출혈성 속을 유발한 백서 모델에서 생리식염수와 고장성식염수를 이용한 수액 소생의 효과 비교

연세대학교 대학원

의 학 과

김 성 환

출혈성 속을 유발한 백서 모델에서 생리식염수와 고장성식염수를 이용한 수액 소생의 효과 비교

지도 황 성 오 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 성 환

김성환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원________________________ 인

심사위원________________________ 인

심사위원________________________ 인

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

감사의 글

4년이라는 짧지 않은 시간동안 미욱한 제자가 학문을 배우도록 지도해주시고 인격을 수양하도록 밤낮으로 이끌어주신 황성오 교수님께 감사의 마음을 드립니다.

부족한 논문을 깍고 다듬어 세상에 나오게 도와주신 김은기 교수님 조남천 교수님 감사합니다. 이 논문을 준비하고 마칠 때까지 옆에서 항상 조언해주시고 가르쳐 주신 이강현 교수님 감사합니다. 저에게 동물실험의 기본을 가르쳐주신 이중우 교수님 감사합니다. 또 통계의 기초를 알려주신 장세진교수님 감사합니다.

대학원 생활의 깊은 경험을 나누어주신 의국 선배님들 바쁜 가운데도 실험을 도와준 의국원들에게 감사합니다. 또 이 실험을 함께 한 박인준군에게 감사합니다.

끝으로 제가 이 세상에 존재할 수 있게 하고 사랑을 나누어주신 부모님, 제 옆에서 가정을 지켜주고 절 위로해준 제 아내와 사랑하는 아들 주원에게 이 논문을 바칩니다.

2001년 12월

저 자 씀

차례

표 차례

그림 차례

국 문 요 약

출혈성 쇽을 유발한 백서 모델에서 생리식염수와 고장성식염수를 이용한 수액 소생의 효과 비교

출혈성 쇽을 일으킨 환자를 조기에 치료하여야 비가역적 쇽의 발생을 방지할 수 있다. 현재 권장되는 쇽의 치료 방법은 초기에는 등장성 수액을 투여하고, 수액소생 치료에도 불구하고 지속적으로 활력징후가 불안정하면 혈액제재를 사용하는 것이다. 등장성 수액을 이용한 소생에는 쇽을 교정하는 효과에 한계가 있으며 다량의 수액을 사용하게 되면 저 체온증, 혈액응고장애, 산혈증 등의 부작용이 발생한다. 쇽 교정을 위한 수액으로 사용되는 등장성 수액을 대체하기 위해 고장성식염수의 투여가 연구되고 있다. 고장성식염수는 이론적으로 적은 양을 투여하여도 혈장량이 늘어나서 소량의 수액으로 쇽을 교정하는 소생 효과를 보일 수 있고 조직의 부종을 억제하는 효과가 있다. 실험적으로 뇌 조직의 부종을 억제하는 효과는 입증되었다. 그러나 고장성식염수를 이용한 쇽의 치료와 등장성 수액을 이용한 쇽의 치료의 사망률을 비교한 실험에서 고장성식염수를 이용한 수액소생이 사망률을 떨어뜨린다는 가설은 확실한 검증이 되지 않은 상태이다. 본 연구의 목적은 출혈성 쇽을 유발한 백서모델을 이용하여 고장성식염수와 생리식염수를 사용하여 수액소생 시 쇽을 치료하는 효과를 비교하는 데 있다. 이 연구에는 백서를 고장성식염수군과 생리식염수군으로 나누어 실험하였다. 각 군 당 10마리의 백서의 동맥에 도자를 삽입하여 혈압과 맥박을 감시하는 상태에서 실혈시켜 쇽을 유발하고 15분 동안 쇽 상태를 유지한 뒤, 정맥에 삽입된 도자를 통해 각각 생리식염수 또는 고장성식염수를 일정한 주사속도로 투여하여 수액소생을 한 후, 평균혈압의 변화와 동맥혈의 산소포화도, pH, 염기부족, 젖산농도 및 나트륨농도를 비교하였다. 실험의 결과로서 고장성식염수로 수액소생을 한 고장성식염수군이 생리식염수를 이용하여 수액소생을 한 생리식염수군에 비하여 적은 양의 수액 투여로도 혈압상

승을 일으키는 쇽 치료효과를 보였다. 그러나 두 실험 군 사이의 산소포화도 및 pH, 염기부족, 젖산농도의 의미 있는 차이는 없었다. 고장성식염수군에서 측정한 혈액 내 나트륨농도는 생리적으로 안전한 범위에 들어있었다. 결론적으로 출혈성 쇽을 유발한 백서 모델에서 고장성식염수와 생리식염수를 이용한 수액소생의 효과를 비교한 결과, 고장성식염수를 이용한 수액소생이 생리식염수를 이용한 수액소생에 비하여 적은 양으로도 높은 혈압 상승 효과를 가지고 있었다.

핵심 되는 말: 고장성식염수, 수액소생, 쇽, 외상

출혈성 쇽을 유발한 백서 모델에서 생리식염수와 고장성식염수를 이용한 수액 소생의 효과 비교

<지도교수 황 성 오>

연세대학교 대학원 의학과

김 성 환

I. 서론

개체의 생명 유지에 필수적인 에너지 대사는 영양을 공급하고 산소와 결합시키는 에너지 생성과 대사 산물을 배출하는 과정으로 이루어진다. 영양과 산소의 공급 및 대사 산물의 배출은 순환기계의 기능에 의존적이며 순환기계의 기능이 약화 될 때 쇽이 발생한다[1,2]. 순환기계의 기능부전은 산소의 공급 부족을 초래하고 조직은 에너지 생성에 비효율적인 무 산소 대사를 진행하고 각종 대사 산물을 배출하지 못하는 상태가 된다[3]. 쇽의 진행은 생명을 유지하기 위한 항상성을 파괴하여 개체의 생명을 위협한다.

다양한 원인에 의해 쇽이 발생하면 혈관의 투과도가 변하고 혈관 내 수분이 세포간질로 유출되어 조직의 부종이 발생된다[4]. 쇽이 발생하면 혈관의 탄력이 떨어지고 말초혈관저항이 감소함으로서, 혈압이 더욱 낮아지는 쇽의 악순환이 반복된다[5]. 초기에 쇽이 교정되지 않으면 쇽의 악순환으로 비가역성 쇽으로 진행하여 각 조직, 장기의 기능이 저하되는 다발성 장기기능부전에 빠져 환자는 사망하게 된다.

외상환자에게 발생하는 쇽의 원인 중 출혈이 가장 많은 빈도를 보인다. 그러므로 외상환자에게 쇽이 발생하면 우선적으로 출혈을 억제하고 혈장량을 증가시켜야 한다. 외상환자의 손상된 부위를 안정화 시켜 지속적 손상을 방지하고 출혈을 억제하며 필요한 경우 수술로 출혈 부위를 치료하는 것은 보편적으로 받아들여지는 기본적 쇽의 치료이다. 그러나 쇽 치료 중 혈장량을 늘리는 방법에 대해서는 이견이 많다. 지금까지 여러 가지 수액제재 및 혈액제재가 치료를 위해 사용되어왔으나 소액소생의 효과에 대한 논란이 계속되고 있다. 쇽의 정의는 조직에서 필요한 산소요구량과 조직으로 공급되는 산소량의 불균형인 만큼 혈장량 보충에는 산소를 운반할 수 있는 헤모글로빈이 들어있는 혈액을 공급하는 수혈이 가장 효과적이고 수혈의 방법 중 손실된 환자의 혈액 그 자체를 다시 공급하는 자가수혈이 부작용을 줄일 수 있는 이상적 방법이다[6]. 그러나 손실된 혈액을 다시 수혈하는 것은 불가능하고 혈액은행에 준비된 혈액을 혈액형 검사와 교차적합시험을 시행하여 수혈 가능한 혈액을 골라 수혈하는 것이 일반적이다[7]. 그러나 응급 환자의 경우 수혈을 위해 혈액형 검사와 교차적합시험을 준비하는데 시간이 많이 소요되므로 수혈을 쇽의 초기 치료를 위해 적용하는 데 한계가 있다. 적혈구 안에 들어있는 헤모글로빈을 추출하여 결합시킨 헤모글로빈 제재는 항원 항체반응을 일으키지 않고 혈액형 검사와 교차적합시험 없이 누구에게나 사용할 수 있다[8]. 이 헤모글로빈 제재는 산소를 운반할 수 있는 능력이 있으면서 비 혈액제재와 같이 누구에게나 바로 주사할 수 있는 않는 장점이 있으나 출혈을 증가시키고 신장기능의 이상을 초래하는 부작용이 있어 임상에서 사용하기 어렵다. 외상에 의해 발생한 출혈의 치료에는 비 혈액제재를 우선 투여하고, 총 혈액량의 25% 이상이 실혈된 쇽의 치료에는 혈액제재를 추가로 투여하는 것이 보편적인 방법이다.

수액은 정질액과 콜로이드용액으로 나뉘며 두 종류의 수액제재의 쇽을 치료하는 효과의 장단점에 대해 논란이 있어왔다. 이론상 정질액은 혈관으로 주사 된 후 시간이 지남에 따라 혈관 안에 존재하던 수액이 조직사이로 누출되어 조직의 부종을 일으키고 혈관 내 용적이 감소되고 결과적으로 혈압이 떨어져서 추가적인 수액 공급이 필요하다[9]. 대조적으로 삼투압을 가지고 있는 콜로이드용액은 소량이 공급되어도 혈관으로 투여 된 뒤 세포 및 세포간질로부터 수분을 끌어당겨서 용

적을 늘이므로 혈장량을 증가시켜야 하는 쇽 치료에 효과적이다[10]. 이러한 이론적 장점을 배경으로 많은 연구자들이 콜로이드용액을 쇽의 치료수액제로 사용한 연구를 시행하였으나 정질액을 투여하여 치료한 군에 비해 콜로이드용액을 투여한 환자에서 사망률이 높았다[11]. 정상상태에서는 콜로이드가 혈관 안에서 빠져나가지 않지만 쇽 상태에서는 혈관투과도가 변해 콜로이드가 조직 사이로 빠져나가 조직 사이에 수분을 끌어당기는 역할을 하여 조직 부종을 악화시키고 환자의 사망률을 높인다[12]. 전문 외상 처치술(advanced trauma life support)에서는 외상 후 출혈이 있거나 출혈이 의심되는 쇽 환자의 병원 전 처치 또는 병원 내 치료에 정질액을 사용하도록 권장한다. 등장성 정질액을 다량 투여하게 되면 부작용이 발생한다. 등장성 정질액을 다량 투여 후 시간이 지나면 투여 된 수액 중 많은 부분이 혈관에서 유출되어 세포 사이에 축적되는 조직 부종이 발생되고 혈압이 떨어진다. 상온에서 보관되었던 수액이 다량으로 공급되면 저 체온증이 발생하고 혈액 응고성분의 희석으로 혈액응고 장애가 발생하여 출혈이 증가된다[13-15]. 정질액의 구성 요소 중에는 산소를 운반하는 데 필요한 성분인 헤모글로빈이 없기 때문에 조직 안에서 에너지 대사에 필수적인 산소가 결핍된다. 산소가 결핍된 조직은 혐기성 에너지 대사를 할 수밖에 없고 혐기성 에너지 대사는 젖산의 축적과 산혈증을 초래하여 최종적으로 개체를 다발성 장기기능부전에 빠뜨려 사망에 이르게 한다[16]. 정질액 투여의 약점을 보완하기 위해 연구가 시행되었고 새로운 대안으로 고장성식염수가 등장하게 되었다. 고장성식염수를 혈관에 투여하면 세포 및 세포간질과 세포 밖인 혈관내의 삼투압 평형을 이루려고 수분이 혈관 내로 이동하기 때문에 투여 된 수액용량보다 혈관 내 용적이 더 증가되는 효과가 있어 소량의 수액 투여로 많은 혈액량이 증가되는 효과가 있다[17-20]. 따라서 쇽을 교정하기 위해 필요한 수액량이 많지 않기 때문에 등장성 식염수를 다량 투여했을 때 발생하는 문제점인 저 체온증, 폐 부종 등의 문제가 적게 발생 할 이론적 배경을 갖추고 있다. 또 세포 안에 있던 물을 혈관 안으로 당기는 작용은 세포부종, 특히 뇌 세포부종의 치료에 효과적이어서 두개내압을 떨어뜨리고 뇌혈류를 증가시키는 것이 많은 동물실험과 임상 실험에서 입증되었다[21-24]. 쇽 소생에 대해서는 미세관류를 개선하고 혈압을 상승시키는 효과가 동물 실험에서 입증되었고 인체에서도 혈압을 상승시

키는 효과가 있었다는 보고가 있었다[25-29].

고장성식염수가 쇽의 치료에 효과적이라는 다양한 보고가 있지만 실제 임상적용에는 논란이 많다. 뇌 손상을 받은 환자의 치료에 고장성식염수가 효과적이므로 실제 사용을 권고하는 보고는 많다. 그러나 그 이외 폐 부종의 억제, 쇽의 치료와 미세관류의 개선 등의 효과는 비교된 다른 수액제에 대한 효능의 우위에 대하여 임상 사용에서 증명된 바는 많지 않았으며 논란의 여지가 많았다. 더구나 고장성식염수를 사용하기 때문에 많은 양의 염화나트륨의 투여로 나트륨혈증, 저 칼륨혈증, 신경 탈수초, 혈액응고 장애 등의 부작용이 발생할 가능성이 있어 임상 적용에 아직 논쟁의 여부가 많다[30-33].

본 연구의 목적은 출혈성 쇽을 유발한 백서 모델에서 생리식염수와 고장성식염수를 이용하여 수액소생하고 쇽을 치료하는데 있어서 각 수액제의 효과와 부작용의 발생을 비교하는 것이다.

II. 재료 및 방법

1. 연구재료

가. 실험 동물

본 실험에서는 생후 18주인 백서(Sprague-Dawley rat)를 실험동물로 사용하였다. 실험 전 최소 7일간 온도와 습도 및 영양 정도가 동일한 조건에서 사육한 20마리의 백서를 실험동물로 사용하였다. 실험동물은 각각 10마리씩 구분한 후, 쇽 유발 후 생리식염수를 투여하여 쇽을 소생한 생리식염수군(암 수 비율 4:6, 몸무게 평균 428±40 g)과 고장성식염수를 투여하여 쇽을 소생한 고장성식염수군(암 수 비율 5:5, 몸무게 평균 427±51 g)으로 나누었다. 실험 동물들은 표준 사료와 물을 먹여 사육했고 실험 12시간 전부터는 물만 먹도록 하였다.

나. 약품 및 수액

(1) 마취제

전신 마취용으로 케타민(케타라 주, 유한양행, 서울, 한국)을 사용하였고 국소 마취제로서는 리도카인(염산리도카인 2% 주, 광명제약, 서울, 한국)을 사용하였다.

(2) 쇽 치료용 수액제

수액은 생리식염수(생리식염주사액, 중외제약, 서울, 한국)와 고장성식염수를 사용했다. 고장성식염수는 40 mEq의 염화나트륨(염화나트륨 주 40 mEq, 중외제약, 서울, 한국)과 증류수(중외 주사용 수, 중외제약, 서울, 한국)를 3대2로 혼합하여 만들었다.

(3) 항 응고제

혈액응고를 방지하기 위해 도자 삽입 뒤 25 unit/kg의 헤파린(중외 헤파린나트

륨 주, 중외제약, 서울, 한국)을 정맥 주사 하였다. 침습성 동맥도자로서 혈압을 감시하면서 도자 내 혈액응고를 방지하기 위하여 1000 unit의 헤파린을 생리식염수 1000 ml에 희석하여 도자 및 압력변환기에 채웠다.

2. 실험방법

전반적인 실험의 진행 과정은 그림1과 같다.

가. 실험동물의 준비

동일한 조건에서 사육된 건강한 실험동물을 실험실로 옮기었다. 실험동물이 실험실에서 안정되면 마취를 시행하였다. 체중 1 kilogram 당 100 milligram의 케타민을 복강 내 주사하여 마취를 하였다. 실험동물이 마취되면 바로 체중을 측정하고 예상 절개부위(우측 경부와 좌측 서혜부)를 면도한 뒤 동물의 복부와 흉부가 전면으로 향하도록 해부대에 고정하였다. 이때 실험동물의 체온을 유지하기 위하여 해부대 아래에는 출력 30 W의 전기요를 설치하였고 해부대 상부 45 cm 높이에 출력 60W의 가열 등을 설치하였다. 실험동물의 고정이 끝난 뒤 체온측정을 위한 탐촉자(YSI series 400, GE Marquette Medical System, Inc., Milwaukee, WI, USA)를 직장에 삽입하였고 심전도 유도(3 lead wire set, GE Marquette Medical System, Inc., Milwaukee, WI, USA)를 사지에 부착한 뒤 모니터(Dash 3000, GE Marquette Medical System, Inc., Milwaukee, WI, USA)에 연결 심전도 감시를 하였다. 심전도 감시 하에서 도자 삽입을 위한 절개를 시행하였다. 절개는 사전에 면도 된 우측 경부와 좌측 서혜부에서 시행되었다. 절개부위는 리도카인으로 국소마취하였다. 좌측 서혜부의 피부를 절개하고 핀셋과 가위를 이용하여 조직을 박리하였다. 좌측 대퇴동맥이 노출되면 도자를 삽입할 부위의 앞과 뒤에 결찰용 실을 미리 걸쳐놓아 매듭 할 준비를 해놓고 24G 도자(D&B-Cath 24G, 신동방의료주식회사, 서울, 한국)를 삽입하였다. 도자 삽입이 이루어지면 결찰용 실을 매듭지어

출혈을 방지하였다. 이 도자를 혈압 측정용 압력변환기(Transpac IV monitoring kit, Abbott Critical Care Systems, North Chicago, Illinois, USA)를 통해 모니터에 연결 혈압을 실시간 모니터링 하였다. 이때 혈액응고를 방지하기 위해 체중 1 kilogram 당 25 unit의 헤파린을 정맥 주사하였고, 압력변환기에도 생리식염수 1000 ml에 1000 unit의 헤파린을 섞은 용액으로 채웠다. 우측 경부에서 피부를 절개한 뒤 조직을 박리 절개부위를 넓혀갔고 경정맥이 노출 된 뒤 도자를 삽입할 부위를 중심으로 앞과 뒤에 혈관 결찰용 실을 미리 준비하였다. 이후 도자를 삽입하고 앞과 뒤의 실을 결찰하여 출혈을 방지하였다. 정맥에 삽입된 도자를 통해 지정한 수액을 공급하였다. 이때 수액 공급을 안정적으로 하기 위해 주입 펌프(DF-1200 Medifusion , 대화기기(주), 경기도, 한국)를 사용하였다. 실험동물의 준비 상태는 그림 2에 나타나있다.

나. 쇽의 유발과 지속 및 수액소생

쇽을 유발할 때부터 수액소생 종결까지 쇽 유발 단계, 쇽 유지단계, 응급 수액소생 단계, 활력징후 안정화 단계로 구분하였다.

(1) 쇽 유발 단계

모니터링과 수액공급이 준비된 뒤 실혈을 유발하였다. 실혈의 유발은 좌측 대퇴동맥에 삽입된 도자를 통해서 이루어졌다. 동맥에 들어있는 도자에 헤파린이 들어있는 주사기를 연결한 후, 천천히 혈액을 흡입하여 쇽을 유발하였다. 실혈의 목표는 수축기 혈압을 약 40 mmHg 정도로 유지하면서 실험동물 혈액량의 약 40 %(8 ml)를 10분간에 걸쳐 유실시키는 것으로 하였다. 실혈을 일으킬 때 쇽이 발생하기 전에 채혈 된 혈액(1 ml)은 기준 값 측정에 필요한 혈액분석을 위해 실험실로 바로 보내졌다.

(2) 쇽 지속 단계

쇽이 유발된 뒤 15분 동안 수액소생을 하지 않고 실험동물을 관찰하였다.

(3) 응급 수액소생 단계와 활력징후 안정화 단계

쇽 지속 단계 후 응급수액소생을 실시하였다. 수액소생은 생리식염수군과 고장성식염수군으로 나누어 우측 경정맥에 삽입된 도자를 통하여 각 해당 수액을 공급하는 것으로 하였다.

(가) 예비 실험

고장성식염수의 주사 속도를 결정하기 위해 예비실험을 실시하였다. 예비실험은 본 실험과 같은 방법으로 준비하고 수액소생을 시행할 때 고장성식염수의 주입속도만 바꾸면서 진행하였다. 최초 주입속도는 40 μgtt로 결정하였으나 실험동물이 전신경련을 일으키면서 사망하여 주입속도를 단계적으로 감소시켰고 주입속도를 20 μgtt로 했을 때 사망하는 실험동물이 없었다. 이후 본 실험에서는 안전을 고려하여 고장성식염수의 주사속도를 16 μgtt로 하였다.

(나) 본 실험

생리식염수군은 40 μgtt의 속도로 고장성식염수군은 16 μgtt의 속도로 수액 주입했다. 응급 수액소생은 평균동맥혈압이 쇽 유발 전과 같아질 때까지 시행하였고 목표 혈압에 도달한 이후에는 활력징후 안정화 단계라 명하고 이 단계에서는 혈압유지를 위한 최소량의 수액만 주입하였다. 총 수액소생은 60분 동안 이루어졌다.

다. 평균 혈압 측정

평균혈압은 실험동물을 모니터링 시작하면서부터 실시간으로 측정하되 실험동물이 안정되면 두 실험 군을 비교할 평균동맥혈압을 기록하였다. 쇽을 유발하기 전 평균동맥혈압을 기록하고 쇽 유발 단계, 쇽 유지단계, 응급 수액소생 단계 및 활력징후 안정화 단계의 마지막 시점에서 측정한 평균동맥혈압을 기록하였다. 쇽 유발 전 측정한 평균혈압과 각 단계에서 측정한 평균혈압의 차이를 비교하였다.

라. 혈액 검사

혈액 검사는 동맥혈가스분석기(Rapid Lab 860, Chiron diagnostic Co., CA, USA)를 사용하여 이루어졌다. 동맥혈 산소압(PaO_2), 산소포화도(SaO_2), 동맥혈 이산화탄소압($PaCO_2$) 및 pH를 포함하는 동맥혈 가스검사, 혈액 내 젖산농도, 염기부족, 칼륨, 나트륨 및 염소농도를 검사 내용으로 하였다. 검체의 채취는 헤파린이 들어있는 주사기를 이용하여 동맥에 삽입된 도자를 통해 시행되었다. 검체 채취의 시기는 실험동물이 활력징후가 안정되고 쇽이 유발되기 전에 1회, 실혈을 통해 쇽을 유발한 뒤 수액소생을 종결할 때 1회로서 총 2회였다. pH 및 나트륨, 칼륨, 염소 농도의 측정은 ion-selective electrode(ISE) technology를 이용한 sensor를 이용하였다. $PaCO_2$는 Severinhaus and Bradley가 기술한 electrode를 기초로 한 센서를 사용했고 PaO_2 sensor는 Clark 이 기술한 electrode를 기초로 하고 있다. 젖산농도의 측정은 blood amperometric technology를 이용했다.

마. 수액소생 종료 후 처치와 관찰

수액소생이 종결된 뒤 실험 동물의 체내에 삽입된 도자를 제거한 후, 상처부위를 소독 봉합하고 관찰을 시행하였다. 동물의 사망여부를 관찰하기 위하여 7일간 동물을 관찰하였다. 관찰기간 동안 침습성 감시는 시행하지 않았다. 관찰은 습도와 온도가 일정하게 이루어지는 동물 사육장에서 이루어졌으며 각 동물은 보온용 톱밥이 들어있는 독립된 우리에서 사육되었다. 표준사료와 식수는 충분히 공급하였다.

바. 비교 자료와 결과의 분석

평균혈압의 비교는 쇽 유발 전에 측정한 기준 평균혈압과 이후 측정된 각 단계의 평균혈압의 차이를 비교하였다. 혈액검사 값의 비교 역시 쇽 유발 전 측정한 값과 수액소생 종결 후 측정한 값의 차이를 비교하였다. 수액량은 총 공급 수액량을 응급수액소생을 위해 공급된 수액량과 그 이후에 공급된 수액량으로 나누어 각 분석하였다. 분석은 SPSS 통계분석 프로그램을 이용하여 하였다. 두 군간의 차이를 비교하기 위해 Student-t 검정을 하였고 유의 수준은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

III 결과

1. 평균동맥혈압의 변화 양상 비교

쇽 유발 전의 평균동맥혈압을 기준으로 쇽 유발 단계와 쇽 지속단계, 응급 수액소생 단계, 활력징후 안정화 단계에 측정한 평균동맥혈압과의 차이를 각각 비교하였다. 쇽 유발 단계와 쇽 지속 단계의 평균동맥혈압 변화의 비교에서는 두 군 사이에 차이가 없었다. 응급 수액소생기의 평균동맥혈압을 비교하였을 때 기준이 되는 쇽 유발 전 측정한 평균동맥혈압으로부터 평균동맥혈압의 차이가 생리식염수군이 -0.9±13.2 mmHg, 고장성식염수군이 13.2±14.7 mmHg로 고장성식염수군에서 혈압상승효과가 높은 것으로 나타났다(p=0.033). 같은 방법으로 활력징후 안정기의 평균동맥혈압을 비교하였을 때 생리식염수군이 -1.96±13.02 mmHg, 고장성식염수군이 13.54±15.5 mmHg로 고장성식염수군에서 혈압상승 효과가 있었다(p=0.048), (표 1), (그림 3).

2. 수액소생 종결 후 검사한 pH, 염기부족, 젖산 농도의 비교

수액소생이 종결된 후 동맥혈 가스검사를 시행하여 산-염기평형에 관한 지표를 비교하였다. pH의 비교에서 고장성식염수군이 7.38±0.042, 생리식염수군이 7.36±0.036으로 차이가 없었다(p=0.345). 염기부족의 절대값은 생리식염수군이 8.75±3.16으로 고장성식염수의 7.44±3.29보다 높았으나 통계학적 의의는 없었다(p=0.636). 젖산농도의 비교에서 생리식염수군이 1.99±1.50 mmol/L로 고장성식염수군의 1.48±0.74 mmol/L 보다 높았으나 통계학적 의의는 없었다(p=0.435), (표 2).

3. 수액소생 종결 후 동맥혈 가스검사로 측정한 산소분압과 산소포화도 이산화탄소농도의 비교

수액소생 종결 후 동맥혈 가스검사를 통하여 산소분압과 산소포화도, 이산화탄소농도를 비교하였다. 산소분압은 생리식염수군이 116.4±15.6 mmHg로서 고장성식염수군의 87.5±15.0 mmHg 보다 높았다(p=0.003). 산소포화도는 생리식염수군이 98.3±0.5 %, 고장성식염수군이 96.4±2.3%로서 통계학적인 차이가 없었다(p=0.650). 이산화탄소농도는 생리식염수군이 39.1±7.0 mmHg, 고장성식염수군이 32.3±7.1 mmHg로서 두 군 사이에 차이가 없었다(p=0.074),(표 3).

4. 수액소생 종결 후 검사한 혈액 내 나트륨과 칼륨 농도의 비교

수액소생 후 혈액 내 나트륨농도는 생리식염수군(145±2.7 mmol/L)에 비해 고장성식염수군(152.1±5.9 mmol/L)이 높았으나(p=0.008), 생리적 범주에서 크게 벗어나지는 않았다. 칼륨 농도는 생리식염수군(3.39±0.3 mmol/L)과 고장성식염수군(3.10±0.4 mmol/L)사이에 통계적 차이가 없었다(p=0.121). 염소 농도도 생리식염수군(104±2.9 mmol/L)과 고장성식염수군(115±8.6 mmol/L)사이에 통계적 차이가 없었다(p=0.539),(표 4).

5. 쇽을 치료하기 위해 공급된 수액량의 비교

체중 1 kg 당 공급된 수액량은 고장성식염수군이 8.4±4.4 ml, 생리식염수군이 29.1±6.5 ml로 고장성식염수군이 유의하게 적었다(p=0.000)(표 5). 응급 수액소생이 끝난 뒤 활력징후를 안정시키기 위해 필요한 수액공급량을 알기 위하여, 총 수액공급량에서 응급수액소생 이후에 공급된 수액량이 차지하는 비율을 비교한 결과, 생리식염수군이 31.2±6.5 %로서 고장성식염수군의 17.5±8.5 %보다 높았다(p=0.003).

6. 사망률

수액소생이 진행되는 동안 생리식염수군에서 2예(20 %), 고장성식염수군에서 2예(20 %)의 사망이 있었다. 사망한 예는 모두 비가역적쇼크사(수액을 공급하여도 혈압이 상승하지 않았던 경우)로 사망하였다. 실험 후 생존한 동물에 대한 1주일 동안의 추적관찰에서 두 군 모두 추가 사망이 없었다.

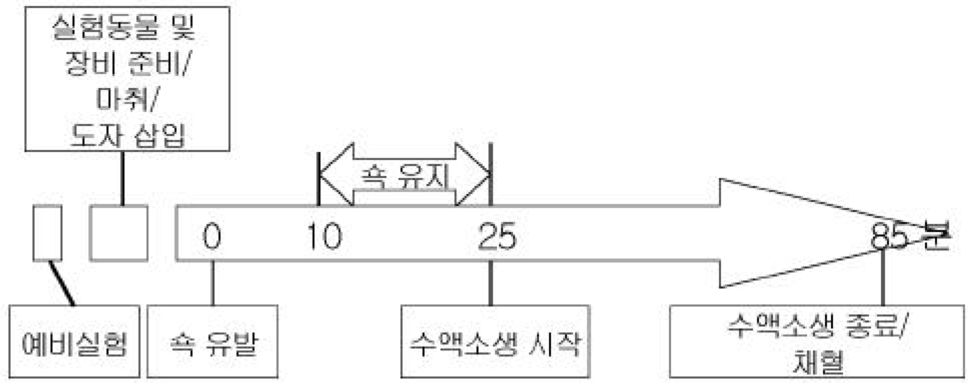

그림 1. 실험의 진행 순서. 그림의 좌측에서 우측으로 실험의 진행과정을 나타내었다. 그림의 숫자는 쇽의 유발을 기준으로 하여 경과된 시간이다.

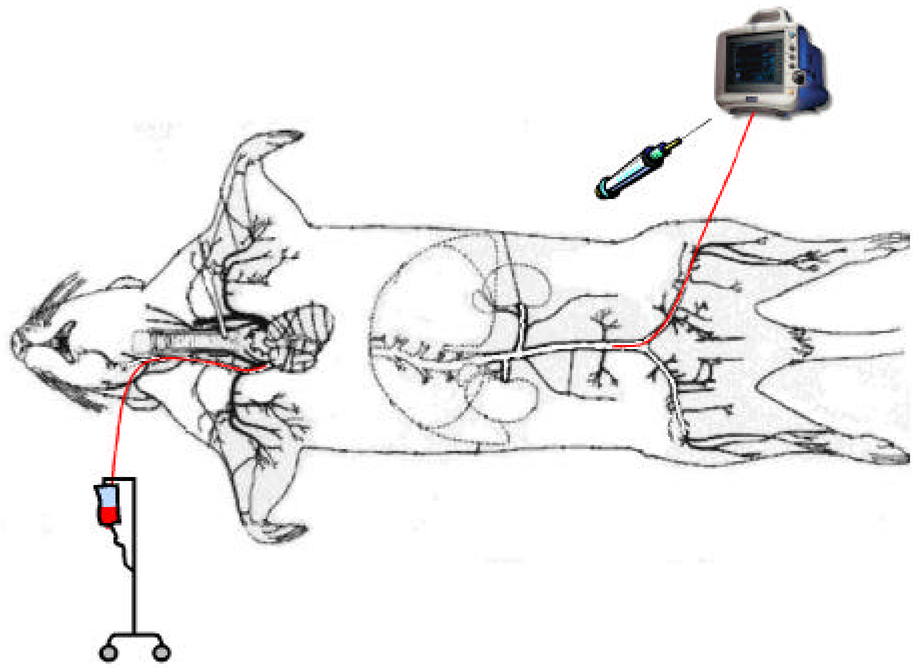

그림 2. 쇽 유발 준비가 된 백서의 모습. 이 그림은 실험동물인 백서를 해부대 위에 고정하고 우측 경정맥과 좌측 대퇴동맥을 절개하여 도자를 삽입한 후, 동맥 혈압을 감시하면서 수액을 공급 할 준비가 된 상태를 약화로 나타낸 것이다.

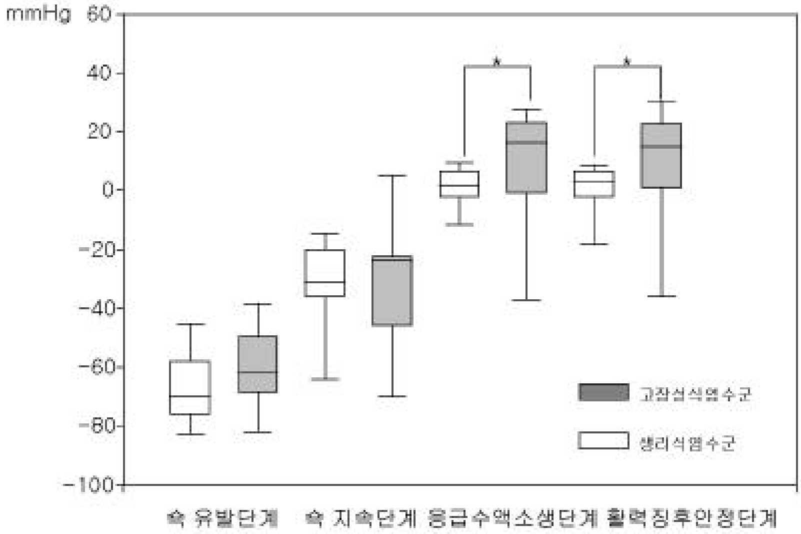

그림 3. 쇽 유발 후 변화한 평균동맥혈압의 비교. 이 그림은 쇽을 유발하기 전 측정한 평균동맥혈압을 기준으로 쇽 유발 후 수액소생을 하면서 측정한 혈압의 증감을 표시한 그래프로서 혈압측정의 시점을 쇽 유발단계, 쇽 유지단계, 응급 수액소생단계 및 활력징후 안정단계로 하였다.

* $p < 0.05$

표 1. 출혈성 쇽에 빠진 백서의 생리식염수와 고장성식염수를 이용한 수액소생에서 평균동맥혈압[1]의 변화[2] 비교

	생리식염수군	고장성식염수군	p 값
쇽 유발단계[3]	-66.3±14.8	-61.4±12.0	0.431
쇽 지속단계[4]	-37.4±19.3	-26.5±19.0	0.897
응급 수액소생단계[5]	-0.9±8.2	13.2±14.7	0.003
활력징후 안정단계[6]	-2.0±13	13.5±15.5	0.048

[1] 단위는 mmHg이고 그 값은 평균±오차로 나타냄.
[2] 쇽이 발생하기 전 측정한 평균동맥혈압을 기준으로 각 단계에서 측정한 혈압의 증 감을 변화로 봄.
[3] 약 8ml의 혈액을 소실시킨 뒤 쇽에 빠진 상태임.
[4] 쇽 상태에서 치료하지 않고 15분간 관찰한 상태임.
[5] 쇽 교정을 위해 급속히 수액을 공급한 단계.
[6] 활력징후가 안정되고 모든 수액소생이 종결된 단계.

표 2. 수액소생 종결 후 검사한 각 군의 pH, 염기부족, 젖산농도의 비교

	생리식염수군	고장성식염수군	p 값
pH	7.36±0.036	7.38±0.042	0.345
염기부족(mmol/L)	-8.75±3.16	-7.94±3.29	0.636
젖산농도(mmol/L)	1.99±1.50	1.48±0.74	0.435

표 3. 수액소생 종결 후 동맥혈 가스검사로 측정한 산소포화도(SaO_2), 동맥혈 산소압(PaO_2), 동맥혈 이산화탄소압($PaCO_2$)의 비교

	생리식염수군	고장성식염수군	p 값
SaO_2 (%)	98.3±0.5	96.4±2.32	0.650
PaO_2 (mmHg)	116.4±15.6	87.5±15.0	0.003
$PaCO_2$ (mmHg)	39.1±7.0	32.3±7.1	0.074

표 4. 수액소생 종결 후 검사한 나트륨, 염소, 및 칼륨 농도의 비교

	생리식염수군	고장성식염수군	p 값
나트륨농도(mmol/L)	145.0±2.7	152.1±5.9	0.008
염소농도(mmol/L)	113.0±2.6	115.0±8.6	0.539
칼륨농도(mmol/L)	3.39±0.3	3.10±0.4	0.121

표 5. 출혈성 속의 치료를 위해 체중 1 kg 당 공급한 생리식염수와 고장성식염수의 양 비교

	생리식염수군	고장성식염수군	p 값
총 공급량(ml/kg)	29.12±6.5	8.4±4.4	0.000
응급 수액소생단계 공급량(ml/kg)	9.8±3.7	7.3±4.3	0.000
활력징후 안정단계 공급량(ml/kg)	9.3±4.4	1.2±0.1	0.000
총 수액공급량 중 활력징후 안정단계의 공급 비율(%)	31.2±6.5	17.5±8.5	0.003

IV 고찰

출혈에 의한 쇽이 발생했을 때 치료를 위해 투여하여야 할 수액의 종류 및 투여 방법에 대해서는 논란이 있다. 전문외상처치술에서는 최초에 투여하여야 할 수액으로서 링거액을 추천하고 있지만, 아직도 많은 연구에서 같은 정질액인 생리식염수, 고장성식염수, 콜로이드용액 중 starch 제재, 고장성식염수와 dextran 혼합제재 등의 효과를 검증하고 있는 상황이다[23,34,35]. 본 연구의 목적은 최근 쇽의 초기 치료 수액으로서 대두되고있는 고장성식염수를 쇽의 초기에 투여할 때 생리식염수와 비교하여 치료수액으로서 어떤 장점이 있는지 알고자 함이다.

기존의 연구에서 거론된 고장성식염수의 효과는 혈역학적 상승효과, 두개내압 감소와 폐 부종 감소를 포함한 조직 부종 억제, 면역학적 효과 등이 있고 부작용으로 혈액 응고장애, 신장 기능 저하, 나트륨혈증과 그에 따른 신경 탈수초현상과 행동장애가 있다[30-33,36,37]. 본 연구에서는 고장성식염수의 혈역학적 상승효과와 폐 부종 감소를 생리식염수와 비교하였고 부작용으로 고나트륨혈증을 비교하였다. 혈역학적 상승효과는 평균동맥혈압의 변화를 통해 확인하고자 하였고 혈압 상승에 따른 산혈증 교정을 알기 위해 pH, 젖산농도, 염기부족을 비교대상에 포함시켰다. 폐 부종의 발생여부는 산소분압과 산소포화도를 검사하는 간접적 방법으로 확인하였다. 혈액검사를 통해 나트륨농도를 확인함으로써 고나트륨혈증의 발생여부를 확인하였으며, 부가적으로 쇽 소생을 위하여 공급된 수액의 양을 비교하였다.

쇽 유발 전 측정한 평균혈압을 기준으로 쇽을 유발한 후 측정한 평균혈압변화 및 쇽 유지 후 측정한 평균혈압변화는 두 군 사이에 차이가 없었으나, 응급 수액소생을 시행한 후와 수액소생이 완료된 시점에서 측정한 평균동맥혈압변화는 고장성식염수군에서 높게 나타났다. 이 결과는 고장성식염수의 혈역학적 상승효과를 주장하는 기존의 실험결과와 일치하는데, 기존 연구에서는 고장성식염수가 수분이동에 의한 혈장량증가와 심장의 기능항진에 관여된 호르몬을 분비시켜 혈역학적 상승효과를 나타낸다고 동물실험을 통해 밝혔다[26,38].

환자에게 쇽이 발생하여 진행한다면 pH, 젖산농도, 염기부족을 측정하여 쇽의 중증도를 간접적으로 알 수 있다. 이 지표의 변화는 쇽에 의해 말초조직과 장기에

혈액관류가 부족하여 대사성 산혈증이 발생했음을 나타내는 것으로, 간편한 임상검사로 알아낼 수 있어 환자 치료에 많은 도움이 된다. 고장성식염수를 이용하여 속을 치료한 몇몇 연구는 대사성 산혈증이 교정되었다고 보고하였으나, 대사성 산혈증의 교정효과가 뚜렷하지 않았다고 보고한 연구도 있다. 이것은 고장성식염수 자체가 가지는 화학적 특성과 생리적 특성이 서로 배치되는 효과를 가지기 때문이라고 생각된다. Moon 등[36]에 의하면 고장성식염수 안에 들어있는 많은 양의 염소기가 대사성 산혈증을 일으킬 수 있지만 고장성식염수가 혈역학적 상승작용을 일으켜서 대사성 산혈증을 교정하는 효과가 있다고 한다. 따라서 고장성식염수를 투여한 초기에는 산혈증이 발생하지만 혈압이 상승하면서 산혈증이 개선된다는 주장이다. 본 연구 결과에서는 pH의 경우 고장성식염수군이 조금 높은 값을 보였으나, 조직 내 관류의 지표가 될 수 있는 젖산농도와 염기부족의 측정값은 통계적 차이를 보이지 못했다. 따라서 호흡의 영향을 받는 pH 단독으로 산혈증의 교정 및 예방에 고장성식염수군이 효과가 있다고 할 수 없고 두 군간에 큰 차이가 없다고 볼 수 있다. 결과적으로 고장성식염수를 이용한 속 소생이 혈압을 상승시키는 작용은 본 실험에서 입증되었지만 혈압상승의 결과로 산혈증을 교정하고 생존율을 높이는 것은 증명되지 않았다.

고장성식염수를 이용한 치료연구에서 부작용으로 보고된 것들은 고나트륨혈증과 이에 따른 중추신경 이상 및 심장기능 이상이었다. 이러한 부작용들은 공급된 총 염화나트륨의 양뿐만 아니라 공급속도에 영향을 받을 가능성이 높다. 고장성식염수의 혈압상승효과는 앞서 기술한 바와 같이 수분 이동에 의한 혈장량증가와 의한 혈압상승 그리고 호르몬의 영향을 받는 심장의 기능항진에 의해 이루어진다. 이러한 상승작용과는 반대로 심장은 직접적으로 나트륨혈증에 의해 기능이 저하되는데 세포 안과 밖의 전위차를 유지해야하는 신경세포들이 나트륨혈증이 발생함에 따라 기능이 저하되기 때문이다. 따라서 본 실험에서는 고장성식염수를 일정한 속도로 지속적으로 주사함으로서, 심장에 공급되는 혈액의 나트륨농도가 급격히 상승하는 것을 억제하여 부작용 발생을 줄이기 위하여 노력하였다. 수액의 주입속도를 일정하게 함으로서, 일시주사요법의 위험성을 피할 수 있음을 입증하기 위해 고장성식염수의 주사속도를 결정하는 예비 실험을 하였다. 예비 실험의 대상

이 되었던 최초의 실험 동물(백서)은 쇽 상태에서 0.5 ml(약 1 ml/kg)의 고장성식염수를 일시주사요법으로 투여 받은 직후 심전도 모니터링에서 심실세동을 보이면서 전신경련을 일으킨 뒤 사망하였다. 고농도의 염화나트륨이 중심정맥에 삽입된 도자를 통해 빠른 속도로 주입되어 혈액 내 나트륨이 일정한 농도로 평형을 이루기 전에 심장에 공급되어 심실세동이 유발된 것이 사망의 원인이라고 추정되었다. 또한 예비 실험에서 생리식염수의 공급속도와 같은 40 µgtt의 속도로 고장성식염수를 공급하면 나트륨혈증에 의한 발작증세와 사망이 빈번하게 발생하였음을 알았고 이후 수액 공급의 속도를 30 µgtt, 20 µgtt, 10 µgtt로 점차 늦추었다. 30 µgtt 이상의 속도에서는 실험 동물의 약 30% 정도에서 발작증세나 사망이 있었고, 20 µgtt로 수액을 공급하였을 때는 발작증세를 일으키거나 사망하는 실험동물이 없었다. 그러나 10 µgtt의 속도로 수액을 공급하였을 때는 부작용 발생은 없었지만 치료 초기에 원하는 만큼 혈압이 상승하지 않았다. 본 실험에서 사용한 고장성식염수의 주사 속도인 16 µgtt의 속도는 혈압이 원하는 만큼 충분히 상승하면서 부작용 발생이 없는 속도였다. 예비실험을 통하여 고장성식염수를 사용한 수액소생에서 주입된 총 수액량도 중요하지만, 주입속도가 부작용 발생에 많은 역할을 하고 있다는 것을 알수 있었다. 아무리 적은 양이라도 주입속도가 빠르면 위험한데, 특히 중심정맥관으로 수액을 주입해야 하는 쇽 환자의 치료에서 고장성식염수를 안전하게 투여하려면 최대 공급 가능한 염화나트륨 양과 각 농도별 안전한 주사 속도와 방법에 관한 연구가 필요하겠다. 본 연구의 결과에서 총 나트륨 공급량이 상대적으로 많은 고장성식염수군에서도 부작용 발생은 없었고, 최종 나트륨농도도 152 mmol/L로 크게 높지 않았다. 이 정도의 나트륨농도는 생리적 범주에서 크게 벗어나지 않고 실험동물에게 해가 되지 않는다. 본 실험에서는 일정한 주입속도로 지속적으로 수액을 주사한 것이 고장성식염수가 혈관에 주사된 뒤 혈관 내 나트륨의 농도가 일시적으로 조금 높아져도 세포 안의 물이 혈관 속으로 이동하여 농도 평형을 이룰 수 있게 하며 혈관 내 나트륨농도의 급격한 상승을 방지하였다고 생각한다. 따라서 일시주사요법이 아닌 지속적 주사요법으로 고장성식염수를 공급한다면 나트륨혈증이라는 부작용은 막을 수 있겠다. 칼륨 농도와 염소농도는 두 군 모두 약간의 증가를 보였으나 두 군간의 차이는 없었고, 두 군 모

두 생리적 범주에서 크게 벗어나지 않았다.

다량의 등장성 수액을 공급할 때 발생하는 폐 부종에 관하여는 많은 보고가 있었고 Yoneda 등[40]은 과량의 수분이 공급된 동물의 폐 조직을 현미경으로 검사하여 투여된 수액이 소동맥을 통해 누출되어 폐 부종이 발생함을 증명하였다. 고장성식염수를 사용한 폐 부종의 발생 억제 및 치료에 관한 연구는 다양한 결과를 보인다. Wangensteen 등[40]은 고장성식염수를 주입한 동물의 폐 조직을 현미경적으로 관찰한 결과 폐포를 구성하는 세포의 세포간질에 수분의 양이 줄어드는 것을 알아내어 고장성식염수가 폐 부종의 치료에 이점이 있다는 것을 밝혔고 Rabinovici 등[41]은 실험적으로 유도된 폐 부종을 치료할 때 고장성식염수를 기관내 투여함으로써 생리식염수를 투여하는 것보다 높은 생존율을 얻었다. Johnston 등[42]은 고장성식염수가 폐 부종 발생을 감소시킬 뿐만 아니라 심장의 수축력을 높이는 작용이 있다는 것을 동물실험을 통해 밝혔다. 이 실험에서 고장성식염수를 투여 받은 실험동물은 동맥혈압이 상승하였고 폐 단락이 감소되어 일시적이지만 조직 산소공급이 증가되는 결과를 얻었다. 과량의 수분을 공급하는 것보다는 소량의 고장성식염수를 공급하는 것이 폐 부종이 발생을 억제함을 밝힌 이런 실험들은 동물 실험이 있었으므로 실험동물을 희생시킨 뒤 폐 조직에 대한 병리학적 검사로 폐 부종의 발생 여부를 밝혔다. 병리학적 검사는 인체에 쉽게 적용하기 어렵기 때문에 본 연구에서는 직접적인 병리학적 검사를 시행하지 않고 임상에서 쉽게 시행할 수 있는 방법인 산소동맥혈 검사를 이용하여 동맥혈 산소압과 산소 포화도를 비교하는 간접적 방법을 사용하고자 했다. 동맥혈 산소압의 비교에서, 고장성식염수군은 생리식염수군에 비해 낮은 값을 보였으나 생리적 범주에서 크게 벗어나지 않았고 동맥혈 산소 포화도는 두 군 모두 정상범주에 들어있었고 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 이와 같이 산소동맥혈 검사를 이용하여 알 수 있는 동맥혈 산소압과 산소 포화도를 비교하는 것으로는 어떤 수액으로 쇽을 소생하는 것이 폐 부종 예방에 유리한지 알 수 없었고 수액치료 후 추적 관찰에서도 실험 대상이 되었던 모든 동물들이 정상적인 활동을 보여 폐 부종의 증거를 찾을 수 없었다. 결과적으로 생리식염수와 고장성식염수를 이용하여 수액소생을 시행할 때 초기 임상검사로 얻을 수 있는 자료만으로는 폐 부종의 발생 유무를 알기 어

려웠다.

고장성식염수를 이용한 수액소생에서 쇽을 치료하는데 필요한 수액량은 생리식염수를 이용하여 수액소생 할 때보다 적었다. 소량의 수액공급으로 쇽을 교정할 수 있는 고장성식염수의 특징은 쇽 교정에 다량의 수액이 필요하면 곤란한 상황에서 큰 장점이 된다. 휴대하기에 부피와 무게의 제한을 받는 앰뷸런스, 산악지역, 전투지역 및 기타 위험지역에서는 기동성이 필요하고 장비 및 물자 사용에 제약이 많아 소량의 수액으로 쇽을 치료할 수 있다는 것은 큰 장점이 될 수 있다[43-46]. 실제로 Kreimeier[44]가 연구한 전 임상시험에서 병원 전 치료로 고장성식염수를 사용하여 생존율을 높였다는 보고가 있었다. 연구 대상의 수가 많지 않은 전 임상시험의 결과를 토대로 실제 환자 치료에 고장성식염수를 사용할 수는 없지만 앞으로 응급치료에서 고장성식염수 치료가 등장 할 수 있는 많은 가능성을 보여주고 있다. 쇽은 조기에 치료하여야 비가역적 쇽으로 진행하는 것을 막을 수 있으므로 현장에서 응급 구조사에 의한 쇽의 조기 치료가 시도될 수 있어야 한다. 이때 부작용을 배제하고 안전하게 고장성식염수를 사용할 수 있도록 지침이 개발되어야 하고 이를 위해서는 다수의 환자를 대상으로 하는 많은 연구가 있어야 한다.

다량의 수액을 공급받으면 저 체온증과 혈액응고장애가 발생한다는 것은 이미 많은 연구에서 밝혀졌다[14-16]. 보통 심한 외상을 받은 중증의 환자를 치료하기 위해서는 많은 수액공급이 필요하며 대량 수액공급의 부작용인 저 체온증과 혈액 응고장애는 중증환자의 치료에 심각한 문제를 야기할 수 있다. 저 체온증 자체가 에너지대사의 장애를 일으키며 산혈증을 유발 악화시키고 혈압을 떨어뜨리며, 혈액응고장애는 손상된 혈관과 조직에서 더 많은 출혈을 일으켜 추가적인 수액공급과 수혈을 필요하게 하는 악순환을 만든다. 본 연구에서는 백서의 체온을 유지하기 위한 전기요와 가열 등을 사용하였으므로 저 체온증 발생을 줄일 수 있는 고장성식염수의 장점을 확인 할 수 없었고 혈액 응고장애에 대한 검사는 시행되지 않았다.

응급 수액소생이 끝난 뒤 혈압을 유지하기 위해 추가로 공급된 수액의 양은 고장성식염수군에서 현저하게 적었다. 이것은 고장성식염수로 수액소생을 할 경우 혈관 내부와 외부의 나트륨농도차이가 있어 세포내부와 세포간질에 존재하던 수

분이 나트륨농도가 평형을 이룰 때까지 지속적으로 혈관 내부로 이동하여 혈장량을 높이고 유지해주기 때문이다. 전문외상처치술의 권장에 따르면 외상 환자를 치료할 때 응급으로 수액소생을 시행하여 혈압이 상승된 뒤에 재차 혈압이 낮아지거나, 혈압을 일정하게 유지하기 위해서 추가로 다량의 수액공급이 필요한 경우에는 응급 수혈이 시행되어야한다. 따라서 고장성식염수가 갖는 혈압을 지속적으로 유지시킬 수 있는 이런 장점은 부작용을 갖고있는 응급 수혈을 줄여주고 최소한의 수혈로 환자의 생명을 구할 수 있는 치료법의 실마리가 될 수 있다.

V. 결론

출혈성 속을 유발한 백서 모델에서 고장성식염수와 생리식염수를 이용한 수액소생의 효과를 비교하면 고장성식염수를 이용한 수액소생이 생리식염수를 이용한 수액소생에 비하여 적은 양의 수액으로 높은 혈압 상승의 효과를 보였다.

참고 문헌

1. Goris RJ. Pathophysiology of shock in trauma. Eur J Surg 2000;166:100-11.

2. Trunkey DD. Shock trauma. Can J Surg 1984;27:479-86.

3. Stoner HB. Metabolism after trauma and in sepsis. Circ Shock 1986;19:75-87.

4. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C, Jr., Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. Circulation 1990;82:2-12.

5. Bond RF, Manley ES, Jr., Green HD. Cutaneous and skeletal muscle vascular responses to hemorrhage and irreversible shock. Am J Physiol 1967;212:488-97.

6. Bengtsson A, Bengtson JP. Autologous blood transfusion: preoperative blood collection and blood salvage techniques. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40:1041-56.

7. Phillips GR, 3rd, Kauder DR, Schwab CW. Massive blood loss in trauma patients. The benefits and dangers of transfusion therapy. Postgrad Med 1994;95:61-2, 67-72.

8. Przybelski RJ, Daily EK, Kisicki JC, Mattia-Goldberg C, Bounds MJ, Colburn WA. Phase I study of the safety and pharmacologic effects of diaspirin cross-linked hemoglobin solution. Crit Care Med 1996;24:1993-2000.

9. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983;11:839-50.

10. Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, Appel PL, Schwartz S, Chang P. Fluid therapy in emergency resuscitation: clinical evaluation of colloid and crystalloid regimens. Crit Care Med 1981;9:367-8.

11. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. BMJ 1998;316:961-4.

12. Peters RM, Hargens AR. Protein vs electrolytes and all of the Starling forces. Arch Surg 1981;116:1293-8.

13. Von Rueden KT, Dunham CM. Sequelae of massive fluid resuscitation in trauma patients. Crit Care Nurs Clin North Am 1994;6:463-72.

14. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. J Trauma 1998;44:846-54.

15. Krause KR, Howells GA, Buhs CL, et al. Hypothermia-induced coagulopathy during hemorrhagic shock. Am Surg 2000;66:348-54.

16. Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas CE, Khan AA, Rosenberg BF. Renal insufficiency after trauma and sepsis. A prospective functional and ultrastructural analysis. Arch Surg 1971;103:175-83.

17. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. Am J Physiol 1988;255:H629-37.

18. Onarheim H. Fluid shifts following 7% hypertonic saline (2400 mosmol/L) infusion. Shock 1995;3:350-4.

19. Onarheim H, Missavage AE, Kramer GC, Gunther RA. Effectiveness of hypertonic saline-dextran 70 for initial fluid resuscitation of major burns. J Trauma 1990;30:597-603.

20. Tollofsrud S, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran after coronary artery surgery mobilises fluid excess and improves cardiorespiratory functions. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:154-61.

21. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic

saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. J Trauma 1999;47:659-65.

22. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. Crit Care Med 1998;26:440-6.

23. Einhaus SL, Croce MA, Watridge CB, Lowery R, Fabian TC. The use of hypertonic saline for the treatment of increased intracranial pressure. J Tenn Med Assoc 1996;89:81-2.

24. Munar F, Ferrer A, de Nadal M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. J Neurotrauma 2000;17:41-51.

25. Ogata H, Luo XX. Effects of hypertonic saline solution (20%) on cardiodynamics during hemorrhagic shock. Circ Shock 1993;41:113-8.

26. Landau EH, Gross D, Assalia A, Feigin E, Krausz MM. Hypertonic saline infusion in hemorrhagic shock treated by military antishock trousers (MAST) in awake sheep. Crit Care Med 1993;21:1554-62.

27. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. Crit Care Med 2000;28:749-54.

28. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M. Crystalloid or colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock after moderate splenic injury. Shock 2000;13:230-5.

29. Khanna S, Davis D, Peterson B, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. Crit Care Med 2000;28:1144-51.

30. Laureno R. Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Ann Neurol 1983;13:232-42.

31. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of

hyponatremia: association with hypokalemia. Am J Med 1994;96:408-13.

32. Morlan L, Rodriguez E, Gonzalez J, Jimene-Ortiz C, Escartin P, Liano H. Central pontine myelinolysis following correction of hyponatremia: MRI diagnosis. Eur Neurol 1990;30:149-52.

33. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. Clin Nephrol 1996;46:149-69.

34. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. Ann Surg 1991;213:482-91.

35. Moon PF, Kramer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. Crit Care Med 1995;23:323-31.

36. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. Science 1981;211:1068-70.

37. Knobel B, Petchenko P. Hyperphosphatemic hypocalcemic coma caused by hypertonic sodium phosphate (fleet) enema intoxication. J Clin Gastroenterol 1996;23:217-9.

38. Mouren S, Delayance S, Mion G, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. Anesth Analg 1995;81:777-82.

39. Yoneda K. Anatomic pathway of fluid leakage in fluid-overload pulmonary edema in mice. Am J Pathol 1980;101:7-16.

40. Wangensteen D, Bachofen H, Weibel ER. Lung tissue volume changes induced by hypertonic NaCl: morphometric evaluation. J Appl Physiol 1981;51:1443-50.

41. Rabinovici R, Vernick J, Hillegas L, Neville LF. Hypertonic saline

treatment of acid aspiration-induced lung injury. J Surg Res 1996;60:176-80.

42. Johnston WE, Alford PT, Prough DS, Howard G, Royster RL. Cardiopulmonary effects of hypertonic saline in canine oleic acid- induced pulmonary edema. Crit Care Med 1985;13:814-7.

43. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. J Trauma 1993;34:622-32.

44. Kreimeier U, Messmer K. Prehospital fluid resuscitation. Anaesthesist 1996;45:884-99.

45. Kreimeier U, Bruckner UB, Niemczyk S, Messmer K. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic- hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. Circ Shock 1990;32:83-99.

46. Kreimeier U, Christ F, Frey L, et al. Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results. Anaesthesist 1997;46:309-28.

ABSTRACT

Comparison of the resuscitation effects of hypertonic saline versus normal saline as a fluid for shock management

Seong Whan Kim
Department of Medicine
The Graduate School
Yonsei University
(Directed By Professor Sung Oh Hwang)

The guidelines for fluid resuscitation of trauma patients with severe hemorrhagic shock has advised aggressive fluid resuscitation with isotonic crystalloid solutions followed by blood transfusion. However, the effect of resuscitation with large amount of isotonic saline has been questioned because it cannot alway prevent the patient go into refractory shock and infusion of large amount of isotonic saline provokes various adverse consequences. Recently, there have been several experimental and clinical reports that resuscitation with hypertonic saline has advantages over resuscitation with isotonic saline in terms of hemodynamic and metabolic effects.

This study is designed to examine whether hypertonic saline has advantageous effects over isotonic saline to resuscitate early stage of hemorrhagic shock in a controlled hemorrhagic model. Twenty Sprague-Dawley rats were used in this study. The femoral artery was exposed by surgical dissection and a catheter was inserted in the rat for continuous blood pressure monitoring and blood sampling for blood gas analysis and chemistry. Another catheter was inserted via the right internal jugular vein for fluid infusion. After preparation and induction of hemorrhagic shock (40 mm Hg in systolic blood pressure) by bleeding via the catheter in the femoral artery, rats were randomised into hypertonic saline group (rats resuscitated with hypertonic saline) and isotonic saline group (rats resuscitated with isotonic saline). Ten rats were enrolled in each group, respectively. Infusion rate of hypertonic saline (16 ugtt) was pre-determined by a pilot study. Mean arterial blood pressure, pH, lactate, base deficit, PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$, sodium concentration, potassium concentration, and total amount of fluid infused during resuscitation were compared between two groups at baseline and after shock resuscitation. At baseline, there was no difference in mean arterial blood pressure, pH, lactate, base deficit, PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$, sodium concentration, and potassium concentration. Resuscitation with hypertonic saline induced a higher rise in the mean arterial pressure than normal saline. The sodium concentration level was higher in the hypertonic saline group after resuscitation, but it was within a clinically acceptable range. Total amount of fluid to resuscitate the shock was less in hypertonic saline group than in isotonic saline group. There was no difference in pH, lactate, base deficit, PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$, and potassium concentration after resuscitation between two group. It is concluded that hypertonic saline has an advantage to resuscitate hemorrhagic shock over isotonic saline by raising blood pressure rapidly with small amount infusion in a controlled hemorrhagic shock model of rat.

Key words: Hypertonic Saline, fluid resuscitation, Shock, Trauma