

헤파린의 심막유착 방지효과에 관한 실험적 연구

송 인 석* · 이 흥 균*

— Abstract —

The Effect of Heparin on Prevention of Pericardial Adhesion — Experimental Study —

In Seog Song* and Hong Kyun Lee*

The pericardial adhesions following the first open heart surgery pose a major problem that can increase the morbidity and mortality in cases of reoperation because of the danger of damaging the heart, great vessels or grafts.

The purpose of this study was to determine the effect of intrapericardial infusion of 5% dextrose solution and heparin on experimental pericardial adhesions.

The 15 white rabbits were divided into three treatment groups of 5 animals each: group 1 (control group), group 2(5% dextrose group) and group 3 (heparin group).

At 4 weeks, all animals were sacrificed and the pericardial adhesions were graded as follows: I(none), II(mild), III(moderate) and IV(severe). Histological examination was performed on a subset of each group. The difference of adhesion between control and heparin group was evaluated by Chi-square analysis.

The results were as follows:

1. Pericardial adhesions developed in 80% of animals in group 1 and 2.
2. Only 40% of animals in group 3 had mild to moderate pericardial adhesions. This was significantly different from the control group ($P \leq 0.01$).
3. Histological examination showed that the pericardium with adhesion was thickened with fibrosis, while that without adhesion was thin, normal appearance.
4. In group 3, there was no evidence of hemorrhage or hemorrhagic tendency in the pericardium.

서 론

개심술이 보편화된 최근에 와서 2차 혹은 수차에 걸친 심장의 재수술을 시행하는 빈도가 증가하므로써 이전의 개심술후에 형성된 심막유착은 외과의들의 술기상

* 가톨릭의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Catholic Medical College.

1986년 2월 28일 접수

의 난점일 뿐만 아니라, 수술후의 이환율과 사망율의 빈도를 증가시키는 요인이 되었다^{2,14,16,17,28,29,30}.

유착을 일으키는 고전적인 원인들로서 미세한 이물질, 감염 혹은 사멸조직 등은 이미 알려져 있으나, 이러한 원인들이 배제된 상황하에서도 유착은 형성될 수 있다. 즉, Cliff 들³¹과 Robison 들²⁴은 심막의 손상과 심낭에 혈액이 존재할 때 유착이 형성됨을 관찰하였으며, 심막의 유착 형성에 필요한 심막의 손상은 공기에 의한 심막의 건조와 같이 경미한 자극에 의해서도 현저히 손상

을 받으며^{10,21)} 유착형성에 필요한 혈액의 양도 토끼의 심막유착 형성시 0.75 ml 정도의 소량으로 가능하였다²⁴⁾.

유착의 형성과정을 이해하는 것은 유착 형성을 방지하기 위하여 필수적이며 Schade와 Williamson²⁶⁾은 전자현미경적 소견에 의하여 조직의 손상, 손상된 부위의 기저막위에 섬유소의 침착 그리고 섬유아세포들의 침습 및 증식의 3 단계로 유착의 형성과정을 설명하였다. 따라서 유착의 형성과정 중에서 어느 한가지 요인만이라도 저지 혹은 억제시킨다면 유착의 형성은 방지될 수 있다.

저자들은 토끼에서 심막유착의 형성을 유도한 후에 심낭에 헤파린 용액과 5% 포도당 용액을 투입하여 심막유착의 유무와 그 정도를 비교함으로써 이들 약물들이 심막유착의 형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 실험을 시행하였다.

연구대상 및 방법

2~3 kg (평균 2.8 kg)의 토끼 15마리를 실험대상으로 체중 kg 당 40mg의 ketamine hydrochloride를 근육주사하여 마취시켰고, 15~20분후에 동량을 근육주사하였다. 실험은 토끼의 검상돌기에서부터 상방으로 5~7 cm 정도의 흉골 정중절개술을 실시한 후에 노출된 벽측 심막을 5mm 정도 절개하고, 링겔세트의 도관을 삽입한 다음 도관의 반대편 끝에 10ml의 주사기를 연결하여 5~7분동안 공기를 주입하였다. 공기 주입후 도관을 제거하고, 면봉을 심낭에 넣어 벽측 심막을 10회 정도 마찰하였으며, 토끼의 귀정맥에서 채취한 신선한 혈액을 0.75 ml 정도 도관을 통해 심낭에 주입하였다. 15마리의 실험 동물들은 상기한 처치후에 각각 5마리씩 3개군으로 나누었다.

제 1군은 대조군으로 더 이상의 처치를 하지 않았고, 제 2군은 5% 포도당 용액을 0.75ml 씩 심낭에 주입하였으며, 제 3군은 0.15mole 생리식염액 1ml당 10 unit로 희석한 헤파린 용액을 0.75ml 씩 심낭에 주입하였다. 그후 절개된 심막은 5-0 prolene으로 봉합하였다.

4주후에 실험 동물들은 sodium phenobarbital을 과량 투여하여 치사시킨 다음 심장과 심낭을 절제하였다. 절제된 조직은 10% 포르말린 용액에 고정하고, 탈수시켜 파라핀에 포매한 후에 절편을 만들어 hematoxylin과 eosin에 염색하였다.

심막유착은 육안소견상 유착이 없는 경우에 I, 손으로 쉽게 박리가 가능한 경우(경도) II, 기구에 의하여 박리가 가능한 경우(중등도) III 및 기구에 의하여도 박리가 어려운 경우(중증) IV로 분류하였다. 각개 표본들은 조직학적 검사를 시행하였다. 작군에서의 심막유착의 유무와 정도를 비교하였으며, 카이사승분석(Chi-square analysis)에 의해 평가하였다.

성 적

작군에서의 심막유착의 유무와 정도는 표 1과 같으며, 육안적인 소견상 유착이 형성된 예에서 작군 사이에 조직학적 소견에서는 특별한 차이는 볼 수 없었다.

Table 1. Numbers of animals showing pericardial adhesion in each group.

Group	Grade*			
	I	II	III	IV
1 (control)	1	0	2	2
2 (5% dextrose)	1	1	2	1
3 (heparin)	3	1	1	0

* classification of adhesion: I(none), II(mild), III(moderate) and IV(severe).

1) 제 1군(대조군)

심막유착이 80%에서 발생하였으며, 중등도 유착 40%, 중증 유착이 40%였고, 경도의 유착은 없었으며, 20%에서는 전혀 유착을 발견할 수 없었다.

2) 제 2군(5% dextrose 군)

대조군에서와 같이 80%의 심막유착의 빈도를 보였으며, 경도 유착 20%, 중등도 유착 40%이고, 중증 유착이 20%로 심막유착의 정도에 있어서도 대조군에서와 유의있는 차이는 없었다.

3) 제 3군(헤파린군)

40%에서만 심막유착이 발생하였고, 유착의 정도도 경도 유착 20%, 중등도 유착이 20%였으며, 중증 유착은 없었다. 전혀 유착을 발견할 수 없었던 예는 60%로 대조군 및 제 2군에 비하여 유의있는 차이를 보였으나($p \leq 0.01$), 심막유착의 정도에 있어서는 통계학적인 유의성은 없었다.

4) 조직학적 소견

유착이 형성되지 않은 예에서는 심막은 얇고 거의 정상이었다. 한편 유착이 형성된 경우에 유착부의 표면은 완전히 한층의 중피세포들에 의하여 덮혀 있었고 간혹 혈관, 섬유아세포 혹은 대식세포 등을 볼 수 있었다. 심막은 섬유증에 의하여 두꺼워져 있었으며, 섬유증은 유착의 정도가 심할수록 대체로 현저하였다. 심막유착은 정도에 따라 출혈 혹은 괴사의 양상을 띠었고, 중증 유착의 경우에는 심낭은 거의 폐쇄되어 있었다.

제 3군에서 심막의 출혈이나 출혈성 경향은 볼 수 없었다.

고찰

개심술후 심장의 재수술시의 사망율은 학자에 따라 다



Fig. 1. Microscopic appearance of pericardium without adhesion. The pericardium was thin, normal appearance (H-E stain, 10×10).



Fig. 2. Microscopic appearance of pericardium was slightly thickened and some fibroblasts were seen (H-E stain, 10×10).



Fig. 3. Microscopic appearance of pericardium with moderate to severe adhesion. The pericardium was thickened and fibrosis in the pericardium was seen. The pericardial space was nearly obliterated (H-E stain, 10×10).

르나 Wideman 들³⁰⁾은 5%, Syracuse 들²⁹⁾은 19% 및 Londe 와 Sugg¹⁴⁾은 38% 등으로 1차 개심술시의 사망율 2.9%³⁰⁾ 및 20%¹⁴⁾에 비하여 현저히 높았고, 재수술시의 심막유착은 Mary 들¹⁷⁾은 196예중 45예 혹은 100%¹⁴⁾등으로 매우 높은 유착 형성의 빈도를 보고하였다. 되풀이되는 흉골 정중절개술에 의한 직접적인 손상으로는 심막유착에 의한 무명정맥, 대동맥, 폐동맥, 우심방 및 우심실 등의 열상이 보고되었다.^{14,30)}

심막유착은 장기의 직접적인 손상을 유발시킬 수 있고 수술시간을 지연시켜 입원일수를 연장시키며, 더 많은 수혈을 요하고 재수술시의 이환율과 사망율의 빈도를 증가시키게 되므로 여러 학자들에 의하여 유착발생의 원인과 과정 및 방지 혹은 억제시키기 위한 방법들이 연구되어 왔다.

유착을 일으키는 고전적인 원인들로서의 미세한 이물질, 감염 및 사멸조직 등은 수술시 가능한 한 제거되어야 하므로 이들에 의하여 형성되어지는 유착을 방지하기 위한 실험은 무의미하다. 한편 유착을 형성시키는 상기한 원인들이 배제된 상황하에서도 유착은 형성될 수 있으며, Ryan 들²⁵⁾은 복강내에 공기를 주입한 후 혈액을 가하였을 때 복막유착이 형성됨을 관찰하였고, Robison 들²⁴⁾도 심낭에 5~7분간 공기를 주입하고 벽측 심막을 가아제 (gauze)로 문지른 다음 심낭에 혈액을 주입하여 90%의 심막유착의 형성을 보고하였다. 저자들도 Robison 들과 같은 방법으로 토끼에서 시행하여 80%에서 심막유착의 형성을 관찰하였다. 따라서 심막유착은 상기한 고전적인 원인들이 없어도 형성될 수 있

음을 알 수 있었다.

유착의 형성과정은 Ryan 등²⁵⁾에 의하면 '공기에' 의하여 복막이 건조되면 복막의 중피세포들이 손상을 받게 되고, 손상된 부위에 혈액이 부착되며, 여기에 염증반응과 육아조직반응이 발생하게 되고 이들이 섬유조직적으로 기질화함으로써 유착이 형성된다고 하였다. 이에 대하여 Schade와 Williamson²⁶⁾은 토끼의 복강내에 0.2% colloidal silica (SiO_2)를 주입하여 시간 경과에 따른 유착의 발생과정을 전자현미경적 소견에 의하여 3단계로 설명하였다. 제 1 단계는 0~7시간에 이루어지는데 복막을 덮고 있는 중피세포들이 변성 및 박리되는 과정이며 유착의 형성을 위해서는 이 과정은 필연적이라고 하였고, 제 2 단계는 7시간에서 10일 사이에 박리된 부위의 기저막위에 섬유소들이 침착 및 기질화되어 섬유소성 유착으로 변하게 되는 시기이며, 제 3 단계는 섬유소성 유착부위에 섬유아세포들이 침습 및 증식하여 섬유성 유착으로 변형되는 과정으로 약 1개월의 시간을 요한다고 하였다. 저자들은 이에 준하여 실험을 실시한지 4주후에 심막유착의 형성유무와 정도를 관찰하였다.

조직의 손상이 유착의 형성에 미치는 영향을 보면, Ryan 등²⁵⁾은 개의 맹장을 1분 및 5분간 공기로 건조시켰을 때, 유착의 형성은 1분간 건조시켰을 경우에는 관찰되지 않았고, 5분간 건조시켰을 때에는 건조시킨 후 24시간이 경과하였을 때 섬유소성 유착이 발생하였으나 형성된 유착은 3일후에는 거의 소실되었다. 즉 조직의 손상만 있는 경우에는 영구적인 유착이 형성되지 않음을 알 수 있다. 한편 혈액 자체가 유착에 미치는 영향에 대하여 Condon⁴⁾은 개를 이용한 혈흉의 자연적 흡수에 대한 실험에서, 늑막의 손상이 없는 경우에 응고된 혈액은 완전히 흡수되며, 그 과정은 응피의 수축, 응피의 파쇄화와 일부 적혈구들의 용해 및 전 적혈구와 적혈구 분해산물들의 흡수로 설명하였다. Porter 등²¹⁾도 중피세포가 정상인 경우에는 섬유소 용해능이 정상이므로 응피는 거의 혹은 전부 흡수된다고 하였다. 그러나 Cliff 등³⁾의 보고에 의하면 심낭에 혈액을 주입하고 심막의 손상을 가하지 않아도 심막유착은 형성되었으나 현저하지는 않았다. 이에 대하여 Ryan 등²⁵⁾은 전혈 대신 혈장을 주입하면 섬유소성 유착이 발생하지만 3일후에는 박리되므로 혈액의 세포성분중에서 특히 적혈구가 육아조직반응을 자극할 것이라고 추론하였다.

개심술시 심막이 공기에 노출되어 건조되므로 손상이 가능하며 심낭에는 혈액이 언제나 존재하므로 개심술후

에 발생하는 심막유착의 일부는 적어도 이러한 조건들 때문에 발생할 수 있다. 특히 유착을 유발시키기 위한 심막의 중피세포들의 손상은 공기에 의한 건조와 같이 경미한 자극만으로도 충분하였고^{10,21)}, 심막이 손상된 경우에는 유착을 형성시키는데 요구되는 혈액량도 토끼의 경우에 0.75ml 정도면 충분하였다²⁴⁾. 그러나 개심술시에는 헤파린이 투여되므로 혈액이 응고되지 않으나, 혈액의 체외순환이 끝나면 protamine sulfate가 투여되어 헤파린의 효과는 중화되므로 그후에 나오는 혈액들이 심낭에 고이게 되어 유착이 발생할 수 있다.

심막유착의 원인과 형성과정을 토대로 심막유착의 형성을 방지하기 위해서는,

1. 심막의 손상을 최소화하여야 하고,
2. 심낭에 혈액이 가능한 한 고이지 않도록 해야하고,
3. 손상된 벽측 심막이 심외막에 근접하지 못하도록 하고,
4. 섬유소 침착을 방지 혹은 억제시키며,
5. 섬유아세포들의 침습 및 증식을 억제시키는 등으로 분류할 수 있다²⁴⁾.

심막의 손상을 최소화시키고, 혈액이 심낭에 고이지 않도록 하려는 노력은 이미 임상에서도 시행하고 있다.

마주 보는 조직의 근접을 방지하기 위하여 Davidson과 Park⁶⁾은 개의 복강에 이산화탄소, 산소 및 공기를 300~500ml 씩 주입한 군에서 벽측 복막과 장간막과의 유착은 현저히 감소시켰으나, 장간막사이의 유착방지에는 별다른 도움을 주지 못하였고, 기체 사이에서의 유착의 방지에 대한 효과는 별다른 차이는 없었다. 또한 0.15 mole 생리식염액, 5% 포도당 용액 및 gelatin액을 복강에 주입하여 유착형성을 현저히 감소시켰다. Dizerega와 Hodgen⁷⁾도 32% Dextran 70을 복강내에 주입하여 유착형성을 효과적으로 방지하였다.

한편 심막사이의 근접을 방지시키기 위하여 Robison 등²⁴⁾은 토끼의 심낭에 Dextran 70을 주입하여 대조군에서의 90%의 심막유착에 비하여 30%에서만 심막유착의 형성을 보고하였고, Ringer's lactate액을 주입한 경우에는 별다른 효과를 보지 못하였다. 물론 Dextran 70을 0.75ml의 소량만 투여하였으므로 심막사이의 근접을 방지시키기에는 소량이나 혈장으로부터의 누출액을 증가시키는 특성이 있고, 항트롬보젠의 효과에 의하여 비교적 효과적으로 심막유착을 방지시킬 수 있다고 하였다. 그러나, 심낭은 복강에서와는 달리 기체나 액체들을 충분히 주입하기에는 심장탐폰의 위험

이 있으므로 이들의 사용은 적합하지 않을 것으로 사료된다.

손상된 조직에 섬유소가 침착되는 것을 방지시키기 위하여 섬유소를 섬유소 분해산물로 분해시키는 섬유소 용해제인 streptokinase와 streptodornase의 사용과 항응고제인 헤파린의 사용을 들 수 있으며, Luttwak 등¹⁵⁾은 streptokinase와 streptodornase를 쥐의 복강에 주입하여 효과적인 유착방지의 결과를 발표하였다. 저자들이 사용한 헤파린의 특성을 살펴보면 헤파린의 항응고효과는 혈장조인자에 의하여 간접적으로 작용한다. 혈장조인자는 헤파린조인자 혹은 항트롬빈 III로 불리며 α -2 글로부린으로 혈액응고기전에서 XIII, Kallikrein, XI, IX, X, II 및 XIII 등의 활성화된 응고인자를 중화시키는 단백효소억제제이다. 헤파린의 반감기는 인체에서 체중당 100, 400 및 800 unit를 정맥 주사하였을 때, 각각 1, 2 및 3시간이고, 기에서 heparinase에 의하여 분해되어 소변으로 배설된다. Davidson과 Park⁶⁾ 그리고 Lehman과 Boys¹³⁾들의 헤파린 용액에 의한 복막 유착의 방지를 위한 실험에서 효과적인 유착방지의 결과를 볼 수 있었고, 헤파린 용액의 투여에 의한 출혈의 위험은 거의 없으며, 있다고 하여도 아주 경미하여 스스로 지혈된다고 하였다.

마지막으로 섬유아세포의 증식을 방지시키기 위한 방법으로 Replogle 등²²⁾은 부신피질 호르몬인 dexamethasone과 항히스타민제인 promethazine을 근육 혹은 복강내에 투여하여 양호한 결과를 얻었다.

한편 심막을 봉합하지 않았을 때에는 심막유착이 더욱 현저하여지나 심막의 1차적 봉합은 항상 가능하지 못하므로^{1,5)}, Merav 등¹⁹⁾은 심막을 1차적으로 봉합하려고 할 때에 심장등을 압박할 우려가 있는 경우에는 상공정맥의 전면에서 폐정맥의 전면에서 심막에 이완 절개(relaxing incision)를 하므로서 효과적으로 심막을 봉합하였으며, 다른 방법으로는 심막대용체의 이용이 보고되었다. 이용된 심막대용체들은 경막²⁾, 이종심막^{9,20)}, fascia lata¹¹⁾, silicone rubber¹²⁾, siliconized dacron¹⁸⁾, 늑막판(pleural flap)²⁷⁾ 및 silastic³¹⁾ 등이 보고되었다. 심막대용체는 흉벽을 봉합할 때 겹쳐서 심막유착을 형성할 수 있으므로 Revuelta 등²³⁾은 심막대용체의 이식방법을 논하기도 하였다. 저자들은 유착형성의 과정중 섬유소 침착을 방지하여 심막유착을 억제 혹은 방지시키기 위하여 항응고제인 헤파린 용액을 토끼의 심낭에 넣어 60%에서 심막유착을 방지할 수 있었다.

맺 음 말

저자들은 토끼의 심막에 손상을 가하고, 심낭에 혈액을 주입하여 심막유착의 형성을 유도하였으며, 이와 동일한 상황에서 7.5 unit의 헤파린 용액 혹은 5% 포도당 용액을 심낭에 주입함으로써 심막유착의 형성을 방지할 수 있는가 여부를 확인하기 위한 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 심낭에 공기를 넣고 면봉으로 벽측 심막을 마찰한 후에 혈액을 심낭에 주입하였을 때(대조군) 80%에서 심막유착이 형성되었다.

2. 상기한 조건하에서 5% 포도당 용액을 심낭에 주입한 군(제 2군)에서 80%에서 심막유착이 형성되었고 유착의 정도도 대조군에서의 별다른 차이가 없었다.

3. 헤파린 용액을 심낭에 첨가한 군(제 3군)의 40%에서 심막유착이 발생하였으며, 상기한 두군에 비하여 유의하는 차이를 보였다($p \leq 0.01$).

4. 육안적으로 유착된 심막에서 현미경적으로는 각군 사이에 특별한 차이는 볼 수 없었다. 다만 유착이 형성된 동물의 심막은 섬유증이 동반되어 두꺼워져 있었으나 유착이 형성되지 않았을 때에는 심막은 얇고 거의 정상이었다.

5. 제 3군에서 심막에 출혈이나 출혈성 경향은 발견되지 않았다.

REFERENCES

1. Asanza, L., Rao, G., Voleti, C., Hartstein, M.L. & Wisoff, B.G.: *Should the pericardium be closed after an open-heart operation?* Ann. Thorac. Surg. 22:532, 1976.
2. Bonnabeau, R.C., Armanious, A.W. & Tarnay, T.J.: *Partial replacement of pericardium with dura substitute.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66:196, 1973.
3. Cliff, W.J., Chir, B., Phil, D., Grobery, J & Ryan, G.B.: *Postoperative pericardial adhesions: The role of mild serosal injury and spilled blood.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65:744, 1973.
4. Condon, R.E.: *Spontaneous resolution of experimental clotted hemothorax.* Surg. Gynecol. Obstet. 126:505, 1968.
5. Cunningham, J.N., Spencer, F.C., Jeff, R., Williams, C.D., Cukingnan, R. & Mullian, M.: *Influence of primary closure of the pericardium after openheart surgery on the frequency of tamponade, postcardiotomy syndrom and pulmonary complications.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg.

- 70:119, 1975.
6. Davidson, M.M. & Park, R.: *Systemic administration of heparin and dicumarol for postoperative adhesions. Arch. Surg.* 59:300, 1949.
 7. Dizerega, G.S. & Hodgen, G.D.: *Prevention of postoperative tubal adhesions. Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:173, 1980.
 8. Ellis, H.: *The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surg. Gynecol. Obstet.* 133:497, 1971.
 9. Gallo, J.L., Pomar, J.L., Artinano, E., Val, F. & Duran, C.M.G.: *Heterologous pericardium for the closure of pericardial defects. Ann. Thorac. Surg.* 26:149, 1978.
 10. Gervin, A.S., Jacobs, G., Hufnagel, H.V. & Mason, K.G.: *Surgical trauma and fibrolytic activity. Am. Surg.* 41:225, 1975.
 11. Kohanna, F.H., Adams, P.X., Cunningham, J.N. & Spencer, F.C.: *Use of autologous fascia lata as a pericardial substitute following open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74:14, 1977.
 12. Laks, H., Hammond, G. & Geha, A.S.: *Use of silicone rubber as a pericardial substitute to facilitate reoperation in cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82:88, 1981.
 13. Lehman, E.P. & Boys, F.: *Heparin in the prevention of peritoneal adhesion. Ann. Surg.* 112:969, 1940.
 14. Londé, S. & Sugg, W.L.: *The challenge of reoperation in cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg.* 17:157, 1974.
 15. Luttwak, E.M., Feldman, J.D. & Neuman, Z.: *Effect of streptokinase-streptodornase on peritoneal talc adhesion and granulomas. Arch. Surg.* 68:69, 1954.
 16. Macmanus, Q., Okies, J.E., Phillips, S.T. & Starr, A.: *Surgical considerations in patients undergoing repeat median sternotomy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 69:138, 1975.
 17. Mary, D.S., Bartek, I.T., Elmufti, M.E., Pakrashi, B.C., Fayoumi, S.M. & Ionescu, M.I.: *Analysis of risk factors involved in reoperation for mitral and tricuspid valve disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:333, 1974.
 18. Mazuji, M.K. & Lett, J.C.: *Siliconized Dacron as a pericardial patch. Arch. Surg.* 87:446, 1963.
 19. Merav, A.D., Brodman, R., Attai, L.A. & Robinson, G.: *A simple technique for tension-free pericardial closure. Ann. Thorac. Surg.* 28:399, 1979.
 20. Meus, P.J., Werney, J.A., Campbell, C.D., Takanashi, Y., Pick, R.L. Qui, Z.K. & Replogle, R.L.: *Long-term evaluation of precardial substitutes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 85:54, 1983.
 21. Porter, J.M., Ball, A.P. & Silver, D.: *Mesothelial fibrolysis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62:725, 1971.
 22. Replogle, R.L., Johnson, R. & Gross, R.E.: *Prevention of postoperative intestinal adhesion with combined Promethazine and Dexamethasone therapy: Experimental and clinical studies. Ann. Surg.* 163:580, 1966.
 23. Revuelta, J.M., Garcia-Rinaldi, R., Johnston, R.H. & Vaughan, G.D.: *Implantation of pericardial substitutes. Ann. Thorac. Surg.* 39:190, 1985.
 24. Robison, R.J., Brown, J.W., Deschner, W.P., Highes, B. & King, H.: *prevention of pericardial adhesions with Dextran 70. Ann. Thorac. Surg.* 37:488, 1984.
 25. Ryan, G.B., Grobety, J. & Majno, G.: *Postoperative peritoneal adhesions: A study of the mechanism. Am. J. Pathol.* 65:177, 1971.
 26. Schade, D.S. & Williamson, J.R.: *The pathogenesis of peritoneal adhesion: An ultrastructural study. Ann. Surg.* 167:500, 1968.
 27. Schechter, F.G., Ownes, R.R. & Bryant, L.R.: *Pleural flap closure of pericardial defects following intrapericardial pneumonectomy. Ann. Thorac. Surg.* 21:67, 1976.
 28. Stewart, S. & De weese, J.A.: *The determinants of survival following reoperation on prosthetic cardiac valves. Ann. Thorac. Surg.* 25:555, 1978.
 29. Syracuse, D.C., Bowman, F.O. & Malm, J.R.: *Prosthetic valve reoperations: Factors influencing early and late survival. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77:346, 1979.
 30. Wideman, F.E., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., Karpm, R.B., Kouchoukos, N.T. & Pacifico, A.D.: *Hospital mortality of re-replacement of the aortic valve: Incremental risk factors. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82:692, 1981.
 31. Youmans, C.G., White, J. & Derrick, J.R.: *The prevention of pleural and pericardial adhesions with Silastic. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 55:383, 1968.