

The Effects of Preoperatively Administering Parenteral Iron Sucrose in Patients Who Are Undergoing Total Knee Arthroplasty

Ki Cheor Bae, M.D., Chul Hyun Cho, M.D., Kyung Jae Lee, M.D. and Sung Yun Lee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the efficacy of preoperative parenteral iron sucrose therapy in patients with postoperative anemia following total knee arthroplasty.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 30 patients who had postoperative anemia and who had undergone total knee arthroplasty from March 2008 to November 2008. Those patients agreed on treatment with preoperative parenteral iron sucrose therapy. The other 30 patients without iron sucrose administration were selected as a control group from January 2007 to February 2008. In this study, age, gender, the preoperative and postoperative values of hemoglobin, the operation time, the amount of bleeding, the amount of transfusion, the frequency of transfusion, postoperative infection and the length of the hospital stay were evaluated and statistically compared. Postoperative complications were also assessed.

Results: Ant complications due to the administration of iron sucrose were not observed. At 48 hours postoperatively, the mean hemoglobin of iron sucrose administration group was 9.4 g/dL and that of the control group was 8.7 g/dL ($p=0.008$). Homogenous transfusion was done for 17 cases in the iron sucrose administration group and for 22 cases in the non-iron sucrose administration group, but among these groups, the results were statistically insignificant. The amount of homogenous transfusion for each patient who underwent iron sucrose administration is 1.3 units and this was 1.7 units for each patient who underwent non-iron sucrose administration. No statistical differences were observed between the groups in this study.

Conclusion: Parenteral iron sucrose administration in patients following total knee arthroplasty was not efficacious for preventing immediate postoperative anemia.

Key Words: Total knee arthroplasty, Iron sucrose, Homogenous transfusion

서론

인공 슬관절 전치환술은 수술 중 또는 수술 후에 많은 양의 혈액 손실을 유발한다. 일반적으로 수술 전후의 빈혈은 외과 환자에서 이환율 및 사망률의 증가와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있어 외과 의사들은 수술 전후의 빈혈을 적절히 치료하는 것을 중요하게 여기고 있다^{7,8)}. 따라서 수술 후 급성 빈혈을 교정하는 방법에 대하여 오랜 기간 동안 수많은 연구가 진행되었으며, 여러 방법들 중에서도 현재 널리 쓰이는 방법은 동종 수혈이 있다. 인공 슬

Received: March 12, 2009

Revised: (1st) April 13, 2009, (2nd) February 21, 2010

(3rd) April 26, 2010

Accepted: April 28, 2009

Corresponding author: Ki Cheor Bae, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Keimyung University, 194, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

TEL: 82-53-250-7038, FAX: 82-53-250-7205

E-mail: bkc@dsmc.or.kr

관절 전치환술을 받은 환자들에서도 20~50% 정도가 동종 수혈을 받는 것으로 보고되고 있으나^{9,10)}, 동종 수혈은 충분한 양의 혈액 확보가 어려울 수 있고, 수혈과 관련된 급성 폐 손상, 수술 후에 바이러스 감염 및 세균 감염의 위험성이 있다는 심각한 단점이 있다. 동종 수혈의 대안으로 제시되고 있는 방법에는 수술 전에 자가 수혈을 하는 방법, 수술 중에 손실되는 혈액을 재 수혈하는 방법, 적혈구 생성을 촉진시키는 약제인 철과 재조합 사람 적혈구 생성인자(recombinant human erythropoietin)의 사용 등이 있다. 이 중에서 적혈구 생성 촉진제 중 하나인 철분 제제의 사용은 적혈구의 구성 요소를 공급하는 빈혈 치료의 효과적인 방법으로 알려져 있으며 자가 수혈 및 수술 중에 손실되는 혈액을 재 수혈하는 방법에 비하여 기술적 측면에서 쉽게 시행할 수 있고 경제적 측면에서도 부담이 적다는 장점이 있다. 이에 저자들은 인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에게 비경구적 철분 제제로 사용되는 철 수크로스를 수술 전에 투여하여 그 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2007년 1월부터 2008년 11월까지 본원에서 인공 슬관절 전치환술을 시행받은 환자를 대상으로 하였으며 2007년 1월부터 2008년 2월까지 수술한 환자에게는 철 수크로스를 투여하지 않았고, 그 이후에 2008년 3월부터 2008년 11월까지 수술한 환자에게는 철 수크로스를 투여하여 두 군을 비교, 분석하였다. 연구 기간 동안 모두 121예의 인공 슬관절 전치환술을 시행하였으며 그 중 본 연구에 영향을 미칠 수 있는 혈액학적 질환이나 혈액 응고 장애를 가진 환자, 장기간 항 응고제를 복용하고 있는 환자, 입원 시 감염이 있거나, 악성 종양 등을 가진 환자, 그리고 수술 전에 이미 자가 수혈을 원했던 환자를 제외한 60예를 대상으로 하였고 철 수크로스의 투여군과 비투여군이 각각 30예였다.

철 수크로스 투여군의 평균 연령은 65.3세였고 전례가 여성이었으며, 환자의 전신 상태 및 슬관절염 정도를 고려하여 양측 슬관절을 동시에 수술한 경우가 18예, 편측 슬관절만 수술한 경우가 12예였다. 마취 및 수술의 위험성에 대하여 American Society of Anesthesiologist (ASA)

physical status classification¹⁾을 기준으로 분류하였으며 1급이 9예, 2급이 15예, 3급이 6예였고, 4급은 없었다.

철 수크로스 비투여군의 평균 연령은 68.2세였고 여성이 28예, 남성이 2예 있었다. 양측 슬관절을 동시에 수술한 경우가 15예, 편측 슬관절만 수술한 경우가 15예였으며, ASA physical status classification은 1급 9예, 2급 17예, 3급이 4예였고 4급은 없었다.

2. 연구 방법 및 결과 판정

철 수크로스 투여군에게는 수술 2일 전에 철 수크로스 제제인 베노헵렘[®] (중외제약, 서울, 한국) 200 mg을 100 mL의 생리식염 주사액에 희석하여 30분 이상의 속도로 정맥 점적 주사로 투여하고 수술 1일 전에 혈액소 수치 12.0 g/dL 이하인 경우에 100 mg의 베노헵렘[®]을 추가적으로 투여하였다. 반면에, 철 수크로스 비투여군은 수술 전에 아무런 처치 없이 수술을 시행하였다. 모든 환자들에 제 1인의 수술자에 의해 수술 받았으며 수술 직후 모든 환자에서 슬관절 운동을 허용하였고 수술 전후에 혈액 응고 능력을 변화시킬 수 있는 약은 투여하지 않았다. 동종 수혈은 마취과 의사에 의해 수술 중에 혈액 손실을 측정하여 수술실 또는 회복실에서 수혈량을 결정하였으며, 병실에서는 정형외과 의사에 의해 수술 당일 혈액 손실 및 빈혈의 진단에 가장 많이 이용되는 혈액소 수치를 측정하여 혈액소 수치가 8.0 g/dL 미만인 경우에 수혈하였다. 각각의 환자들은 수술 전과 수술 48시간 후와 1주일 후의 혈액소 수치의 변화와 수술 시간, 수술 후 출혈량, 동종 수혈의 유무 및 수혈량, 철 수크로스 투여에 따른 금속성 미각, 두통, 오심, 구토, 과민성 쇼크 등의 부작용 발생, 수술 후 감염(요로 감염, 호흡기 감염, 창상 감염) 여부, 그리고 재원 기간을 후향적으로 조사하였다.

결과 분석은 SPSS (ver.14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 independent T-test로 유의수준 95%에서 실시하였다.

결 과

두 군 간의 연령, 성별, 양측 슬관절을 동시에 수술한 예, 마취 및 수술의 위험도, 수술 시간, 수술 후 출혈량에 대해서는 통계학적 유의성이 없었다.

입원 시 측정된 혈액소 수치는 철 수크로스 투여군에서

평균 12.2 g/dL, 비투여군에서 평균 12.7 g/dL로 통계학적 차이가 없었으나, 수술 48시간 후의 혈색소 수치는 철 수크로스 투여군에서 평균 9.4 g/dL, 비투여군에서 평균 8.7 g/dL로 통계학적 차이가 있었으며($p=0.008$), 수술 1주일 후의 혈색소 수치에서는 철 수크로스 투여군의 평균이 10.4 g/dL, 비투여군이 평균 10.2 g/dL로 통계학적 차이가 없었다. 동종 수혈은 철 수크로스 투여군에서 17예(57%), 비투여군에서 22예(73%)가 시행받았으나 이는 통계학적 유의성이 없었으며($p>0.05$), 환자 1인 당 시행한 동종 수혈의 양은 철 수크로스 투여군에서 1.3 units, 비투여군에서 1.7 units로 이 역시 통계학적인 차이가 없었다. 재원 기간은 철 수크로스 투여군에서 17.5일, 비투여군에서 20.2일로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.033$).

철 수크로스 투여군에서 철 수크로스 투여에 따른 급속성 미각, 두통, 오심, 구토, 과민성 쇼크 등의 부작용은 관찰되지 않았으나, 동종 수혈을 시행한 17예 중 3예에서 호흡기 감염이 있었고, 1예에서 요로 감염, 2예에서 경미한 창상 감염의 소견이 관찰되었으며, 반면에 동종 수혈을 시행하지 않은 13예의 환자에서는 수술 후 감염의 증상을 보인 예가 없었다. 철 수크로스 비투여군에서도 9예에서 수술 후 감염 소견이 관찰되었으며, 이중 8예가 동종 수혈을 시행한 환자였고, 1예는 동종 수혈을 시행하지 않은 환자였다. 감염의 증상은 호흡기 감염이 3예, 요로 감염이 3

예, 경미한 창상 감염이 3예 있었다. 그러나 두 군 간의 수술 후 감염 여부에 대한 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$). 또한 각 군에서 동종 수혈에 따른 감염률도 투여군에서 35%, 비투여군에서 36%로 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$) (Table 1).

고 찰

일반적으로 외과적 수술을 받는 환자에서 정상 혈색소 수치를 유지하는 것이 수술 후 급성 빈혈에 관련된 합병증과 이환률 및 사망률을 줄이는데 중요하다고 알려져 있다^{7,8)}. 이는 인공 슬관절 전치환술과 같이 수술 중이나 수술 후에 많은 혈액 손실이 예상되는 수술에서 더욱 강조된다. 따라서 수술 전후의 빈혈의 원인을 밝히고 그에 따른 적절한 교정 치료를 하는 것이 필요하다.

빈혈의 치료에는 크게 직접 적혈구를 공급하는 수혈과 수술 전에 철, 비타민 B₁₂, 엽산 등의 결핍인자를 공급하는 방법, 그리고 만성적 빈혈인 경우에 재조합 사람 적혈구생성인자(recombinant human erythropoietin)와 철을 동시에 보충해 주는 방법이 있다. 먼저, 수혈은 직접 적혈구를 공급함으로써 빠르게 혈색소 수치를 회복시킬 수 있는 장점이 있지만 HIV 감염 또는 다른 바이러스 감염의 위험이 존재하며 심지어 수술 후 세균 감염의 증가와 관련이 있

Table 1. Results of Patients with Administration of Parenteral Iron Sucrose and without Administration

	Group A ^{a)}	Group B ^{b)}	p-value
Hemoglobin (g/dL)			
Preoperative	12.2	12.7	0.081
Postoperative			
After 48 hr	9.4	8.7	0.008
After 1 wk	10.4	10.2	0.301
Patients transfusion (n, %)	17/30 (57)	22/30 (73)	0.176
Transfusion rate (Unit/Pt)	1.3	1.7	0.304
Length of hospital stay (days)	17.5	20.2	0.033
Complication	6 (20)	9 (30)	0.706
Respiratory infection (n, %)	3 (10)	3 (10)	
Urinary tract infection (n, %)	1 (3)	3 (10)	
Wound infection (n, %)	2 (7)	3 (10)	
Infection/Transfusion	6/17 (35)	8/22 (36)	0.176
Postoperative bleeding (mL)	347.2	358	0.484
Operation time	110.8	110.5	0.954

^{a)}Group A: Patients with iron sucrose administration, ^{b)}Group B: Patients without iron sucrose administration.

다는 보고가 있다⁶⁾. 이를 보완하기 위해 수술 전에 환자 자신의 혈액을 채취하였다가 수술 중이나 후에 다시 공급해 주는 자가 수혈과 수술 중에 소실되는 혈액을 재수혈하는 방법 등이 제안되었으나 이들 또한 충분한 양의 혈액을 확보하기 어렵다는 점과 수혈하기 어려운 기저 질환을 가진 환자에서는 불가능한 방법이라는 약점이 있다¹²⁾. 반면에, 철, 비타민 B₁₂, 엽산의 공급은 수술 전에 적혈구 생성 시 필요한 인자를 보충해 주어 적혈구 생성을 촉진시키는 방법으로 재조합 사람 적혈구 생성인자와 병합하여 사용될 수 있다. 이미 알려진 바와 같이 인공 슬관절 전치환술 등의 큰 수술은 전신적인 염증 반응을 초래하므로 Interleukin-1 등의 인자들에 의해 적혈구 성장을 직접 억제하거나 간접적으로 적혈구 생성인자의 생산을 억제하는 방법으로 적혈구 생성을 억제한다³⁾. 더구나, 이러한 인자들은 대식 세포 내에 철을 저장하도록 하여 적혈구 생성 시 이런 철들은 사용하지 못하도록 한다^{2,13)}. 따라서 철의 공급은 적혈구 생성을 4.5~5.5배 정도 증가시키는 효과를 가져오므로 인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 발생한 빈혈의 치료로 주목되고 있다⁵⁾.

철분 제제는 경구용 제제와 정맥용 제제가 있는데 일반적으로 정맥용 철분 제제는 경구용 철분 제제의 소화기계 부작용을 피할 수 있고 금식 기간에도 사용할 수 있는 장점이 있다. 또한 경구용 철분 제제는 약물에 대한 과민성이 있거나 수술이나 소화기계 질환으로 인한 흡수 장애가 있거나 과도한 출혈, 그리고 환자의 순응도가 떨어질 경우 사용이 어려우므로 정맥용 철분 제제가 도움이 된다¹¹⁾. 현재 임상에서 사용되는 정맥용 철분 제제는 철 덱스트란과 철 수크로스가 상품화되어 있으나 철 덱스트란은 치명적인 아나필락시스 반응의 위험성이 보고된 바 있다⁴⁾.

철 수크로스는 2000년 11월에 미국 FDA의 승인을 받은 약제로 철 덱스트란에 감작된 환자들에게도 테스트 용량 없이 사용될 수 있음이 보고되었고 아나필락시스 반응 등의 치명적인 부작용은 보고되지 않았다. 투여 속도는 분당 20 mg을 넘지 않아야 하며 테스트 용량은 요구되지 않으며 담당 의사의 재량에 의해 결정될 수 있다. 0.9% 생리 식염수를 희석액으로 사용하며, 과민반응은 철 덱스트란이 인구 백만명 당 8.7명인데 반해 철 수크로스가 2.6명이며, 보고된 심각한 아나필락시스 과민 반응 비율이 철 덱스트란이 0.6~0.7% 이고 철 수크로스는 0.002%로 철 덱스트란에 비하여 안전하였다¹⁴⁾. 본 연구에서도 철 수크로

스 투여군에서 아나필락시스 반응 등의 부작용은 관찰되지 않았으며, 금속성 미각, 두통, 오심, 구토 등의 부작용을 호소하는 예도 없어서 철 수크로스의 안전성을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 수술 후 48시간에 시행한 혈액소수치가 통계학적으로 유의하게 철 수크로스 투여군이 높았다. 하지만 48시간 이내에 동종수혈이 있었으므로 철 수크로스의 투여여부에 의해서만 혈액색소가 변화한 것이라고 가정할 수 없다. 그리고 수술 후 1주일의 혈액소치는 두 군이 비슷하였으며 동종 수혈 빈도, 1인당 동종 수혈량, 그리고 감염 증상의 합병증 발생률에서는 모두 통계학적 유의성이 없었다. 이는 철 수크로스의 투여가 수술직후에 일시적으로 혈액색을 상승시킬 수 있지만 장기적인 결과에서는 큰 차이가 없음을 시사한다. 본 연구에서는 철 수크로스 투여군에서 동종 수혈 빈도와 1인당 동종 수혈 양이 통계학적으로 유의한 차이가 나지는 않았지만 동종 수혈을 줄이기 위한 연구는 계속 이어져야 하겠다. 수술 후 재원기간에서 두 군에서 임상적으로 유의한 차이가 발생하였으나 1주일 후의 혈액소에서는 변화가 없었으므로 두 군에서 차이가 난 이유에 대해서는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로 본 연구는 증례가 적어서 결과를 일반화하기에는 어려움이 있다. 하지만 여러 연구에서 빈혈 치료를 위한 철 수크로스의 효용성이 강조되고 있으므로 많은 증례에서 더욱 세밀한 연구 계획과 실행을 통해 인공 슬관절 전치환술 환자에서 철 수크로스의 효용성의 여부에 대한 연구가 계속되어야 하겠다.

결 론

인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 수술 전 비경구적 철 수크로스 투여는 수술 직후에 발생하는 급성 빈혈의 치료에 효과적인 방법은 아닐 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Ament R: Origin of ASA classification. *Anesthesiology*, 51; 179: 1979.
2. Biesma DH, Van De Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ: Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism.

- Eur J Clin Invest*, 25; 383-389: 1995.
3. Clemens J, Spivak JL: Serum immunoreactive erythropoietin during the perioperative period. *Surgery*, 115; 510-515: 1994.
 4. Coyne DW, Adkinson NF, Nissenson AR, Fishbane S, Agarwal R, Eschbach JW, Michael B, Folkert V, Batlle D, Trout JR, Dahl N, Myrski P, Strobos J, Warnock DG; Ferlecit Investigators: sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran-sensitive and dextran-tolerant patients. *Kidney Int*, 63; 217-224: 2003.
 5. Goodnough LT, Shander A, Spence R: Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion*, 43; 668-676: 2003.
 6. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP: Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*, 54; 908-914: 2003.
 7. Kuriyan M, Carson JL: Anemia and clinical outcomes. *Anesthesiol Clin North America*, 23; 315-325: 2005.
 8. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL: Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion*, 43; 1717-1722: 2003.
 9. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL; OSTHEO Investigation: Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 43; 459-469: 2003.
 10. Senthil Kumar G, Von Arx OA, Pozo JL: Rate of blood loss over 48 hours following total knee replacement. *Knee*, 12; 307-309: 2005.
 11. Silverstein SB, Rodgers GM: Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*, 76; 74-78: 2004.
 12. Sinha A, Sinha M, Burgert S: Reinfusion of drained blood as an alternative to homologous blood transfusion after total knee replacement. *Int Orthop*, 25; 257-259: 2001.
 13. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A: Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg*, 85; 41-45: 1998.
 14. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, Levin N: Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 36; 88-97: 2000.

인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 수술 전 비경구적 철 수크로스 투여의 효과

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

배기철 · 조철현 · 이경재 · 이성윤

목적: 인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 수술 후 발생할 수 있는 급성 빈혈에 대하여 수술 전 비경구적 철 수크로스 투여의 효과에 대하여 평가하고자 하였다.

대상 및 방법: 본원에서 2008년 3월부터 2008년 11월까지 인공 슬관절 전치환술을 시행한 30예를 대상으로 하였고, 이들에게는 수술 전에 200~300 mg의 철 수크로스를 비경구적으로 투여하였다. 대조군으로는 본원에서 2007년 1월부터 2008년 2월까지 인공 슬관절 전치환술을 시행한 30예를 대상으로 하였으며, 이들은 수술 전 수크로스를 투여하지 않고 수술을 시행하였다. 두 군은 나이, 성별, 수술 시간, 수술 후 출혈량, 혈색소 변화와 동종 수혈의 빈도 및 1인당 수혈량, 수술 후 감염, 재원 기간을 후향적으로 조사하였다.

결과: 철 수크로스를 투여한 전례에서 그로 인한 부작용은 관찰되지 않았다. 철 수크로스 투여군과 투여하지 않은 군은 수술 후 48시간의 혈색소 수치에서 9.4 g/dL, 8.7 g/dL로 통계학적으로 유의하게 철 수크로스 투여군의 혈색소치가 높았다. 동종 수혈은 철 수크로스 투여군에서 17예, 비투여군에서 22예를 시행 받았으나 통계학적 유의성이 없었으며, 환자 1인당 시행한 동종 수혈의 양도 철 수크로스 투여군에서 1.3 units, 비투여군에서 1.7 units로 역시 통계학적 차이가 없었다.

결론: 인공 슬관절 전치환술을 시행한 환자에서 수술 전 비경구적 철 수크로스 투여는 수술 직후에 발생하는 급성 빈혈의 치료에 효과적인 방법은 아닌 것으로 생각된다.

색인 단어: 인공 슬관절 전치환술, 철 수크로스, 동종 수혈