

## 무체외순환 관상동맥 우회술에서 6% Hydroxyethyl Starch (HES) 130/0.4와 6% HES 200/0.5가 조직 산소화와 수술 후 출혈에 미치는 영향

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, <sup>2</sup>마취통증의학연구소 및 <sup>3</sup>심혈관연구소,  
<sup>4</sup>가천의과학대학교 길병원 마취통증의학교실

김창석<sup>1</sup> · 곽영란<sup>1,2,3</sup> · 김대희<sup>4</sup> · 라세희<sup>1</sup> · 심재광<sup>1</sup> · 방서욱<sup>1,2</sup>

### The Effects of 6% Hydroxyethyl Starch (HES) 130/0.4 and 6% HES 200/0.5 on Tissue Oxygenation and Postoperative Bleeding in Patients undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery

Chang Seok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Young Lan Kwak, M.D.<sup>1,2,3</sup>, Dae Hee Kim, M.D.<sup>4</sup>, Se Hee Na, M.D.<sup>1</sup>, Jae Kwang Shim, M.D.<sup>1</sup>, and Sou Ouk Bang, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, <sup>2</sup>Anesthesia and Pain Research Institute, <sup>3</sup>Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon, Korea

**Background:** Hydroxyethyl starch (HES) effectively restores plasma volume and thereby enhances microcirculation and tissue oxygenation at the expense of coagulation impairment. These effects are related to molecular weight, substitution and C2 : C6 ratio. But, most of the studies regarding coagulation impairment in cardiac surgeries were performed in patients undergoing cardiopulmonary bypass which significantly causes coagulation derangements. Therefore, we have evaluated the effects of 2 different HES solutions on tissue oxygenation and postoperative bleeding in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery (OPCAB).

**Methods:** Forty four patients were prospectively enrolled. After the induction of anesthesia, either HES 130/0.4 (V group) or 200/0.5 (H group) were infused for fluid therapy to maintain predetermined urine output, cardiac index and filling pressure up to 16 h after the surgery. Tissue oxygenation profiles and respiratory parameters were recorded after induction of anesthesia, completion of distal anastomosis and sternum closure, upon admission at intensive care unit, and 4 h thereafter. The amounts of chest tube drainage, transfusion and fluid balance were measured up to 16 h after the surgery.

**Results:** Patients' demographic data were similar between the groups. Tissue oxygenation profiles, respiratory parameters, hemodynamics, and time to extubate were not different between the groups. However, chest tube drainage and transfusion requirements were significantly less in the V group.

**Conclusions:** In OPCAB, 6% HES 130/0.4 causes less postoperative bleeding and transfusion requirement and has a comparable efficacy on hemodynamic stability, pulmonary function and tissue oxygenation when compared to 6% HES 200/0.5. (Korean J Anesthesiol 2007; 52: 649~56)

**Key Words:** coagulopathy, hydroxyethyl starch, off-pump coronary artery bypass, pulmonary compliance, transfusion.

## 서 론

Hydroxyethyl starch (HES) 용액은 알부민에 비해 저렴하고 gelatin이나 dextran에 비해 아나필락시스양 반응이 현저하

논문접수일 : 2007년 1월 16일

책임저자 : 방서욱, 서울시 서대문구 신촌동 134

신촌세브란스병원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-2420, Fax: 02-312-7185

E-mail: sokbang@yumc.yonsei.ac.kr

적으며 혈장 증량 효과가 뛰어나 가장 널리 쓰이고 있는 합성 교질액으로 정질액에 비해 미세관류와 조직 산소분압을 개선시킨다고 알려져 있다. 하지만, 교질액은 혈액응고장애를 유발하여 출혈량과 수혈량을 증가시키는 단점이 보고되었는데,<sup>1,2)</sup> 이것이 평균 분자량과 물 치환율, 히드록시화 양상 (C2/C6 비)과 같은 교질액의 물리화학적 특징과 관련이 있다고 알려지면서 혈액응고에 미치는 영향을 최소화시키는 방향으로 제품의 개선이 진행되어왔다.<sup>3,4)</sup> 가장 최근에 개발된 HES 130/0.4 (분자량/물 치환율) 용액은 여러 종류의 수술에서 기존의 고분자량 HES 용액에 비해 출혈량 및 수혈량에

미치는 영향이 적었으며,<sup>5-8)</sup> 혈액학적 효과는 HES 200/0.5 용액과 유사하다고 보고되었다.<sup>9)</sup> 특히 현재 널리 사용되고 있는 HES 200/0.5와 130/0.4가 출혈에 미치는 영향을 비교한 연구 결과들을 보면 Ickx 등은<sup>10)</sup> HES 130/0.4군이 HES 200/0.5군에 비해 출혈량 및 수혈 빈도가 적은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니라고 하였다. 또한 Kasper 등도<sup>11)</sup> 심장수술을 받은 환자들에서 두 HES 군 간에 출혈량 및 수혈량의 차이는 없었다고 하는 등 두 HES 제제가 출혈에 미치는 영향은 큰 차이가 없는 것으로 생각되고 있다. 하지만 대부분의 심장수술에서는 체외순환과 관련된 혈액응고체계의 손상 및 희석성 혈소판 감소증이 출혈에 미치는 영향이 지대하기 때문에 HES 제제 자체가 출혈에 미치는 영향을 정확하게 관찰하기는 어렵다. 이에 반해 무체외순환 관상동맥 우회술(off-pump coronary artery bypass, OPCAB)에서는 체외순환이 출혈에 미치는 영향을 배제할 수 있으면서도, 대부분의 환자가 항혈소판제제를 투여 받고 있고 수술 중에도 헤파린을 투여 받아 출혈의 위험성이 높은 상태이므로, HES 용액이 혈액응고체계에 출혈에 미치는 영향을 보다 명확하게 관찰할 수 있을 것으로 생각된다. 실제 OPCAB에서는 문합 부위 노출을 위한 심장의 거상 및 심장의 움직임 제한이 심각한 심근 기능의 저하와 혈액학적 불안정을 유발하므로,<sup>12,13)</sup> 이의 예방을 위해 Chassot 등은<sup>12)</sup> HES와 같은 교질액을 심막절개 전에 미리 500 ml 이상 투여할 것을 권장하였고 Na 등도<sup>13)</sup> OPCAB에서 예방적 교질액 투여의 유용성에 대해 보고하는 등 OPCAB에서 많은 양의 교질액이 사용되고 있다.<sup>14)</sup>

한편 HES는 저혈량증을 교정하여 교감신경계와 레닌-안지오텐신체계(rennin-angiotensin system)가 활성화되는 것을 예방할 뿐 아니라 높은 혈액 희석 효과와 적혈구 응집,<sup>15)</sup> 혈소판 기능,<sup>16)</sup> 혈액 점도<sup>15)</sup> 등에 미치는 영향을 통해 미세혈액순환 및 조직산소분압을 개선시킨다고 알려져 있다.<sup>15,17-19)</sup> 특히 교질액은 정질액에 비해 혈관내피 부종과 간질 부종이 적어 미세순환과 조직 산소분압을 개선하는 효과가 있다고 여겨지고 있는데<sup>17,18)</sup> 현재 가장 많이 사용되고 있는 HES 200/0.5와 HES 130/0.4가 폐역학 및 조직 산소화에 미치는 영향을 비교한 연구들은 거의 없다. 이에 본 연구에서는 OPCAB을 시행 받는 환자에서 6% HES 130/0.4와 6% HES 200/0.5 투여 후 조직의 산소화와 폐역학을 반영하는 변수들을 측정하여 두 HES 용액의 물리학적 특징이 조직 산소화와 폐역학에 미치는 영향을 살펴 보았으며 이와 함께 두 HES 제제가 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 알아보았다.

세 이상 성인 환자 44명을 무작위로 각각 6% HES 200/0.5 (Haes-steril<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)를 투여 받는 H군(n = 22) 또는 6% HES 130/0.4 (Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi Korea, Seoul, Korea)를 투여 받는 V군(n = 22)으로 나눴다. 본 연구는 병원 윤리위원회의 승인을 받았으며, 모든 환자를 수술 전날 방문하여 연구 목적에 대해 설명을 한 후 환자의 서면 승낙을 받고 연구를 진행하였다. 대상 환자 중 H군에서 3명, V군에서 2명이 자료 누락으로 연구 진행 중 탈락하였다. 심장판막질환이 동반된 환자, 3개월 내 심근경색이 발생했던 환자, 수술 전 좌심박출계수 35% 미만, 좌측 주관상동맥협착, 빈혈(혈색소 < 12 g/dl), 혈액응고장애(혈소판 < 100 /ml, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간[activated partial thromboplastin time, aPTT] > 80sec), 혈청 크레아티닌(serum creatinine) > 1.2 mg/dl, 호흡기계질환(천식, 만성폐쇄성폐질환, PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg, 폐고혈압이나 폐부종 등) 등이 동반된 환자 및 실험에 동의하지 않는 환자들은 연구 대상에서 제외하였다.

환자의 연령, 성별, 체표면적, 체중과 수술 전 복용약물 및 좌심박출분율, 고혈압과 당뇨의 과거력, 항혈소판제제인 aspirin과 clopidogrel의 수술 전 투여 빈도 및 중단일수, 이식혈관수, 수술시간, 마취시간, 수술 전 헤파린화 여부, 수

Table 1. Demographic Data

	H group (n = 19)	V group (n = 20)
Age	62.1 ± 8.2	62.8 ± 9.1
Gender (M/F)	12 / 7	15 / 5
Weight (kg)	65.5 ± 10.0	67.1 ± 7.8
BSA (m <sup>2</sup> )	1.71 ± 0.18	1.72 ± 0.13
LVEF (%)	61 ± 12	57 ± 12
Hypertension	11 (58%)	15 (75%)
Diabetes mellitus	10 (53%)	6 (30%)
Preoperative heparinization	10 (53%)	8 (40%)
Preoperative aspirin	14 (74%)	17 (85%)
Days after stopping aspirin	4.0 ± 3.0	2.9 ± 1.6
Preoperative clopidogrel	14 (74%)	14 (70%)
Days after stopping clopidogrel	4.0 ± 3.1	3.2 ± 1.8
Number of grafted vessels	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.8
Postoperative use of inotropics	8 (42%)	7 (35%)
Operation time (min)	267 ± 557	261 ± 62
Anesthesia time (min)	344 ± 63	344 ± 65
Extubation time after op. (min)	837 ± 250	742 ± 261

Values are mean ± SD or number of patient (%). BSA: body surface area, LVEF: preoperative left ventricular ejection fraction, H: 6% hydroxyethyl starch 200/0.5, V: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4.

**대상 및 방법**

본원에서 동일한 외과외가 집도하는 OPCAB이 계획된 20

술 후 심근수축촉진제 사용 여부 등은 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 마취 전처치로 morphine 0.03-0.05 mg/kg을 근주하였고, 환자의 과거력, 수술 전 검사결과 및 복용 약물, 인구학적 자료 등을 기록하였다. 오른쪽 요골동맥에 동맥관을, 오른쪽 내경정맥에 폐동맥카테터를 삽입하고 혈액역학 감시를 하였다. 수술실에서 5채널 심전도, 맥박 산소포화도 측정기, 비인두체온, 직장체온 및 호기말 이산화탄소분압 등을 지속적으로 감시하였다.

마취유도는 midazolam (2-3 mg)과 sufentanil (1-1.5µg/kg)을 정주하여 의식 소실 후 rocuronium 0.6 mg/kg을 정주하여 최대 근이완 상태에 이르면 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유지는 sevoflurane (< 1.0%)과 sufentanil (0.03-0.06µg/kg/hr)을 사용하였고, 산소와 공기를 각각 1.5 L/min의 유량으로 혼합하여 일회호흡량 8-10 ml/kg, 호흡수 분당 8-12회 및 흡기:호기 비율 1:2로 모든 환자에서 호기말 이산화탄소분압이 35-40 mmHg로 유지되도록 기계환기를 하였다.

폐동맥 카테터 삽입 후 해당 HES 용액 3-5 ml/kg을 정주한 후 0.5-1 ml/kg/h의 속도로 점적 주입하였다. 혈액역학관리의 기준은 원위부 문합 기간을 제외한 수술 기간 중 심박출지수 2.2 L/min/m<sup>2</sup> 이상, 혼합정맥혈산소포화도 60% 이상, 폐모세혈관 췌기압 8-14 mmHg 또는 소변량 0.5 ml/kg/hr 이상을 유지하는 것으로 하였으며, 저혈량으로 인해 목표치에 도달하지 못한다고 판단될 때 HES 용액의 투여 속도를 증가시켰다. 체온은 36.0-37.0°C를 유지하도록 수술실 온도를 조절하고 수액 가온장치 등을 사용하였다. 활성화응고시간(activated clotting time, ACT)은 Y-이식편 형성 및 문합 동안 250 sec 이상 유지되도록 헤파린을 투여하였고 문합을 완료한 후 헤파린 100 U당 protamine 0.5 mg을 투여하였다. 모든 환자에서 cell saver를 사용하여 회수된 적혈구는 세척, 농축 과정을 거쳐 다시 수혈하였다.

일회 호흡량, 최대 기도압, 고평압, 심박출량 및 혼합정맥혈 산소포화도와 동맥혈 가스분석을 마취유도 직후(T1), 원위부 문합술 시행 후(T2), 수술 종료 직전(T3) 각각 측정하거나 시행하여 기록하였고, 혈액 내 젖산을 마취유도 직후에 측정하였다. 측정된 변수들을 이용하여 동적 호흡기계 유순도(dynamic respiratory system compliance), 정적 호흡기계 유순도(static respiratory system compliance), 동맥혈 산소분압/투여 산소분획 비(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio), 산소공급량(oxygen delivery, DO<sub>2</sub>)과 산소소모량(oxygen consumption, VO<sub>2</sub>)을 계산하였다. Cell saver로 회수된 혈액량, 소변량, 각 수액 사용량 및 수혈량 등을 각각 기록하였다.

수술 종료 후 중환자실에 도착한 직후(T4)와 입실 4시간 후(T5), 기관내 튜브 발관 전에 각각 최대 기도압, 고평압, 호기말 양압, 일회 호흡량, 동맥혈 산소포화도, 동맥혈 가스분석

및 심박출량을 측정하였고 중환자실 입실 4시간 후(T5) 혈액 내 젖산을 측정하였다. 수술 전, 수술 후 1일째와 2일째 혈소판, prothrombin time (PT) 및 aPTT를 측정하였고, 중환자실 입실 후 2일째까지 투여된 수액량, 소변량과 출혈량 및 중환자실에서의 수혈량을 기록하고 흉부방사선 사진을 촬영하였다.

연구 기간 중 혈액색소치가 8 g/dl 미만일 때 농축적혈구를, 미세혈관출혈이 의심되면서 PT가 정상치의 1.5배일 때 신선냉동혈장을, 미세혈관출혈이 의심되면서 혈소판이 80,000/µl 미만일 때 혈소판을 수혈하는 것을 원칙으로 하였다. 이와 함께 수술 중에는 적혈구 용적률과 혼합정맥혈 산소포화도, 뇌 산소포화도 및 경식도 심초음파 등을 관찰하면서 수혈을 결정하였고 특히 혈액역학적 불안정이 지속되면서 혼합정맥혈 산소포화도가 55% 미만으로 유지되는 경우 수혈을 고려하였다. 중환자실에서는 위의 기준들 외에도 흉관 배액량이 시간당 300 ml 이상일 때 신선동결혈장 투여를 고려하였고, 중환자실에서의 수액 투여 및 수혈, 흉관 배액량 기록은 연구에 참여하지 않는 치료자에 의해서 수행되었다.

모든 결과는 평균 ± 표준 편차, 중위값 ± 사분위간변위(1사분위값-3사분위값), 또는 환자의 숫자(백분율)로 표시하였다. 통계는 통계자료 형식에 따라 군 간 연속성 변수의 비교는 Independent t-test를 사용하였고 비정규 분포 변수는 Mann-Whitney U-test를 사용하였다. 비율의 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. P < 0.05를 통계적으로 유의 있는 것으로 하였다. 모든 통계분석은 Statistical Package for Social Sciences statistical software (SPSS 11.5, USA)를 사용하였다.

## 결 과

수술 중과 수술 후 중환자실에서 측정된 심박출지수, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, 동맥혈 산소분압/투여 산소분획비, 염기과다, 혈중 젖산, 동적 호흡기계 유순도 및 정적 호흡기계 유순도 모두 두 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

수술 중과 중환자실 입실 당시, 입실 4시간 후와 16시간 후 측정된 적혈구 용적률은 두 군 간에 차이가 없었다. 수술 전, 수술 후 1일째와 2일째 측정된 PT 및 aPTT는 군 간에 차이가 없었고, 혈소판 수치 또한 두 군 간에 차이가 없었다(Table 3). 수술 전 fibrinogen (H군 424 ± 129 mg/dl, V군 371 ± 90 mg/dl), 수술 전 antithrombin III (ATIII, H군 93 ± 11%, V군 84 ± 13%)와 중환자실 입실한 직후 측정된 activated clotting time (ACT, H군 135 ± 19 sec, V군 141 ± 21 sec)은 두 군 간 차이가 없었다.

수술 중과 중환자실 입실 2일째까지 투여된 정질액량과 체중당 HES량과 소변량은 두 군 간 차이가 없었다. 수술 후 cell saver로 모아서 수혈한 자가 혈액량은 두 군 간에

**Table 2.** Perioperative Tissue Oxygenation and Respiratory Variables

		T1	T2	T3	T4	T5
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	H	3.0 ± 0.7	2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.4 ± 0.6
	V	3.1 ± 0.6	2.5 ± 0.4	2.7 ± 0.5	3.5 ± 0.9	3.6 ± 0.5
DO <sub>2</sub> (ml/min)	H	699 ± 143	689 ± 248	562 ± 191	711 ± 264	739 ± 148
	V	662 ± 78	713 ± 472	467 ± 85	660 ± 279	706 ± 160
VO <sub>2</sub> (ml/min)	H	135 ± 42	128 ± 24	158 ± 35		
	V	141 ± 26	132 ± 33	161 ± 27		
BE-B (mmol/L)	H	1.5 ± 2.0	1.3 ± 1.5	0.8 ± 1.9	1.5 ± 1.7	-2.5 ± 1.9
	V	0.8 ± 2.3	1.0 ± 1.7	0.3 ± 1.6	0.8 ± 1.4	-2.8 ± 2.4
Lactate (mmol/L)	H	1.3 ± 0.6				1.9 ± 1.2
	V	1.0 ± 0.3				2.3 ± 1.8
SvO <sub>2</sub> (%)	H	79.8 ± 6.3	81.0 ± 7.4	71.6 ± 9.3		
	V	80.7 ± 4.9	82.6 ± 4.7	73.9 ± 8.2		
P/F ratio	H	331 ± 131	344 ± 88	351 ± 86	367 ± 62	388 ± 100
	V	365 ± 80	294 ± 176	276 ± 83	265 ± 72	324 ± 77
RSCdyn (ml/cmH <sub>2</sub> O)	H	45 ± 11	49 ± 13	41 ± 12	38 ± 7	37 ± 10
	V	43 ± 8	48 ± 10	40 ± 9	43 ± 24	41 ± 15
RSCstat (ml/cmH <sub>2</sub> O)	H	54 ± 15	58 ± 17	49 ± 16	48 ± 10	54 ± 22
	V	50 ± 12	56 ± 13	48 ± 12	52 ± 23	53 ± 18
Hct (%)	H	32 ± 4	28 ± 3	27 ± 3	29 ± 3	27 ± 4
	V	33 ± 4	28 ± 5	28 ± 3	28 ± 4	27 ± 3

Values are mean ± SD. T1: after induction of anesthesia, T2: at the end of anastomosis, T3: end of surgery, T4: at the admission at intensive care unit (ICU), T5: 4 hr after admission at ICU, H: 6% hydroxyethyl starch 200/0.5, V: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4, CI: cardiac index, DO<sub>2</sub>: oxygen delivery, VO<sub>2</sub>: oxygen consumption; BE: base excess, SvO<sub>2</sub>: mixed venous oxygen saturation, P/F ratio: ratio of arterial oxygen tension to inspired oxygen fraction, RSCdyn: dynamic respiratory system compliance, RSCstat: static respiratory system compliance, Hct: hematocrite. There were no significant differences between groups.

차이가 없었다. 수술 중과 중환자실에서 수혈된 농축적혈구량(H군 339 ± 368 ml, V군 109 ± 215 ml, P = 0.021) 및 수혈빈도(H군 12명, 63%, V군 5명, 25%, P = 0.016)가 H군보다 V군에서 의미 있게 적었다. 신선냉동혈장 수혈량 및 수혈환자비율은 H군에 비해 V군에서 적었으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다. 수술 후 흉관 배액량(H군 919 ± 393 ml, V군 665 ± 293 ml, P = 0.027)은 H군에 비해 V군에서 의미 있게 적었다(Table 4).

### 고 찰

본 연구에서는 OPCAB을 시행 받는 환자에서 현재 임상에서 혈액학적 안정을 위해 많이 사용되고 있는 합성 고결액 6% HES 200/0.5와 6% HES 130/0.4가 조직의 산소화와

폐역학 그리고 출혈에 미치는 영향을 전향적으로 살펴 본 결과 6% HES 130/0.4 용액이 6% HES 200/0.5과 비교하여 조직 산소화와 폐역학에 미치는 효과는 유사하나 출혈량과 농축적혈구 수혈량을 의미 있게 감소시킴을 알 수 있었다.

HES 용액의 물리화학적 특성이 혈액응고에 미치는 영향과 기전에 대해서는 많은 연구가 있었다. Madjdpour 등은<sup>3)</sup> HES의 분자량이 혈액응고에 미치는 영향을 알기 위해 몰치환율(0.42)은 동일하나 분자량이 130, 500 및 900 kDa으로 다른 HES 용액 20 ml/kg을 각각 10마리의 돼지에게 투여하였을 때 분자량이 혈액응고에 미치는 영향은 차이가 없었으며, 다만 분자량이 커짐에 따라 작용지속시간이 길어졌다고 하였다. 이는 분자량이 아닌 다른 요인이 혈액응고체계에 관여한다는 것을 시사하는 것으로, von Roten 등은<sup>4)</sup> 수술 받는 건강한 환자들에게 얻은 혈액을 분자량 700 kDa

**Table 3.** Changes in Hematologic Variables

		T0	POD #1	POD #2
Platelet (10 <sup>3</sup> /μl)	H	260.7 ± 62.2	156.2 ± 52.9	138.5 ± 43.4
	V	260.0 ± 83.6	177.9 ± 60.8	149.6 ± 47.1
PT (sec)	H	11.6 ± 0.8	14.0 ± 1.4	14.6 ± 1.3
	V	11.8 ± 0.7	14.4 ± 1.1	14.3 ± 1.2
PTT (sec)	H	31.5 ± 4.9	47.7 ± 23.0	38.7 ± 7.4
	V	32.9 ± 3.5	44.2 ± 14.9	43.2 ± 8.3
Hct (%)	H	32 ± 4	29 ± 3	27 ± 4
	V	33 ± 4	28 ± 4	27 ± 3

Values are mean ± SD. T0: preoperative values, POD: postoperative day, H: 6% hydroxyethyl starch 200/0.5, V: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4, Platelet: platelet count, PT: prothrombin time, PTT: activated partial thromboplastin time, Hct: hematocrite. There were no significant differences between groups.

**Table 4.** Fluid Balance and Transfusion at Operating Room and Intensive Care Unit

		H	V
Colloid (ml)		1,269 ± 265	1,442 ± 479
Colloid/kg (ml/kg)		20 ± 5	21 ± 7
Crystalloid (ml)		4,902 ± 1,475	4,600 ± 1,128
Cell Saver (ml)		189 ± 191	136 ± 151
Urine (ml)	IO	818 ± 537	828 ± 360
	ICU	1,972 ± 505	2,080 ± 701
RBC (ml)		339 ± 368	109 ± 215*
	(ml)	200 (0-520)	0 (0-50)*
		12 (63%)	5 (25%)*
FFP (ml)		111 ± 243	26 ± 80
	(ml)	0 (0-0)	0 (0-0)
		4 (21%)	2 (10%)
Chest tube drainage (ml)		919 ± 393	665 ± 293*

Values are mean ± SD or median (25 percentile-75 percentile) or number of patients (%). H: 6% hydroxyethyl starch 200/0.5, V: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4, RBC: packed red blood cell, FFP: fresh frozen plasma, IO: intraoperative, ICU: intensive care unit. \*P < 0.05 versus H group.

이고 다른 물 치환율과 C2/C6비를 갖는 HES 용액과 혼합하여 20, 40과 60%로 희석한 뒤 thromboelastography (TEG) 및 응고인자와 그 활성도를 측정된 결과, 물 치환율이 크면 혈액이 희석되었을 때 혈액응고장애가 더 심하다고 하였다.

반면에, Thyges 등은<sup>20)</sup> HES 650/0.4가 130/0.4보다 혈액응고에 미치는 영향이 크고 혈장증량효과는 더 적었다고 하였는데, 이는 물 치환율과 C2/C6비와 함께 분자량도 혈액응고에 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주는 결과이다. 여러

연구 결과들을 종합해 볼 때 HES 130/0.4는 이론적으로 출혈에 미치는 영향이 가장 적을 것이 예상되는 HES 제제이나<sup>3,4,20)</sup> 아직까지 HES 200/0.5와 비교하여 출혈에 미치는 영향이 의미 있게 차이가 났다는 연구 결과는 많지 않다.<sup>6,9)</sup>

실제 임상에서 HES 200/0.5와 HES 130/0.4를 비교한 몇 가지 연구들을 살펴보면, Langeron 등은<sup>6)</sup> 정형외과 수술을 받은 환자에서 출혈량은 유사하였으나 수혈량이 HES 130/0.4 군에서 의미 있게 적었고 마취 종료 5시간 뒤 factor VIII 농도가 HES 200/0.5군에서보다 HES 130/0.4군에서 더 높았다고 하였다. Sander 등은<sup>7)</sup> 부인과 수술을 받은 환자에서, HES 200/0.5군에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 마취 종료 6시간 뒤 PT가 더 연장되고 적혈구 용적률이 더 낮았다고 하였다. 체외순환을 사용한 관상동맥우회술이나 기타 심장수술을 시행 받은 환자에서의 연구 결과들을 살펴보면 두 HES 용액이 수혈량에 미치는 영향은 차이가 없었으나, 출혈량에 미치는 영향은 연구자에 따라 다르다.<sup>8,9)</sup> 기존의 심장수술에서의 연구들과 달리 OPCAB은 체외순환이 혈액응고체계에 미치는 영향을 배제할 수 있기 때문에 HES가 심장질환 환자에서 출혈 및 수혈량에 미치는 영향을 보다 정확하게 볼 수 있으며, 수술 전 항혈소판제제의 복용 및 수술 중 헤파린 사용으로 다른 수술에 비해 여전히 출혈 가능성이 높기 때문에 HES 제제가 출혈에 미치는 차이를 살펴보기에 매우 유용한 조건이라고 저자들은 생각하였다. 실제로 OPCAB을 시행 받은 환자에서 HES 200/0.5와 HES 130/0.4가 출혈량 및 수혈량에 미치는 영향이 다르다는 것을 관찰할 수 있었다.

HES 용액에 의한 혈액응고장애는 ATIII와 factor VIII의 복합체(VIII: C), factor VIII, von Willebrand factor (vWF) 감소와 이로 인한 PT와 aPTT의 연장과 관련이 있다고 하지만,<sup>21-23)</sup> 혈소판수 또는 기능을 감소시킬 수도 있고,<sup>16,24)</sup> 혈관

내피세포의 기능에 영향을 주어 이를 매개로 나타나는 현상일 수도 있다. HES 200/0.5는 정상인에서 TEG 변수중 maximum amplitude를 감소시키며,<sup>25)</sup> aPTT를 연장시키고 factor VIII과 vWF를 감소시켰다는 보고가 있다.<sup>26,27)</sup> HES 130/0.4의 경우 개복술을 시행 받는 환자에서 TEG를 포함한 혈액응고 관련 변수들에 미치는 영향이 젤라틴과 비교하여 차이가 없었다고 한다.<sup>28)</sup> 두 HES 제제가 혈액응고체계에 미치는 영향을 함께 비교해본 연구 결과를 살펴 보면, Jamnicki 등은<sup>29)</sup> HES 130/0.4와 200/0.5로 환자의 혈액을 30% 및 60% 희석하여 TEG를 관찰한 결과 두 용액 모두 동일한 정도의 혈액응고장애 조건을 유발하였다고 하였다. 반면에 환자 혈액을 HES 용액 또는 식염수로 30% 희석시킨 후 TEG 변수에 미치는 영향을 관찰하였을 때 식염수 용액과 비교하여 HES 200/0.5에서는 혈액응고장애 조건이 나타났으나 HES 130/0.4에서는 이러한 차이가 관찰되지 않았다는 보고도 있다.<sup>30)</sup> 또한 정형외과 수술을 시행 받는 환자에서 factor VIII과 vWF가 HES 130/0.4군에서는 수술 5시간 후 정상으로 회복되었으나, HES 200/0.5군에서는 이들이 여전히 감소되어 있었다고 하는데,<sup>31)</sup> 이는 혈소판 및 혈액응고요소에 미치는 직접적인 영향뿐만 아니라 HES 130/0.4의 빠른 체외배출도 수술 후 혈액응고장애에 미치는 영향을 감소시키는 데 도움이 됨을 보여주는 결과이다.

본 연구에서는 수술 후 혈액응고인자 VIII, ATIII 및 vWF의 측정 및 TEG 등을 시행하지 않아 본 연구에 포함된 환자군에서 두 HES 제제가 출혈량의 차이를 보인 원인에 대해서는 정확하게 확인할 수 없었다. 그러나 수술 직후, 1일 및 2일 후 시행한 PT 및 aPTT와 수술 종료 시와 중환자실 도착 직후 시행한 ACT에서 두 군 간 차이가 없었고, 혈소판 수치 역시 두 군 간 차이가 없었기 때문에 혈소판의 기능이상이란 원인일 수 있으며, 출혈시간(bleeding time) 측정이나 혈소판기능검사(platelet function assay) 또는 TEG 등의 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다. 본 연구에서는 다른 연구에서와 달리<sup>6,9)</sup> 수술 전 항혈소판제제 복용 중단을 연구 대상의 조건에 포함시키지 않았는데 이는 실제 임상에서 수술 직전까지 항혈소판제제 복용을 지속한 환자에서도 HES 용액을 투여하고 있기 때문이다. 그 결과 70% 이상의 환자가 항혈소판제제를 복용하였으며 평균 수술 전 중단일도 3-4일로 매우 짧았고, 특히 각 군에서 각각 11명의 환자는 체외순환을 이용한 관상동맥우회술에서 수술 후 출혈량을 증가시킨다고 보고된<sup>32)</sup> 수술 전 3일 이내까지 항혈소판제제를 복용하였다. 이로 인해 혈소판 기능에 미치는 두 HES 제제의 차이, 특히 혈소판에 미치는 영향의 차이가 보다 중요해지고, 이전의 연구와는 달리 HES 200/0.5와 HES 130/0.4 간의 의미 있는 출혈량과 수혈량의 차이를 관찰할 수 있었던 것으로 생각한다. 본 연구에서는 적혈구 용적률만을 수혈기준으로 하

지 않고 혼합정맥혈 산소포화도 또는 뇌 산소포화도가 임계값 아래로 감소하거나 미세출혈 소견이 있을 때에도 농축적혈구 또는 신선동결혈장을 투여하였기 때문에 출혈량과 수혈량은 V군에서 더 적었으나 두 군 간에 각 시기별 적혈구 용적률, PT 및 aPTT는 차이가 없었던 것으로 생각된다.

Karthik 등은<sup>33)</sup> 관상동맥우회술을 시행받은 환자에서 고령, 적은 body mass index (BMI), 응급수술, 원위부 문합 수 5개 이상인 경우 출혈로 인한 재수술에 관여하는 위험이 증가하였고 성별이나 당뇨는 출혈로 인한 재수술에 영향을 없었다고 보고하였다. 다른 연구자들도 성별이나 당뇨가 이러한 출혈로 인한 재출혈에 영향을 없었다고 보고하고 있으나,<sup>34,35)</sup> Sellman 등과<sup>36)</sup> Despotis 등은<sup>37)</sup> 여성일 때 출혈로 인한 재수술율이나 흉관배액량이 증가했다고 보고하였다. 하지만 이들의 연구는 BSA나 BMI가 고려되지 않아 이에 대한 영향을 배제할 수 없다. Moulton 등은<sup>35)</sup> 당뇨와 함께 고혈압 역시 출혈로 인한 재수술에 영향을 없는 요인이었다고 보고하고 있고, 대부분의 연구자들은 연령이 많을수록 수술 후 흉관배액량, 수혈량, 출혈로 인한 재수술율을 증가시킨다고 보고하고 있다.<sup>34,37)</sup> 본 연구에서는 환자의 연령 및 성별, 체표면적과 체중은 두 군 모두 유사하며 유의한 차이를 보이지 않았고 고혈압의 과거력은 H군 11명, V군 15명, 당뇨의 과거력은 H군 10명, V군 6명으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 출혈 및 다른 결과에 큰 영향을 주지 않았을 것으로 판단된다(Table 1).

교질액과 정질액의 장단점을 비교한 연구들을 보면 교질액이 정질액에 비해 미세순환과 조직 산소화를 개선시키는 효과가 크다고 하였다.<sup>17,18)</sup> 또한 교질액 간의 혈류학적 효과를 비교한 연구에서 Standl 등은<sup>19)</sup> HES 130/0.4가 HES 200/0.5나 70/0.5에 비해서 조직 산소분압이 개선되는 속도와 정도가 더 크다고 하였다. HES 용액의 혈류학적 효과는 혈장 점성(plasma viscosity), 혈장 증량 효과에 따른 적혈구 용적률 감소, 적혈구 응집(erythrocyte aggregation)에 영향을 주어 나타나며, 이로 인한 조직 산소화에 대한 전반적 영향은 혈액 내 젖산(lactate)의 농도에 반영된다고 여겨져 왔다.<sup>38)</sup> 또한 Neff 등은<sup>15)</sup> in vitro 실험에서 분자량이 적어 섬유소원(fibrinogen)과 글로불린(globulin) 간의 생리적인 다리형성을 방해하는 HES 130/0.4와 달리 HES 200/0.5는 적혈구 사이에 다리를 형성하여 적혈구 응집(erythrocyte aggregation)을 촉진시키고 slow shear rate에서 전혈 점도(whole blood viscosity)가 의미 있게 차이가 났으며, 이는 HES 130/0.4가 HES 200/0.4에 비해 미세순환 및 조직 산소화에 도움이 될 것을 시사하는 것이라고 하였다. 그러나 본 연구에서는 조직의 산소화에 관여하는 DO<sub>2</sub>와 VO<sub>2</sub> 및 이를 반영하는 혼합정맥혈산소포화도의 군 간 차이는 없었으며 혈액 내 젖산 농도 또한 군 간에 차이가 없었던 것으로 미루어 OPCAB을 시행 받는 환자에서 두 HES 용액이 임상에서 관찰할 수 있는 조직 산소화

에 미치는 영향은 유사한 것으로 생각된다.

Endotoxic rats에서 3.75 또는 7.5 ml/kg의 HES 200/0.5를 투여하여 지질다당질(lipopolysaccharide) 투여로 인한 폐모세관 투과도의 증가 정도를 경감시킬 수 있었다는 결과는 HES가 염증반응과 연관된 폐 투과도에도 영향을 미칠 수 있음을 보여준다.<sup>39,40)</sup> 이는 HES가 부착분자(adhesion molecule)인 E-셀렉틴(E-selectin)의 발현을 억제한다는 실험결과에 의해 뒷받침되고 있으며,<sup>40)</sup> 모세관 유출 증후군(capillary leak syndrome)에서 긍정적인 효과를 보였다는 보고도 있다.<sup>41)</sup> 이를 일종의 기계적 방누(mechanical sealing)로 생각하고 있는 저자들도 있기는 하지만 아직 정확한 기전은 모르고 있다.<sup>42)</sup> 이런 일련의 연구 결과는 HES가 교질액으로서 혈액 내 교질삼투압 oncotic pressure)을 높여 혈관 내 용적을 유지하는 기능 외에 혈관 내피 세포에 작용하여 투과도에 관여하고 조직간질의 부종을 억제하며 조직 산소화에 기여하는 기능도 있을 수 있음을 보여준다. 그러나 본 연구에서는 HES 130/0.4와 200/0.5를 투여한 두 군 간에 위의 결과들을 반영하는 호흡기계 유순도나 흉부방사선 사진 소견을 비롯한 폐역학 변수들의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 수술 후 발관시간 역시 차이를 보이지 않아 OPCAB을 시행 받는 환자에서 두 HES 용액이 호흡기계에 미치는 임상적 영향은 유사한 것으로 생각된다.

본 연구는 국내 여건상 이중맹검으로 시행되지 못하였다는 한계가 있으나 중환자실에서 호흡기치료, 발관과 수혈 여부의 결정, 출혈량 및 수혈량의 측정은 연구 내용에 대해 알지 못하고 연구에 참여하지 않는 의료진이 시행함으로써 이러한 한계를 최소화시키고자 하였다.

결론적으로 본 연구에서는 OPCAB을 시행 받는 환자들에서 HES 130/0.4 또는 HES 200/0.5를 투여한 후 관찰한 결과 두 HES 제제가 폐역학과 조직산소화에 미치는 영향은 유사하나 HES 130/0.4군에서 HES 200/0.5군에 비해 출혈량 및 농축적혈구의 수혈량과 수혈 빈도가 의미 있게 적음을 알 수 있었으며, OPCAB을 시행 받는 환자에서는 HES 130/0.4가 HES 200/0.5보다 안전한 교질용액으로 사용될 수 있다고 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Kuitunen AH, Hynynen MJ, Vahtera E, Salmenpera MT: Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 291-7.
2. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermeylen J, Van Aken H, et al: Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-42.
3. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M,

- Fisch A, et al: Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth* 2005; 94: 569-76.
4. von Roten I, Madjdpour C, Frascarolo P, Burmeister MA, Fisch A, Schramm S, et al: Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch: influence on blood coagulation. *Br J Anaesth* 2006; 96: 455-63.
5. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005; 101: 629-34.
6. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P: Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855-62.
7. Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1151-8.
8. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagenaars JA, van Oeveren W, et al: A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1207-15.
9. Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgro F: Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 264-8.
10. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulmann C, Van der Linden PJ: Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2003; 91: 196-202.
11. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Gorg C, Geisen C, Mehlhorn U, et al: Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99: 42-7.
12. Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, Mueller XM, Spahn DR: Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 2004; 92: 400-13.
13. Na S, Nam SB, Kim DH, Shim JK, Yang HG, Kwak YL: Effect of preoperative volume loading with new hydroxyethylstarch (6% HES 130/0.4) in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Korean J Anesthesiol* 2006; 51: 669-74.
14. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, et al: Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest* 2005; 127: 892-901.
15. Neff TA, Fischler L, Mark M, Stocker R, Reinhart WH: The influence of two different hydroxyethyl starch solutions (6% HES 130/0.4 and 200/0.5) on blood viscosity. *Anesth Analg*

- 2005; 100: 1773-80.
16. Deusch E, Gamsjager T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA: Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg* 2003; 97: 680-3.
  17. Funk W, Baldinger V: Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995; 82: 975-82.
  18. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G: Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 405-9.
  19. Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Curren E, Schulte am Esch J, Freitag M, et al: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96: 936-43.
  20. Thyes C, Madjdpour C, Frascarolo P, Buclin T, Burki M, Fisch A, et al: Effect of high- and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. *Anesthesiology* 2006; 105: 1228-37.
  21. McCammon AT, Wright JP, Figueroa M, Nielsen VG: Hemodilution with albumin, but not Hextend, results in hypercoagulability as assessed by thrombelastography in rabbits: role of heparin-dependent serpins and factor VIII complex. *Anesth Analg* 2002; 95: 844-50.
  22. Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, Pinosky ML, Lazarchick J: The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII:C. *Anesth Analg* 1996; 83: 804-7.
  23. Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H: Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 417-23.
  24. Treib J, Haass A, Pindur G, Treib W, Wenzel E, Schimrigk K: Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets. *Eur J Haematol* 1996; 56: 168-72.
  25. Ruttman TG, James MF, Aronson I: In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 612-6.
  26. Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, et al: Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000; 93: 1231-7.
  27. de Jonge E, Levi M, Buller HR, Berends F, Kesecioglu J: Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0.5/6) in healthy human subjects. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1825-9.
  28. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A: The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 565-71.
  29. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR: Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998; 87: 989-93.
  30. Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR: Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1116-21.
  31. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH: Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomised, double-blind study. *Drugs R D* 2004; 5: 1-9.
  32. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al: Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77: 1324-32.
  33. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ: Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527-34.
  34. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, et al: Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting. *Arch Surg* 1998; 133: 442-7.
  35. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M: Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1037-46.
  36. Sellman M, Intonti MA, Ivert T: Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 521-7.
  37. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG: Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 13-21.
  38. Freyburger G, Dubreuil M, Boisseau MR, Janvier G: Rheological properties of commonly used plasma substitutes during preoperative normovolaemic acute haemodilution. *Br J Anaesth* 1996; 76: 519-25.
  39. Tian J, Lin X, Guan R, Xu JG: The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. *Anesth Analg* 2004; 98: 768-74.
  40. Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM: Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999; 47: 1114-21.
  41. McGrath AM, Conhaim RL, Myers GA, Harms BA: Pulmonary vascular filtration of starch-based macromolecules: effects on lung fluid balance. *J Surg Res* 1996; 65: 128-34.
  42. Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP: A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989; 105: 625-31.