보고한 바 있어 본 연구의 결과와 일치하였다.

이상의 연구 결과와 기존의 선행 연구보고를 종합해 볼 때 심폐바이패스를 적용한 소아심장수술 시 methylprednisolone의 예방적 사용은 심폐바이패스로 인한 전신염증반응을 완화시켜 수술 후 관류후증후군 (postperfusion syndrome)의 발생을 최소화시킴으로써 환자의 회복에 도움이 될 것으로 사료된다. 그리고 methylprednisolone을 포함한 여타 스테로이드의 사용 시 그 투여 시기는 심장수술을 시작하기 일정 시간 전이어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Aarden LA, De Groot ER, Schaap OL, Lansdorp PM. Production of hybridoma growth factor by human monocytes. *Eur J Immunol.* 1987. 17: 1411-1416.
- Ashraf S, Tian Y, Cowan D. Low-dose aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release. *Ann Thorac Surg.* 1997. 63: 68-73.
- Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV. Complement activation during cardiopulmonary bypass: comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986. 91: 252-258.
- Chaney MA, Nikolov MP, Blackeman B. Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Anesth Analg.* 1998. 87: 27-33.
- Chaney MA, Milkolov MP, Blackeman BP. Hemodynamic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac operation and early extubation. *Ann Thorac Surg.* 1999. 67: 1006-1011.
- Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001. 121: 561-569.
- Choi SC. Preservative effect of leukocyte-depleted blood cardioplegic solution on myocardium during cardiac surgery. *J Biochem Lab Sci.* 2001. 7: 91-98.

- Choi SC. Effect of hemofiltration in adults undergoing cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Biochem Lab Sci*. 2004. 10: 459-465.
- Cruikshank AM, Fraser WD, Buran HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990. 79: 161-165.
- Diego RP, Mihalakakos PJ, Hexum TD. Methylprednisolone and full-dose aprotinin reduce reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997. 11: 29-31.
- Dietzmen RH, Lunseth JB, Goott B. The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974. 69: 870-873.
- Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Gesk RS. Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass: evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation*. 1995. 92: 2276-2283.
- Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kalfin R, Das D. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995. 60: 801-804.
- Faymonville ME, Pincemil J, Duchateau J. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991. 102: 309-317.
- Fecht DC, Magovern GJ, Park SB. Beneficial effects of methylprednisolone in patients on cardiopulmonary bypass. *Circ Shock*. 1978. 5: 415-422.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992. 256: 387-389.
- Finn A, Morgan BP, Rebeck N, Klein N, Rogers CA, Hibbs M. Effects of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin-8 and elastase in simulated cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996. 111: 451-458.
- Francis A, Rivett AJ, Roth JA. Activity of neuron-specific enolase in normal and lesioned rat brain. *Brain Res*. 1983. 263: 89-95.
- Gao F, Harris F, Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth*. 1999. 82: 266-267.
- Georgiadis D, Berger A, Kowatschem E. Predictive value of s-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000. 119: 138-147.
- Gieger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute phase proteins by interleukin-6 in vivo. *Eur J Immunol*. 1988. 18: 717-721.
- Gorlick DL, Ortolano GA. Leukocyte depletion and implications for the prevention of reperfusion injury. *Pro Am Aca Cardiovasc. Perfusion*. 1992. 13: 154-165.
- Hammerschmidt DE, Stronck DF, Bowers TK. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981. 81: 370-377.
- Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage, part I: assessment of neuron specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1993. 5: 111-116.
- Hill GE, Alonso S, Thiele GM. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg*. 1994. 79: 23-27.
- Hill GE, Alonso A, Spurzem JR. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass induced inflammation in humans. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1995. 110: 1658-1662.
- Hill GE, Snider S, Galbraith TA. Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. 152: 1791-1795.
- Jansen NJG, van Oeveren W, Broek LVD. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991. 102: 515-525.
- Jansen NJG, van Oeveren W, van Vliet M. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991. 5: 211-217.
- Johnson P, Lundqvist C, Lindrgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiovasc Anesth*. 1995. 9: 694-699.
- Jorens PG, De Jongh R, De Backer W. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis*. 1993. 148: 890-895.
- Karlstad MD, Patterson SK, Guszcz JA. Methylprednisolone does not influence endotoxin translocation during cardiopulmonary

- bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993. 7: 23-27.
- Kawamura T, Inada K, Okada H, Odada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth.* 1995. 42: 399-403.
- Kawamura T, Inada K, Nara N. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1999. 27: 545-548.
- Kim YK, Kim YW, Choi SC, Cho KH. Transpulmonary sequestration of leukocyte and changes of peripheral leukocyte counts with cardiopulmonary bypass. *Korean J Cardiovasc Surg.* 1996. 29: 700-712.
- Lodge AJ, Chai PJ, Daggett CW, Ungerleider RM, Jagggers J. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999. 117: 515-522.
- Lunec J. Free radicals: Their involvement in disease processes. *Ann Clin Biolchem.* 1989. 27:173-182.
- Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific enolase (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem.* 1979. 33: 319-329.
- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci.* 1987. 10: 269-295.
- Markewitz A, Faist E, Lang S. Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Ann Thorac Surg.* 1993. 55: 389-394.
- Morton JR, Hiebert CA, Lutes CA. Effect of methylprednisolone on myocardial preservation during coronary artery surgery. *Am J Surg.* 1976. 131: 419-422.
- Niazi Z, Flodin P, Joyce L. Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery surgery. *Chest.* 1979. 76: 262-268.
- Rao G, King J, Ford W. The effects of methylprednisolone on the complication of coronary artery surgery. *Vas Surg.* 1977. 11: 1-7.
- Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS, Zehr KJ, Winkelstein JA, Herskowitz A. Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg.* 1993. 56: 474-479.
- Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975. 66: 814-820.
- Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, Brightman M, Goodwin FK. Brain enolase as specific markers of neuronal and glial cells. *Science.* 1978. 199: 313-315.
- Sironi M, Breviario F, Proserpio P, Biondi A, Vecchi A, Damme JV, Dejana E, Mantovani A. Interleukin-1 stimulate interleukin-6 production in endothelial cells. *J Immunol.* 1989. 142: 549-553.
- Smith LJ. The effect of methylprednisolone on lung injury in mice: prevention of type 1 cell and endothelial cell damage. *J Lab Clin Med.* 1983. 101: 629-640[Medline].
- Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem.* 1984. 43: 19-24.
- Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery.* 1996. 119: 76-80.
- Tassani P, Richter JA, Barankay A. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during CABG procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999. 13: 165-172.
- Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 1986. 100: 134-141.
- Teoh KHT, Bradley CA, Gaudie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation[suppl].* 1995. 92: II347-353.
- Toft P, Christiansen K, Tonnesen E. Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome following open heart surgery. *Scand Cardiovasc J.* 1997. 31: 283-288.
- Van Snick J, Cayphas S, Vink A. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of a T cell-derived lymphokine with growth factor activity for B cell hybridomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986. 83: 9679-9683.
- Wan S, DeSmet JM, Antoine M. Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? *Ann Thorac Surg.* 1996. 61: 674-678.
- Wan S, LeClere JL, Schmartz D. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid pretreated patients. *Am Heart J.* 1997. 33: 335-339.
- Wan S, LeClerc JL, Huynh CH. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999. 117: 1004-1008.