

대동맥판막수술에서 고용량  
ulinastatin이 수술 후 심장 및  
신장 기능과 출혈량에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

오 세 영

대동맥판막수술에서 고용량  
ulinastatin이 수술 후 심장 및  
신장 기능과 출혈량에 미치는 영향

지도 광영란 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2011년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

오 세 영

# 오세영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 곽 영 란 인

심사위원 이 삭 인

심사위원 홍 범 기 인

연세대학교 대학원

2011년 6월

## 감사의 글

먼저 시작부터 끝까지 저의 이해를 도우시고 논문을  
무사히 진행할 수 있도록 지도해주시고 격려해 주신  
곽영란 교수님께 진심으로 감사드립니다.

또한 본 연구를 마칠 수 있도록 지지해주신 최용선  
교수님과 김종찬 교수님께 감사드리며, 연구 자료  
수집을 허락해주신 심장혈관외과 이삭 교수님께도  
깊은 감사를 드립니다.

여러모로 도와준 마취통증의학과 의국원들에게도  
고마움을 전합니다.

그리고 오늘이 있기까지 용기와 격려를 아끼지 않으신  
부모님께 이 논문을 바치며 항상 힘이 되어준  
남동생과 이 기쁨을 함께 누리하고자 합니다.

저자 씬

## <차례>

국문요약 .....	1
I. 서론 .....	2
II. 재료 및 방법 .....	5
1. 재료 .....	5
가. 환자 .....	5
(1) 대상 및 제외 기준 .....	5
(2) 연구 환자수 .....	5
2. 방법 .....	6
가. 마취 방법 .....	6
나. 대조군과 실험군 .....	8
다. 수술 후 관리 .....	9
라. 연구 범위 .....	9
마. 통계 .....	10
III. 결과 .....	11
IV. 고찰 .....	18
V. 결론 .....	23
참고문헌 .....	24
ABSTRACT .....	29

## 표 차례

표 1. Patients' characteristics and operative data···	12
표 2. Changes in cardiac and renal biomarkers·····	13
표 3. Changes in coagulation profiles··········	14
표 4. Perioperative fluid balance and transfusion··	15
표 5. Changes in hemodynamic variables·········	16
표 6. Postoperative outcome data··········	17

## 국문요약

### 대동맥판막수술에서 고용량 ulinastatin이 수술 후 심장 및 신장 기능과 출혈량에 미치는 영향

Ulinastatin은 nonspecific protease inhibitor로써 허혈-재관류 후 염증성 반응 물질의 증가를 억제하고, 이를 통해 주요 장기의 손상을 감소시키며 혈액 응고의 증가를 막아 출혈을 줄이는 것으로 보고되었다. 이에 본 연구에서는 고용량의 ulinastatin이 심장수술 후 심장 및 신장기능과 출혈량에 미치는 영향에 대해 살펴보았다.

대동맥판막수술을 시행 받는 환자들을 실험군(30명)과 대조군(30명)으로 무작위 배정하였다. 실험군에서는 ulinastatin을 마취유도 시  $30 \times 10^4$  units, 체외순환 시작 시  $40 \times 10^4$  units 그리고 체외순환 이탈 후  $30 \times 10^4$  units을 투여하였으며 대조군에서는 동일 시기에 동량의 식염수를 투여하였다.

수술 전 후 cardiac enzyme, renal biomarker 및 modified thromboelastography 수치에 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 수술 중 및 중환자실에서 24시간 동안 투여된 총 수액량, 소변량, 출혈량과 수혈량도 유의한 차이를 보이지 않았다.

대동맥판막수술을 시행 받는 환자에서 고용량의 ulinastatin 투여는 이론적인 장점과는 달리 대조군과 비교하여 유의한 심근 및 신장기능 보호 효과를 보이지 않았으며, 혈액 응고 관련 변수들과 출혈량 및 수혈량에도 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

---

핵심되는 말 : 대동맥판막치환술, 고용량의 ulinastatin, 심근 및 신장기능 보호, 출혈량

# 대동맥판막수술에서 고용량 ulinastatin이 수술 후 심장 및 신장 기능과 출혈량에 미치는 영향

<지도교수 곽영란>

연세대학교 대학원 의학과

오세영

## I. 서론

체외순환을 이용한 심장수술은 수술 자체에 의한 손상, 체외순환 회로와 혈액의 접촉 및 허혈-재관류 손상 (ischemic-reperfusion injury) 등으로 신체에 커다란 생리적 변화를 유발한다.<sup>1</sup> 심장수술 중에는 심장과 폐의 허혈-재관류 시 neutrophil이 활성화 되고 reactive oxygen species (ROS)의 생성, cytokine 분비 및 보체 활성화 등으로 인해 주요 장기의 손상이 유발된다.<sup>2</sup> 또한 혈액의 회로 접촉에 의한 활성화 (contact activation), 비박동성 관류 (non-pulsatile perfusion), 및 내독소혈증 (endotoxemia) 등에 의해 면역 반응이 더욱 활성화된다.<sup>3</sup> 이런 면역 반응의 활성화는 체외순환 후 발생하는 폐 등의 주요 장기 손상 및 수술 후 심근 손상 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup>



Leukocytes 중 특히 polymorphonuclear neutrophils (PMNs)는 허혈-재관류 손상과 밀접한 연관이 있는데,<sup>5</sup> PMNs가 분비하는 polymorphonuclear neutrophil elastase (PMNE)는 fibrin, fibrinogen, platelet, antithrombin 및 coagulation factor를 활성화시키고, degradation을 유발하여 응고(coagulation)와 용혈(fibrinolysis)을 증가시키므로 이의 활성을 억제하는 것이 허혈-재관류 손상을 줄이는데 도움이 된다.<sup>6</sup>

사람의 소변에서 추출한 complex polypeptide, urinary trypsin inhibitor인 ulinastatin은 nonspecific protease inhibitor로서 PMNs에서 elastase의 분비를 감소시켜 PMNE 활성화를 막고 lysosomal membrane을 안정화시키며, lysosomal enzymes 분비를 억제하고,<sup>4</sup> 또한 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 interleukin (IL)-6, IL-8의 형성을 감소시킨다.<sup>7,8</sup> 여러 연구에서 ulinastatin이 재관류 후 PMNE, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 IL-8 등의 증가를 억제하고, 이를 통해 심장, 폐, 또는 간 등 주요 장기의 허혈-재관류 손상을 감소시킨다는 동물실험 결과가 보고되었다.<sup>9-14</sup> Ulinastatin은 심실중격결손이 있는 환아를 대상으로 한 수술에서 심근 손상을 감소시켰으며,<sup>15</sup> 토끼에서 허혈-재관류 시 관상동맥혈류의 회복과 심장기능의 회복을 유의하게 증가시켰다고 보고되었다.<sup>16</sup> 따라서 ulinastatin이 체외 순환을 이용한 심장수술에서 허혈-재관류 후 장기 보호 효과를 보일 것으로 기대되나 성인 심장수술, 특히 관막수술에서의 심근 및 주요 장기의 보호 효과는 아직 보고된 바가 없다.

Ulinastatin의 PMNE 분비 억제 기능은 또한 앞서 설명된 대로 응고 및 용혈의 증가를 막아 수술 후 출혈량을 감소시키고 수혈량을 줄여주는 효과가 있을 것으로 예상된다. 복부 수술 환자를 대상으로

한 연구에서 ulinastatin이 수술 후 fibrin, fibrinogen degradation product (FDP) 와 thrombin-antithrombin complex (TAT) 등의 수치를 감소시켰다는 보고는 있지만<sup>6</sup> 체외순환을 시행 받는 환자에서 출혈량에 미치는 영향에 대해서는 분명하게 밝혀진 바가 없다.

성인 심장수술에서 ulinastatin의 이론적 배경 및 동물실험 결과와는 달리 장기 보호 효과가 뚜렷하지 않았던 결과들이 있는데, 이는 연구에서 사용된 ulinastatin의 농도와 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>17</sup> Ulinastatin은 임상에서 흔히 사용되는 약제로 용량에 따른 특별한 부작용이 없는 것으로 알려져 있으며 최대 허용 용량이 정해져 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 대동맥판막수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 고용량의 ulinastatin (1,000,000 unit)을 정주한 후 수술 후 기능부전이 가장 빈번하게 발생하는 심장 및 신장의 수술 후 기능에 ulinastatin이 미치는 영향 및 출혈량에 미치는 영향에 대해 알아보았다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 가. 환자

##### (1) 대상 및 제외 기준

본 연구는 관상동맥우회술에 비해 수술 후 유병률 및 사망률이 높은 관막수술을 시행 받는 환자들 중 수술적 조작으로 인한 심근의 직접적인 손상이 비교적 적은 대동맥관막 수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 시행하였으며, 수술 전 모든 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 설명하고, 연구 참여에 대한 동의서를 받았다. 좌심실박출분율이 40% 미만인 환자, 중증도 이상의 다른 관막질환이나 관상동맥질환이 동반된 환자, 응급 수술 환자, 감염성 심내막염으로 대동맥관막 수술을 시행 받는 환자, 빈혈환자, 혈액응고 질환을 가진 환자, 신장이나 간에 이상이 있는 환자, 과거 심장수술을 받고 재수술하는 환자, 수술 전 5일 이내에 아스피린 또는 항혈소판제제를 복용한 환자는 연구에서 제외하였다.

##### (2) 연구 환자 수

대동맥관막수술환자를 대상으로 한 기존의 연구에서 심근 손상 여부의 지표인 CK-MB 수치의 수술 후 평균과 표준편차는  $40 \pm 15 \mu\text{g/l}$  였으며<sup>18</sup>, ulinastatin의 사용이 cardiac enzyme의 증가를 30% 감소시키는 효과가 있음을 기대할 때, power 80%,  $\alpha$ -error 0.05를 적용하면 각 군 당 최소 필요 표본 수는 26명으로 중도 탈락을 10%를 고려하여 군 당 30명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.

## 2. 방법

### 가. 마취 방법

모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05 mg/kg를 근주하고, digoxin을 제외한 모든 심장약제는 평소대로 수술 당일 아침까지 복용하였다. 수술실 도착 후 심전도와 맥박산소계측기를 부착하고, 요골동맥에 20G 카테터를 삽입하고 우측 내경정맥을 통해 심박출량, 혼합정맥혈산소포화도와 우심실박출계수 및 우심실이완기말용적지수의 지속적 감시가 가능한 폐동맥카테터 (Swan-Ganz CCombo® CCO/SvO<sub>2</sub>, Edwards Lifesciences LLC, USA)를 거치하였다. 마취 유도를 위해 midazolam 2.5 mg, sufentanil 1.5-3.0 µg/kg 및 rocuronium bromide 50 mg을 정주한 후 기관내삽관을 시행하였다. 기관내삽관 후 일회호흡량은 8-10 ml/kg, 흡입산소분율은 0.4, 호흡수 분당 8-12회, 호기말양압 5 cmH<sub>2</sub>O 및 흡기:호기 비율 1:2로 호기말이산화탄소분압을 35-40 mmHg로 유지되도록 기계환기 하였다. 마취 유지는 sufentanil 0.5-1.5 µg/kg/hr 과 vecuronium 1-2 µg/kg/min 지속정주 및 호기말 농도 1% 이하의 sevoflurane으로 하였다.

수술 중 심박출지수는 2.2 L/min/m<sup>2</sup> 이상, 혼합정맥혈산소포화도 60% 이상, 그리고 소변량은 0.5 ml/kg/hr로 유지되도록 hydroxyethyl starch 130/0.4 와 정질액을 투여하고, hydroxyethyl starch 130/0.4는 1일 최대 33 ml/kg까지 투여하였다.

Heparin은 처음 300 IU/kg로 투여한 후 activating clotting time (ACT)를 측정하여 480초 이상 유지하도록 하며, 체외순환이 끝난 후에는 protamine sulfate를 heparin 초회량과 동량으로 투여한 뒤 역시 ACT에 따라 필요량을 추가하였다.

모든 환자에서 tranexamic acid 2 g을 체외순환 시작 전에 부하하고, 체외순환회로의 충진액에 1g을 혼합하고, 수술이 끝날 때까지 6 mg/kg/h의 속도로 지속정주 하였다. 체외순환회로 충진액은 체중당 5 ml의 20% mannitol, NaHCO<sub>3</sub> 40 mEq, heparin 10 mg/L, sufentanil 1.5 µg/kg, midazolam 0.05 mg/kg, plasmalyte solution (Plasma Solution A inj., CJ pharma, Korea) 그리고 20% albumin 100 ml를 혼합하여 사용하였다.

체외순환 중 환자의 체온은 비인두와 직장에서 감시하며, 직장에서 측정된 온도를 경증도의 저체온(32-34°C)으로 유지하고, 재가온은 비인두에서 측정된 온도가 36.5°C를 넘지 않도록 하였다. 막형산화기를 사용하였으며 산염기 균형은 a-stat 방법을 이용하여 유지하였다. 체외순환 중 심근 보호를 위해 모든 대상 환자에서 혈액 심정지액(blood cardioplegia)을 사용하고 혈류 속도는 32-34°C에서 2.2-2.4 L/min/m<sup>2</sup>를 유지하였다. 체외순환 중 평균동맥압이 50-80 mmHg로 유지되도록 norepinephrine이나 sodium nitroprusside를 정주하며, norepinephrine의 농도가 0.5 µg/kg/min을 넘어 서는 경우는 vasopressin을 1 unit (U) 단위로 추가하였다. 체외순환 중 헤마토크릿치가 20% 미만일 경우 농축적혈구를 수혈하였다. 재가온 시작 전 sufentanil 1.5 µg/kg/min과 midazolam 0.05 mg/kg을 정주하였다.

체외순환으로부터의 이탈 시와 이탈 후 평균동맥압이 60 mmHg 이상으로 유지되도록 norepinephrine을 정주하며, 이의 사용량이 0.3 µg/kg/min을 넘는 환자 중 수술 전에 rennin-angiotensin system inhibitor를 복용하였던 환자에서는 vasopressin을 2-4 U/hr의 속도로 지속정주 하였다. 평균동맥압이 90 mmHg 이상으로 증가하면 nicardipine을 지속정주 하였다. 심박출량이 2.0 L/m<sup>2</sup>

이하이고 이완기폐동맥압이 18 mmHg을 넘는 경우 및 경식도심초음파 상에서 좌심실박출분율이 40% 미만으로 관찰되는 환자에서는 dobutamine 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 점적주입 하였으며, 이 후 분당 100회 이상의 빈맥이 발생하면 dobutamine 사용을 중단하고, milrinone 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 부하한 후 0.2-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  속도로 점적주입 하였다. 모든 환자에서 대동맥검자를 제거한 후에는 Trendelenburg 체위에서 대동맥의 심정지액주입관을 통해 심장 내 공기를 제거하면서 경식도심초음파를 관찰하여 심장 내 공기방울이 소실된 것을 확인한 후 체외순환을 종료하였다. 체외순환회로에 남아 있는 혈액은 자가수혈기(Cell saver<sup>®</sup> 5 system, Haemonetics, USA)를 이용하여 세척한 후 환자의 헤마토크릿치와 용적상태를 고려하여 필요에 따라 재주입하였다. 중환자실에서 흉관배액의 재주입은 시행하지 않았다.

## 나. 대조군과 실험군

환자들은 난수표를 이용한 무작위 추출법으로 ulinastatin (Ulistin<sup>®</sup>, Han Lim Pharmaceutical, Seoul, Korea) 1,000,000 U 을 사용하는 군 (ulinastatin 군, 30 명)과 대조군 (30 명)으로 나누었다. Ulinastatin 군은 마취 유도 후 300,000 U 의 ulinastatin 을 10 분에 걸쳐 투여하고, 체외순환을 시작 할 때 400,000 U 을 투여하며, 체외순환으로부터 이탈 후 300,000 U 을 투여하였다. 대조군에서는 ulinastatin 군에서 투여한 ulinastatin 과 동량의 생리식염수를 동일 시기에 투여하였다. 이 때 약제 및 생리식염수의 준비는 연구에 참여하지 않는 마취과 간호사가 준비하였다.

## 다. 수술 후 관리

수술 후 환자들은 중환자실로 이송되었으며, 수술 후에는 헤마토크릿치가 25% 이상으로 유지 되도록 농축적혈구를 수혈하였다. 연속해서 2 시간 이상 시간 당 200 ml의 출혈이 있는 경우, 프로트롬빈 시간(international normalized ratio, INR)이 1.5 이상일 때는 신선냉동혈장을 수혈하며, 혈소판수치가 50,000 mm<sup>3</sup> 이하이면 혈소판을 수혈하였다. 소변량 감소에 따른 이뇨제 사용은 본원 심장혈관병원의 기본 지침에 따랐다. 수술 후 출혈에 의한 재수술은 1시간 동안 시간당 400 mL 이상, 2-3시간 동안 시간당 300 mL 이상 또는 4시간 동안 시간당 200 mL 이상의 출혈이 지속되는 경우 시행하였다. 평균동맥압이 60 mmHg 미만인 경우 norepinephrine을 정주하였고, 심박출량이 2.0 L/m<sup>2</sup> 이하이고 이완기폐동맥압이 18 mmHg을 넘는 경우 milrinone을 정주하였다.

## 라. 연구 범위

수술 전과 후의 심근손상은 심근표지자인 creatine kinase (CK)-MB 수치를 비교하여 평가하였다. 급성 신장 손상은 serum creatinine과, 신손상을 이 보다 더 예민하게 예측할 수 있는 biomarker로 입증된 cystatin C와 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)을 추가로 사용하여 평가하였다.<sup>19</sup> 또한 thromboelastography (TEG) 및 혈액학 변수들을 수술 전과 후에 측정하여, ulinastatin이 혈액 응고 체계에 미치는 영향을 확인하고 수술 중과 후의 출혈량 및 수혈량을 비교하여 ulinastatin이 출혈과 수혈량에 미치는 영향을 보고자 하였다.

심근표지자인 CK-MB, renal biomarker인 serum creatinine, cystatin C 와 NGAL을 각각 수술 전과 수술 종료 1시간 후, 수술 1일 및 2일 후 측정하였다. 혈액학 변수들로 hemoglobin levels, platelet counts, prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (aPTT)를 수술 전과 수술 1일 및 2일 후 측정하였으며, TEG를 수술 전과 수술 24시간 후 측정하였다. 수술 중 사용된 수액량과 수술 종료 후 12시간, 24시간 동안 주입된 수액량, 출혈량, 수혈량과 재수술 유무를 기록하였다. 혈액학 변수들(심박동수, 평균동맥압, 평균폐동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압 및 심장지수)은 마취 전, 마취 유도 후 20분, 체외순환 전, 체외순환 후, 수술 종료 1 시간 후, 24 시간 후에 각각 기록하였다. 재삽관 유무, 중환자실 도착 후 기계환기 보조 시간, 중환자실 재실 기간과 수술 후 재원 기간을 기록하였다. 모든 변수들의 측정과 기록은 본 연구에 참여하지 않으며, 환자군에 대해 알지 못하는 마취과 의사에 의해 시행되었다.

#### 마. 통계

자료 통계 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., USA)를 사용하여 모든 결과는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하고, 두 군간의 연속 변수들의 비교는 t-test를, 각 군내의 변수들의 수술 전 값에 대한 수술 후 측정값들의 비교는 repeated-measures ANOVA를 이용하여 비교한 후 Dunnett test를 이용하여 사후 검정하였다. 군간의 비 연속 변수의 비교는 Mann-Whitney U test, Chi-Square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 시행하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.



### III. 결과

대상 환자의 인구학적 요소, 수술 전 변수들은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(표 1).

수술 전 후 심근표지자( $P = 0.163$ ) 및 renal biomarker들의 변화(creatinine,  $P = 0.622$ ; cystatin C,  $P = 0.909$ ; NGAL,  $P = 0.929$ )는 두 군간에 유사하였다(표 2).

수술 전 후의 modified TEG 수치(reaction time,  $P = 0.640$ ; clotting time,  $P = 0.168$ ;  $\alpha$ -angle,  $P = 0.153$ ; maximal amplitude,  $P = 0.582$ )도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(표 3).

수술 중 및 중환자실에서 24시간 동안 투여된 총 수액량, 소변량, 출혈량과 수혈량도 유의한 차이를 보이지 않았다(표 4).

심박출지수와 폐모세혈관쇄기압 등을 포함한 혈액학 변수들(HR,  $P = 0.679$ ; MAP,  $P = 0.972$ ; MPAP,  $P = 0.085$ ; CVP,  $P = 0.446$ ; PCWP,  $P = 0.505$ ; CI,  $P = 0.517$ )은 모든 시점에서 군 간에 차이가 없었다(표 5).

체외순환에서의 이탈 시 사용한 norepinephrine의 양도 대조군  $200 \pm 158 \mu\text{g}$ 과 ulinastatin군  $230 \pm 158 \mu\text{g}$ 으로 두 군간 차이가 없었다. 수술 후 중환자실 재실 기간, 전체 재원 기간에도 두 군간 차이는 없었으며 출혈로 재수술을 받은 환자는 없었다(표 6).

중환자실에서 norepinephrine 사용한 환자는 대조군과 ulinastatin 군에서 6명과 9명( $P = 0.697$ ), milrinone 사용한 환자는 대조군과 ulinastatin 군에서 3명과 4명( $P = 0.5$ )으로 군 간 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Patients' characteristics and operative data

Variable	Control group (n = 30)	Ulinastatin group (n = 30)	<i>P-value</i>
Age (y)	60 ± 12	67 ± 19	0.094
Gender (M/F)	16/14	19/10	0.430
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.124
Diabetes	3 (10)	3 (10)	1.000
Hypertension	7 (23)	13 (45)	0.103
Atrial fibrillation	0	1 (3)	0.492
LVEF (%)	62 ± 14	63 ± 11	0.973
Diagnosis			
AS/AR/ASR	4/15/11	11/7/12	0.075
Pre-operative medications			
ACE-I/ARB	12 (40)	6 (21)	0.161
calcium channel blocker	5 (17)	7 (25)	0.525
β-blockers	4 (13)	3 (11)	1.000
diuretics	15 (50)	8 (29)	0.114
NYHA class III or IV	4 (13)	4 (14)	1.000
Duration of ACC (min)	76 ± 21	74 ± 19	0.732
Duration of CPB (min)	96 ± 22	99 ± 25	0.640
Norepinephrine amount during CPB weaning (μg)	200 ± 158	230 ± 158	0.471

Values are mean ± SD or number of patients (%). LVEF, left ventricular ejection fraction; AS, aortic stenosis; AR, aortic regurgitation; ASR, aortic stenosis with regurgitation; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NYHA, New York Heart Association; ACC, aorta cross clamp; CPB, cardiopulmonary bypass.

☒ 2. Changes in cardiac and renal biomarkers

Variables	Group	Baseline	ICU arrival	POD 1	POD 2
CK-MB (ng/ml)	Control	4.2 ± 1.8		26.1 ± 13.9	18.5 ± 9.7
	Ulinastatin	2.7 ± 0.9		22.5 ± 9.2	16.4 ± 7.1
Creatinine (mg/dL)	Control	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2
	Ulinastatin	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2
Cystatin C (mg/L)	Control	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3
	Ulinastatin	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.3
Plasma NGAL (ng/ml)	Control	41 ± 21	149 ± 58	144 ± 51	
	Ulinastatin	57 ± 51	151 ± 57	148 ± 57	

Values are mean ± SD or number of patients. ICU, intensive care unit; POD, postoperative day; CK-MB, creatine kinase-muscular band; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin

### 3. Changes in coagulation profiles

Variables	Group	Baseline	POD 1	POD 2
Hemoglobin (mg/dL)	Control	13.0 ± 1.1	10.2 ± 1.4	9.6 ± 1.3
	Ulinastatin	13.4 ± 1.3	9.6 ± 1.3	9.2 ± 1.2
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Control	141 ± 71	107 ± 26	93 ± 32
	Ulinastatin	198 ± 77	114 ± 42	102 ± 42
PT (sec)	Control	12.6 ± 1.8	12.7 ± 1.2	12.3 ± 1.2
	Ulinastatin	11.5 ± 1.8	12.9 ± 1.0	12.5 ± 1.1
aPTT (sec)	Control	27.9 ± 2.7	29.1 ± 7.5	42.4 ± 10.1
	Ulinastatin	29.1 ± 3.3	31.0 ± 5.0	43.0 ± 10.1
Thromboelastography				
reaction time (mm)	Control	19.8 ± 5.6	31.6 ± 14.1	
	Ulinastatin	16.1 ± 6.7	29.6 ± 15.0	
clotting time (mm)	Control	10.0 ± 5.6	21.2 ± 11.6	
	Ulinastatin	11.5 ± 6.2	15.1 ± 7.1	
α-angle (°)	Control	25.3 ± 10.3	11.7 ± 5.8	
	Ulinastatin	22.3 ± 10.0	14.3 ± 9.0	
maximal amplitude (mm)	Control	47.5 ± 6.1	33.3 ± 9.8	
	Ulinastatin	48.2 ± 10.5	31.9 ± 14.4	

Values are mean ± SD or number of patients. POD, postoperative day; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial prothrombin time.

#### Table 4. Perioperative fluid balance and transfusion

Variable	Control group (n = 30)	Ulinastatin group (n = 30)	<i>P-value</i>
Fluid input (mL)			
OR	1958 ± 545	2200 ± 676	0.226
ICU 24 hr	4599 ± 667	4342 ± 886	0.139
Urine output (mL)			
OR	1239 ± 1713	986 ± 427	0.423
ICU 24 hr	3299 ± 651	3231 ± 852	0.470
Blood loss for 24 hr (mL)	338 ± 198	394 ± 220	0.572
pRBC transfused (units)			
OR	0.8 ± 0.9	0.6 ± 0.8	0.547
ICU 0-24 hr	0.2 ± 0.6	0.6 ± 0.9	0.171
ICU 24-48 hr	0.1 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.737

Values are mean ± SD. OR, operating room; ICU, intensive care unit; pRBC, packed red blood cell.

☒ 5. Changes in hemodynamic variables

Variables	Group	T1	T2	T3	T4
HR (beats/min)	Control	75 ± 15	80 ± 12	95 ± 19	89 ± 7
	Ulinastatin	76 ± 18	83 ± 11	95 ± 15	87 ± 11
MAP (mmHg)	Control	92 ± 8	67 ± 9	79 ± 10	75 ± 10
	Ulinastatin	103 ± 14	67 ± 13	76 ± 13	76 ± 8
MPAP (mmHg)	Control	20 ± 7	17 ± 3	21 ± 23	16 ± 3
	Ulinastatin	21 ± 6	19 ± 4	15 ± 4	17 ± 3
CVP (mmHg)	Control	7 ± 3	8 ± 3	7 ± 3	7 ± 2
	Ulinastatin	7 ± 3	9 ± 3	8 ± 2	8 ± 2
PCWP (mmHg)	Control	13 ± 5	12 ± 2	12 ± 3	12 ± 3
	Ulinastatin	14 ± 5	14 ± 4	13 ± 3	13 ± 3
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	Control	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.6	3.4 ± 0.9	3.2 ± 0.6
	Ulinastatin	3.1 ± 1.0	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.6

Values are mean ± SD. T1, 15 min before anesthesia induction; T2, 15 min after weaning from cardiopulmonary bypass; T3 and T4, 1 and 24 hours after arrival at the intensive care unit; HR, heart rate; MAP, mean systemic arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CI, cardiac index.

⌘ 6. Postoperative outcome data

Variable	Control group (n = 30)	Ulinastatin group (n = 30)	<i>P-value</i>
Reintubation	0	1	1.000
Time on ventilator (hr)	16.1 ± 4.5	16.7 ± 4.8	0.663
Norepinephrine use	6 (20)	9 (30)	0.697
Norepinephrine amount (ug)	3965 ± 1028	2910 ± 1058	0.078
ICU stay (days)	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.4	0.978
Postop. hospital stay (days)	9.4 ± 4.9	10.4 ± 6.2	0.553

Values are mean ± SD or number of patients (%). ICU, intensive care unit; Postop, postoperative.

## IV. 고찰

본 연구는 대동맥판막수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 고용량의 ulinastatin이 체외순환 후 심근 및 신기능과 출혈량에 미치는 영향을 알아보려고 하였으며, ulinastatin은 심근표지자 및 renal biomarker로 측정된 심근기능 및 신장기능, 그리고 혈액학 변수 및 TEG로 측정된 응고체계에 별다른 영향을 미치지 못하며, 출혈량도 감소시키지 못한다는 것을 알 수 있었다.

Ulinastatin은 사람의 소변에서 추출한 complex polypeptide인 urinary trypsin inhibitor 이며 nonspecific protease inhibitor로써 PMNE, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 등의 염증성 반응 물질의 증가를 억제한다. 이를 통해 여러 수술 중 발생하는 허혈-재관류시 신장파괴, 간 등 주요 장기의 손상을 감소시킨다는 연구 결과들이 보고되었으며, 동물 실험이나 소아 환자에서는 심근 보호 효과를 보고한 연구들이 있었다. 그러나 성인 심장수술에서의 ulinastatin의 효과를 살펴본 연구들에서 ulinastatin의 주요 장기 보호 효과 및 응고에 미치는 영향에 대해서는 상반되는 결과들이 보고되고 있다. Ulinastatin의 긍정적인 효과를 얻지 못한 대부분의 연구에서 5,000~6,000 U/kg 또는 300,000 U의 ulinastatin을 사용하였는데<sup>20,21</sup>, 이는 동물 실험이나 소아 연구에서 사용된 용량과 비교하여 적은 용량이었다. 이후 체외순환을 이용한 관상동맥우회로술 환자들에서 ulinastatin 1,000,000 U을 사용한 경우 PMNE 및 염증반응 인자들의 수술 후 증가 정도가 감소하고, 호흡기로부터의 이탈 시간을 감소시킬 수 있었다는 연구 결과와<sup>4</sup> aPTT와 ACT가 감소를 보였다는 연구 결과가<sup>22</sup> 보고 되었다. 이에 본 연구에서는 고용량의 ulinastatin



(1,000,000 U)이 대동맥관막수술과 관련된 심근 및 신손상과 출혈량에 미치는 영향을 살펴 보았으나, 기대했던 심장 및 신장 보호 효과와 출혈량 감소 효과를 관찰하지 못했다.

본 연구에서 대조군과 ulinastatin군 간에 CK-MB 값은 수술 전과 후 모두 두 군 간에 차이가 없었다. 이전의 체외순환 회로를 사용하는 관상동맥우회술과 심장관막수술을 받는 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 ulinastatin 10,000 U/kg이 수술 후 CK-MB 수치에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있었다.<sup>23</sup> 그러나 체외순환 회로를 사용하지 않은 관상동맥우회술에서 ulinastatin이 수술 후 Tn I 수치의 증가를 유의하게 억제했다는 24건의 case 보고도 있었는데, 이 연구에서는 ulinastatin을 수술 하는 동안 1000 U/kg/hr 의 속도로 지속정주 하였다.<sup>24</sup> 이러한 결과들의 차이는 체외순환 사용 유무와 관련된 염증반응 및 PMNE의 활성화 정도의 차이에 기인하는 것으로 본 연구의 결과는 ulinastatin이 체외순환을 사용하는 수술에서 유발되는 이러한 반응들을 효과적으로 억제하지는 못함을 보여 주는 것이라고 생각된다.

급성 신손상은 주로 수술 후 creatinine 수치를 측정하여 평가하지만, 그 민감도가 떨어지기 때문에 본 연구에서는 신손상을 보다 일찍 그리고 예민하게 예측할 수 있는 renal biomarker로 입증된 cystatin C와 neutrophil gelatinase-associated lipocalin NGAL을 추가로 사용하여 신장 보호 효과를 함께 평가하였다.<sup>19</sup> 그러나 세가지 지표 모두의 수술 후 측정값은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. Ulinastatin이 체외순환 후 신손상을 감소시키는 효과가 있다고 보고한 기존 연구에서는 세뇨관 효소인 N-acetyl-beta-D-glucosaminidase을 소변에서 채취하여 검사하여 차이를 보고한 바 있으나,<sup>25,26</sup> 이 연구들에서도 creatinine 수치의 차이는 대조군과 ulinastatin군 간에

없었다. Ulinastatin이 수술 전 신장 기능이 저하된 환자에서 수술 후 신장 기능의 악화를 방지하는 것으로 나타났다는 보고를 감안하면,<sup>25</sup> 본 연구에서 ulinastatin의 신기능 효과를 관찰하지 못한 것은 수술 전 신기능과도 관련이 있다고 본다. 본 연구에서 수술 전 대조군의 3명과 ulinastatin군의 4명을 제외한 모든 환자에서 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상으로 수술 전 신장 기능이 좋았으며, 그 결과 수술 후 creatinine 수치가 0.3 mg/dl 또는 기저치의 50% 이상 증가하는 급성 신손상<sup>28</sup> 환자가 양 군 모두에서 한 명도 없었다.

PMNE는 fibrin, fibrinogen, platelet, antithrombin 및 coagulation factor를 활성화 또는 분해시킴으로써 응고 및 섬유소 용해의 증가를 야기한다. 또한 PMNE의 활성 정도는 수술 후 출혈량과 반비례 관계를 갖는다고 보고되었다<sup>28</sup>. 따라서 ulinastatin의 PMNE 분비 억제 기능은 수술 후 출혈량을 감소시킬 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 이와 관련된 이전 연구에서 ulinastatin은 복부수술을 시행 받는 환자에서 수술 후 fibrin, FDP 와 TAT를 감소시켰으나 출혈량과 수혈량을 줄이지는 못했다.<sup>6</sup> 본 연구에서는 TEG를 통하여 ulinastatin이 응고 체계에 미치는 영향에 대하여 알아보았으며, 그 결과 ulinastatin은 TEG로 측정된 여러 변수들에 의미 있는 영향을 미치지 않았으며, 출혈량에도 영향을 미치지 않았다. 최근에 체외순환을 이용한 관상동맥우회로술을 시행 받는 환자에서 10,000,000 U의 극고용량의 ulinastatin을 투여한 연구에서도 aPTT와 ACT는 ulinastatin군에서 감소하였으나, 혈소판의 GP IIb-IIIa와 CD62p 표현 및 수술 후 출혈량에는 영향을 미치지 않았다는 보고가 있었다.<sup>22</sup> 따라서 ulinastatin은 일부 응고 기능에는 영향을 미칠 수 있으나 이것이 임상적으로 의미 있는 출혈량 감소를 유발할 만큼 유의한 것은 아닌 것으로 생각된다.

대조군과 ulinastatin군 각각에서 수술 전 진단을 대동맥판막협착 (aortic stenosis), 대동맥판막역류 (aortic regurgitation) 그리고 대동맥판막협착과 역류 (aortic stenosis with regurgitation)를 동반한 경우로 나누어 보았을 때 ulinastatin 군에서 대조군에 비해 대동맥판막협착 환자 수가 많이 포함되어 있는 경향( $P = 0.075$ )을 보였다(표 1). 따라서 위의 세가지 진단에 따라 두 군간 심장 및 신장기능 보호와 응고 체계에 대한 영향 및 출혈량 감소 효과가 있는지 그 차이를 알아보았으나 질환 간 차이는 없었다. (Data are not shown.)

Ulinastatin의 주요 작용 기전이 PMNE 분비 억제 임에도 불구하고, 본 연구에서 투여된 용량의 ulinastatin이 PMNE 분비가 효과적으로 억제되었는가를 살펴보지 못한 것은 본 연구의 중요한 문제점이라고 생각된다. 이는 국내에서 PMNE 활성을 측정하는 것이 불가능한 것에 기인했으며, 이전의 연구들에서 더 적은 용량의 ulinastatin도 PMNE 분비를 억제한다는 것이 보고된 바 있다.<sup>13</sup> 염증 반응과 관련하여 수술 전과 수술 1, 2일 후 염증 반응의 정도를 가늠할 수 있는 백혈구수 (WBC count)와 호중성 백혈구수 (neutrophil count)를 비교했을 때 대조군과 ulinastatin군 간에 차이는 없었다.

본 연구에서 ulinastatin이 이론적 배경 및 몇몇 기존 연구와 다르게 심장 및 신기능 보호 효과와 출혈량 감소 효과를 나타내지 못한 가능한 이유는, 첫째로는 다른 연구들에 비해 고용량 일지라도 이러한 정주 용량 만으로는 ulinastatin이 체외순환 도중 지속되는 염증 반응 및 PMNE의 활성화를 효과적으로 억제하기에 부족하다는 점을 생각할 수 있다. 이는 체외순환을 사용하지 않은 심장수술에서는 ulinastatin의 심근 보호 효과가 입증된 것으로부터 유추해 볼 수 있다. 또한 ulinastatin의 혈장 반감기가 약 40 분으로

짧은 것을 감안하면<sup>29</sup> 고용량 정주와 함께 지속주입을 하는 것이 좀 더 효과적일 수 있었다고 생각된다. 둘째로는 신장보호 기능이 환자의 수술 전 신기능에 따라 달리 나타나듯이 본 연구에 포함된 환자들의 수술 전 심장 및 신기능이 정상이어서 실제 체외순환 후 장기 손상의 확률이 매우 낮았다는 점도 본 연구에서 ulinastatin의 효과를 보지 못한 한 원인으로 생각된다. 본 연구에서는 수술 전 심장 및 신장기능이 수술 후 두 장기의 기능에 영향을 미치는 가장 주요한 인자이기 때문에 약제의 효과를 보다 객관적으로 보기 위하여 두 장기의 기능이 정상인 환자들만을 연구에 포함시켰다. 따라서 체외순환을 이용한 심장수술시 ulinastatin의 효과를 보기 위해서는 신기능이 저하된 환자들을 대상으로 고용량 정주와 지속주입을 병행하여 연구를 진행해 볼 필요가 있겠다.

## V. 결론

본 연구에서는 대동맥관막 수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 PMNE 억제제인 ulinastatin을 고용량으로 사용하였을 때 체외순환 후 발생하는 심장 및 신기능 손상과 출혈량을 감소시킬 수 있는가를 살펴 보았다. 이를 위해 ulinastatin군에서는 ulinastatin을 마취유도 시 300,000 U, 체외순환 시작 시 400,000 U 그리고 체외순환으로부터 이탈 후 300,000 U을 투여하였으며 대조군에서는 동일 시기에 동량의 식염수를 투여하였다. 연구 결과 ulinastatin군에서 대조군과 비교하여 유의한 심근 및 신기능 보호 효과는 관찰할 수 없었으며, 혈액학적 변수 및 TEG 변수들과 출혈량 및 수혈량에도 차이가 없었다. 이러한 결과는 기존의 다른 연구들에 비해 고용량일지라도 이러한 정주 용량의 ulinastatin은 체외순환과 관련되어 발생하는 PMNE의 활성화를 효과적으로 억제하지 못하며, 이에 따른 염증 반응과 응고 체계의 혼란을 의미 있게 감소시키지 못함을 보여 주는 것이라고 생각한다.

## 참고문헌

1. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55(2):552-9.
2. M-S Suleiman, K Zacharowski, GD Angelini. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British Journal of Pharmacology* 2007;153:21-33.
3. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
4. Bingyang L, Jinping L, Mingzheng W, Guyan F, Zhengyi J. Effect of urinary protease inhibitor on inflammatory response during on-pump coronary revascularisation. *J Cardiovasc Surg* 2007; 48:497-503.
5. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872-85.
6. Tomoki N, Takeshi Y, Koichi Y. Effect of a protease inhibitor, ulinastatin, on coagulation and fibrinolysis in abdominal surgery. *J Anesth* 2006;20:179-82.
7. Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Ueno C, Matsumoto A. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor, a production of monocytes. *Shock* 2001;15:101-5.
8. Sato Y, Ishikawa S, Otaki A, Takahashi T, Hasegawa Y, Suzuki M, Yamagishi T, Mirishita Y. Induction of acute-phase reactive

substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 48:428-34.

9. Aihara T, Shiraishi M, Hiroyasu S, et al. Ulinastatin, a protease inhibitor, attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by down-regulating TNF- $\alpha$  in the liver. *Transplant Proc* 1998;30:3732-4.
10. Nakahama H, Obata K, Sugita M. Ulinastatin ameliorates acute ischemic renal injury in rats. *Renal Failure* 1996;18:893-8.
11. Binns OA, Dekima NF, Buchanan SA, et al. Neutrophil endopeptidase inhibitor improves pulmonary function during reperfusion after eighteen-hour preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:607-13.
12. Sugita T, Watarida S, Ktsuyama K, Nakajima Y, Yamamoto R, Mori A. Effect of a human urinary protease inhibitor(Ulinastatin) on respiratory function in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2002;43(4):437-40.
13. Mishima A, Takiuti Y, Usami S, Ktani H, Suzuki Y, Yura J. Effects of ulinastatin on plasma polymorphonuclear leukocyte elastase activity and respiratory function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1990 Apr;38(4):607-12.
14. Ukei M, Yokono S, Nogaya J, Taie S, Komatsu H, Nakano M, Ogli K. Effects of ulinastatin on postoperative renal function after cardiopulmonary bypass. *Masui*. 1995;44(5):691-7.

15. Ren TY, Yang XW, Ma Y, Wang F, Qiang WD. Myocardial protective effect of ulinastatin against ischemia/reperfusion injury during open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Shonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(16):1391-3.
16. Cao ZL, Okazaki Y, Naito K, Ueno T, Nastsuaki M, Itoh T. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in the isolated blood-perfused rabbit heart. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1121-6.
17. Kazuhiro N, Shinhiro T, Atsuhiro S, Akira K. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction. *Crit Care MED* 2006;34:1351-7.
18. Bjorn B, Oystein AV, Theis T. Myocardial cooling with ice-slush provides no cardioprotective effects in aortic valve replacement. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2006;40:368-73.
19. Anja HF, Rinaldo B, David S, George MF, Michael H. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553-60.
20. Kazuhiro N, Shinhiro T, Atsuhiro S, Akira K. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction. *Crit Care MED* 2006;34:1351-7.
21. Tomoki N, Mayuki A, Kazuo H. The effect of ulinastatin, a human protease inhibitor, on the transfusion-induced increase of



- plasma polymorphonuclear granulocyte elastase. *Anesth Analog* 1996;82:108-12.
22. Ji HW, Chen L. Effects of ulinastatin on coagulation and platelet function in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Zhingham Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(3):175-8.
  23. Kawai T, Wada Y, Nishiyama K, Kanki Y, Ohga K, Yasuda M, Yoshikawa T. Usefulness of ulinastatin as a radical scavenger for protection of reperfusion injury after myocardial ischemia in open heart surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1991;39(12):2157-62.
  24. Wang GY, Qiu HB, Zhan SG, Li LH. Protection of ulinastatin against myocardial injury induced by off-pump coronary artery bypass graft surgery: report of 24 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(35):2502-4.
  25. Ueki M, Yokono S, Noqaya J, Taie S, Komatsu H, Nakano M, Oqli K. Effects of ulinastatin on postoperative renal function after cardiopulmonary bypass. *Masui* 1995;44(5):691-7.
  26. Hashimoto K, Nomura K, Nakano M, Sasaki T, Kurosawa H. Pharmacological intervention for renal protection during cardiopulmonary bypass. *Heart vessels*. 1993;8(4):203-10.
  27. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving outcome of acute kidney injury: Report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3: 439-42.
  28. Aljassim O, Karlsson M, Wiklund L, Jeppsson A, Olsson P, Berqlin E. Inflammatory response and platelet activation after

off-pump coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:43-8.

29. Enzan K, Mitsuata H, Masaki Y, Matsumoto J, Shiomi S, Komatsu H, Suzuki M. Effects of ulinastatin on granulocyte elastase and fibronectin in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Masui*, 1991;40:1625-31.

## ABSTRACT

### Effects of high dose of ulinastatin on myocardial and renal protection and blood Loss in patients undergoing aortic valve replacement

Oh Se Young

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Kwak Young Lan)

The aim of this study was to determine the effects of high dose of ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor decreasing elastase release from polymorphonuclear neutrophil, on myocardial and renal protection and postoperative blood loss in patients undergoing aortic valve replacement (AVR). Sixty patients were randomly divided into two groups. In the ulinastatin and control group, 30 x 10<sup>4</sup> U, 40 x 10<sup>4</sup> U and 30 x 10<sup>4</sup> U of ulinastatin or the same amount of normal saline were administered after induction, at the beginning and end of cardiopulmonary bypass (CPB), respectively. There were no significant differences in cardiac and renal biomarkers, hematologic and modified TEG variables, and the amount of postoperative blood loss between the groups. High dose ulinastatin could not provide cardiac and renal protective effect after CPB, and did not significantly affect coagulation system and resulting postoperative blood loss in patients undergoing AVR.

---

Key Words : Aortic valve replacement, high dose of ulinastatin, myocardial protection, postoperative blood loss, renal protection