

Ionescu-Shiley 조직판막 이식 수술 후 발생한 혈전전색증에 관한 연구

— 7년간의 장기성적 —

나 명 훈* · 채 현* · 서 경 필*

— Abstract —

Thromboembolic Complications After Ionescu Shiley Valve Replacement : Seven Years' Experience

Myung Hoon Na, M.D.*, Hum Chae, M.D.*, and Kyung Phil Suh, M.D.*

This report provides follow-up data on 557 patients (73 aortic, 357 mitral, and 127 multiple valve replacements) undergone Ionescu-Shiley pericardial Xenograft valve replacement at Seoul National University Hospital between January, 1979 and December, 1985.

There were 35 early death (6.3%) and 522 operative survivors were observed, and the cumulative follow-up is 1,140 patient-years (mean: 2.18 years per patient)

The thromboembolic complications occurred in 34 cases (3.0% per patient-year) and the rate was 2.1% per patient-year for mitral and 0.3% per patient-year for aortic valve replacement in the presence of anticoagulation therapy. Among the 34 embolic episodes, 9 patients were dead (0.8% per patient-year) and the cause of death were 5 cerebral thromboembolism, 2 pulmonary embolism, and 2 intracerebral hemorrhage due to inappropriate anticoagulation after thromboembolic episode.

Actuarial probability (\pm SEM) of remaining free of thromboembolism for AVR is $88.1 \pm 11.1\%$ at 5 years, for MVR $79.1 \pm 13.4\%$ at 7 years and for multiple valve replacement $77.2 \pm 5.21\%$ at 7 years. The incidence rate of thromboembolic complications after AVR is not less than that of MVR ($0.3 < P < 0.5$).

Among the potential thromboembolic risk factors, atrial fibrillation is possible risk factor to increase the thromboembolic complication ($0.05 < P < 0.1$), but the importance of other factors, such as atrial clot, large left atrial size, mitral position, NYHA functional class, and age is less definite.

A careful follow-up and the proper control of anticoagulation without omission, poor control, and arbitrary withdrawal is important for the successful management of the thromboembolic complications and the anticoagulation-related morbidity and mortality.

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital
1987년 3월 2일 접수

I. 서 론

인공판막치환술후의 혈전전색증에 대한 문제는 1953년 Hufnagel 과 Harvey¹⁾에 의해 심장판막질환에 대한 판막치환술이 시행된 이래 체외순환술의 발달과 인공판막치환술의 증가로 끊임없이 제기되어 왔으며, 이를 해결하기 위한 노력은 인공판막의 구조적 개선, 판막재질의 변화, 혈전 발생의 위험요인 확인 및 제거, 그리고 항응혈요법의 사용 등으로 계속되어 왔다.

1970년대 소의 심낭조직을 glutar aldehyde 로 처리해서 만들어진 조직판막인 Ionescu-Shiley 판막이 도입된 이래 Ott 등²⁾은 혈전전색증의 저발생율(0.7%/년)을 보고했으며 Cohn 등³⁾은 혈류 역학상 우수하다는 보고를 했다.

서울대학교 의과대학 흉부의과학교실에서는 1978년 10월부터 I-S조직판막을 사용하여⁴⁾ 1979년 1월부터 1985년 12월까지 총 557명의 I-S 조직판막 치환술을 시행하였다(Table I). 이 중 조기사망 35예를 제외한 522예를 대상으로 혈전전색증에 초점을 두어 문헌고찰과 더불어 보고하고자 한다.

II. 관찰대상 및 방법

1979년 1월부터 1985년 12월 사이에 심장판막치환술을 받은 환자중 I-S 판막만으로 치환 수술을 받은 환자 557명 중에서 조기사망 35예를 제외한 522예를 대상으로 하였다.

관찰기간은 최단 2개월에서 84개월까지였으며 전체 환자의 누가추적기간은 1,140 환자-년으로 평균 2.18년이었다(Table I).

수술 후 추적 결과의 분석은 생명표를 이용한 통계법을 사용하였다.

총 557명의 환자에 대해서 684개의 조직판막을 이식하였는데 이중 승모판막 치환술이 357예로 52.3%를 차지하고 있으며 대동맥판 치환술이 73예로 10.7%, 2

Table 1: Patient Data

Patients	557
Male/Female	297/260
Age range-mean(years)	8~62-34.1
Cumulative follow up (Patient-years)	1,140-2.18
Mean (year/pt)	

Table 2. Patient Data

	Single		Multiple	Total
	MVR	AVR		
No. of patients	357(52.3%)	73(10.7%)	127(37.0%)	557(100%)
No. of valves	357	73	254	684

개 이상의 판막을 중복치환한 경우가 127예로 37.0%를 점하고 있었다(Table II).

심 등⁴⁾이 시행했던대로 항응혈요법은 전예에서 수술 후 흉관이 제거되면 사용하였는데, 투여량은 Warfarin Sodium의 경우 프로트롬빈 시간을 30%~40%(1 1/2~2배)로 맞추었으며 Warfarin Sodium 단독 또는 항혈소판제를 병용 투약하였고 퇴원 후에는 정기적으로 검사를 실시하여 유지량을 조절하였다. 투여기간은 수술 후 1년까지를 기준으로 삼았으나 수술전 혈전전색증의 과거력이 있거나, 심방세동이 있는 환자, 그리고 수술시 좌심방에서 혈전이 발견되었던 환자에서는 Warfarin Sodium을 장기 복용시키거나 Persantin[®] 및 아스피린등으로 바꾸어서 장기 복용시켰다. 항응혈요법을 마칠 때에는 4주~8주 간격을 두고 서서히 감량하여 끊었다.

III. 결 과

1979년 1월부터 1985년 12월까지 I-S 조직판막으로 치환수술을 받은 환자는 총 557명이었으며 이중 조기사망한 35예를 제외한 522명을 대상으로 하여 혈전전색증의 발생을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

총 34명의 혈전전색증이 발생하였다. 이 중 남자가 18예, 여자가 16예로 남녀비는 별 차이 없었으며, 연령은 15세에서 61세(평균 36.4세) 사이였다. 승모판막치환을 받은 후 발생한 경우가 24예로 환자-년당 2.1%, 대동맥판 치환을 받은 후 발생한 경우는 3예로 환자-년당 0.3%, 그리고 중복판막치환(승모판+대동맥판: 6예, 승모판+삼첨판: 1예)을 받은 경우가 7예로 환자-년당 0.6%의 발생율을 보여 전체적으로는 3.0%/환자-년의 발생율을 보이고 있고(Table III), 승모판막을 치환한 경우가 대동맥판을 치환한 경우보다 혈전전색증의 발생이 빈번했으나 통계적 의미는 적었다(0.3 < p < 0.5).

Table 3. Distribution of study group by valve position and Sex.

Valve position Sex	AVR	MVR	Multiple	Total
Male	3	10	5	18
Female	0	14	2	16
Total	3 (0.3)	24 (2.1)	7 (0.6)	34 (3.0)

(): % per patient-year

전에서 항응혈요법으로 Warfarin Sodium (Coumadin[®])을 사용하였으며 이중 14명에서는 항혈소판제인 Persantin[®]을 병행하여 사용하였다. 사용기간은 2개월에서 45개월(평균 12.8개월)이었으며 복용 중 혈전전색증이 발생한 경우가 8예, 심에코도상 좌심실혈전이 발견된 경우가 2예로 29.4%를 차지했다.

항응혈요법에 기인한 출혈이 4예로 0.4%/환자-년의 빈도로 발생했는데 이중 1예는 사용 2개월째에 경막하출혈(Subdural hematoma)이 발생하여 그후의 사용 여부는 불명확하며 15개월째에 뇌혈관혈전전색증으로 사망하였으며, 1예는 내장관출혈로 항응혈제제의 사용이 불규칙적이었고 10개월째에 심한 심장내혈전이 발견되었으나 생존하였고, 1예는 사용도중 뇌혈관혈전전색증이 발생하여 계속 사용도중 1개월 후에 두개강내출혈로 사망한 경우이고, 1예는 45개월 사용 후 항응혈제제를 끊은지 2개월만에 두개강내 출혈이 발생하여 사망하였다.

혈전전색증의 양태를 보면 뇌혈관혈전전색증이 25예(73.6%)로 대부분을 차지하고, 말초혈관 혈전전색증이 6예(17.6%), 폐동맥 혈전전색증이 2예(5.9%), 그리고 심장내 혈전이 1예(2.9%) 있었다(Table IV).

판막 치환 후 임상적으로 혈전전색증의 증상이 없었던 기간은 2개월에서 61개월(평균 21.7개월)로 12개월내에 16예(47.1%)에서 발생하였으며 그 후는 발생 빈도에 커다란 변화가 없어 혈전전색증은 주로 수술 후 초기(주로 6개월이내)에 발생하는 양상을 보였다(Fig. 1).

통계치리를 통한 혈전전색증의 비발생 가능성은 5년 후에 대동맥판 치환이 88.1 ± 11.1%, 승모판막 치환이 7년 후에 79.1 ± 13.4%, 중복치환의 경우가 7년 후에 83.3 ± 15.8%를 보이고(Fig. 2), 전체적으로 7년 후에 77.2 ± 5.21%를 보여(Fig. 3), 대동맥판의 경우

Table 4. Distribution of Study group by mode of Thromboembolism and valve position

Valve position Mode	AVR	MVR	Multiple	Total
C-T-E	3	19	3	25 (73.6%)
P-T-E	—	6	—	6 (17.6%)
Intracardiac thrombus	—	—	1	1 (2.9%)
Pulmonary embolism	—	1	1	2 (5.9%)
Total	3(8.8%)	26(76.5%)	5(14.7%)	34(100%)

C-T-E: Cerebral thromboembolism

P-T-E: Peripheral thromboembolism

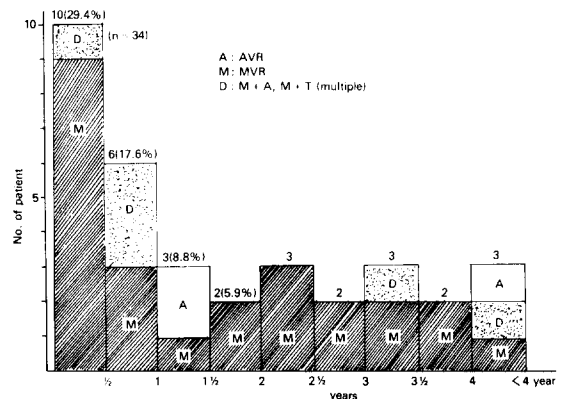


Fig. 1. Distribution of Number of Patients with occurrence of thromboembolism by postoperative period.

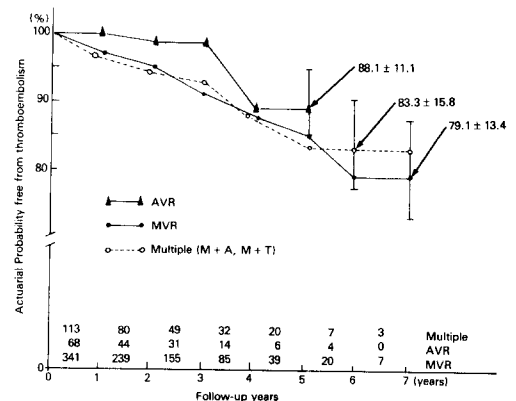


Fig. 2. Actuarial event free curves for thromboembolic complications in patients with MVR, AVR and DVR (M + A, M + T) with Ionescu-shiley valve. Numbers above the ordinate denote the numbers of patients at risk.

IV. 고 안

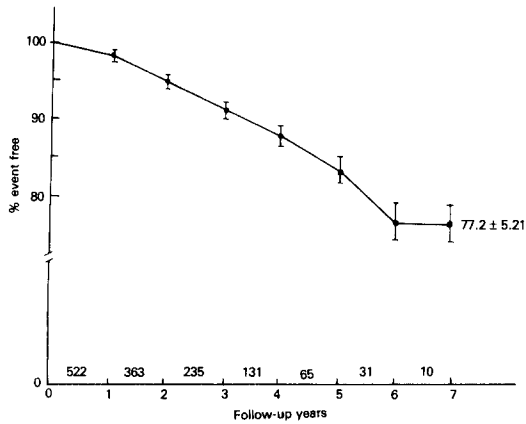


Fig. 3. Actuarial event free curves for thromboembolic complications in patients with total valve replacements (MVR + AVR + Multiple) with Ionescu-shiley valves. Numbers above the ordinate denote the numbers of patients at risk.

혈전전색증의 발생율이 다른 경우보다 적음을 보였으나 통계적의의는 적었다 ($0.3 < p < 0.5$).

수술 전후의 심전도의 변화, 심에코도에 의한 좌심방의 크기, NYHA functional class, 판막치환의 위치, 나이 그리고 수술시의 좌심방의 혈전의 존재 여부와 혈전전색증의 발생 여부의 관계는 Fig. 4에서 보는 바와 같이 술후 심방세동이 혈전 발생의 위험 요인의 가능성이 있다고 판정되었고 ($0.05 < p < 0.10$), 다른 요인들은 관련이 없다고 판정되었다. 혈전전색증이 발생한 34예에서 발생 당시 심방세동이 있었던 환자는 22예로 64.7%를 차지했다.

혈전전색증 및 그 후유증에 의한 사망은 전 34예 중 9예에서 발생하여 0.8%/환자-년의 빈도를 보였으며 승모판막치환이 6예, 중부치환의 경우가 3예였고, 그 원인은 뇌혈관혈전전색증이 5예, 폐동맥혈전전색증이 2예, 전색증 발생후 무분별한 항응고제 사용으로 인한 두개강내출혈이 2예였다.

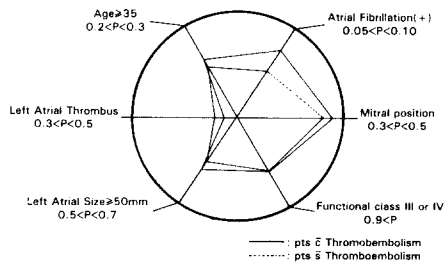


Fig. 4. Comparison of potential risk factors of thromboembolism.

보철판막에 비하여 조직판막의 주된 유리한 점은, 판막의 내구성이 분리한 점이 있음에도 불구하고, 혈전전색증의 저발생 및 항응혈요법에 따른 합병증의 감소에 있다⁵⁾.

서울대학교 의과대학 흉부외과학교실에서는 1968년 처음 보철판막을 이용한 판막치환술을 시행하였고 1976년부터 조직판막의 사용이 가능해졌으며 1978년 Ionescu-Shiley 조직판막이 도입된 이래 이 I-S 조직판막이 혈전전색증의 발생 여부, 혈류역학상의 특징 및 내구성에서 다른 조직판막보다 우월하기 때문에^{2,3,6-8)} 전에 사용하던 Hancock 판막보다 대부분의 경우에 사용되었다.

혈전전색증의 정의는 저자마다 차이가 있어 다양하지만 보편적으로 임상적으로 동맥에서 혈전이 발견되는 모든 경우와 일시적이건 또는 영구적이건 간에 새롭게 발생한 신경학적 국소마비⁶⁾라고 정의되고 있다.

혈전전색증의 진단은 대단히 어려운데 그 이유는 뇌조직이나 시각장기는 동맥혈전증에 대해 예민한 반응을 보이는데 비해 다른 장기는 그렇지 않기 때문이며 심지어 뇌에서조차도 작은 혈전에 대해서는 증상이 나타나지 않는 지역이 있다는 것이 보고되고 있다. 이것은 Friedli (1971)¹¹⁾, Cleland (1973)¹²⁾, Dale (1976)¹³⁾ 등에 의한 심박출량의 14%는 뇌로 가지만 인공판막치환 환자에 있어서 뇌에 발생하는 혈전전색증은 65%에서 90%(평균 80%)에 이른다는 발표에 의해서도 확인되며 본 예의 경우에서도 발생했던 혈전전색증의 73.6%가 뇌혈전전색증이었고 말초혈관에 발생한 혈전전색증은 17.6%에 불과하였다.

본 논문에서 혈전전색증의 발생 빈도는 승모판막치환의 경우 2.1%/환자-년이고 대동맥판치환의 경우 0.3%/환자-년이며 총 발생 빈도는 3.0%/환자-년이었다. 이것은 Edmunds (1982)¹⁰⁾가 문헌 고찰을 통해 보고한 승모판막치환의 4%/환자-년, 대동맥판치환의 2%/환자-년보다는 현저히 적는데 이 이유는 심등⁴⁾이 주장한대로 모든 환자에서 항응혈요법을 사용하였으며 또한 사용기간이 길었고 여기에 덧붙여 환자의 순응도(patient compliance)가 높아졌기 때문이라고 생각된다.

대개 혈전전색증의 빈도는 대동맥판치환의 경우보다는 승모판막치환의 경우에 많지만 본 연구에서는 승모

판막 치환의 경우와 대동맥판 치환은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

삼첨판막치환의 경우 높은 판막혈전증의 빈도를 보이지만¹⁸⁾ 혈전전색증의 발견이 어렵고, 더우기 삼첨판막치환술의 빈도가 낮아 충분한 자료를 얻기가 어렵다.

혈전전색증에 영향을 미치는 요인은 판막의 재질, 구조와 모양, 제작방법, 위치 등이 있으며 이외에도 영향을 미치는 많은 요인이 있다.

장기적 항응혈요법은 혈전전색증 발생에 영향을 미치는 가장 중요한 요인인데^{11,19)} 프로트롬빈 시간의 적절한 조절로 혈전전색증의 발생을 감소시킬 수 있다^{11,19-21)}. 하지만 외래 추적 환자 중에서 부적절한 항응혈요법을 시행하는 환자가 40%까지 보고되고 있어^{13,15)} 주의가 필요하다.

일시적 항응혈요법의 중단은 혈전전색증의 발생을 증가시키는 요인이다^{19,21)}. 따라서 인공판막치환술을 받아 장기적 항응혈요법을 받는 환자에 있어서, 생명에 위협을 주는 출혈성 합병증이 생기거나 대수술, 커다란 외상, 또는 항응혈제제와의 특이반응이 있는 경우 이외에는 투약을 중단해서는 안되며 선택적 수술(elective operation)을 시행하는 경우 수술 전에 해파린과 신선병동혈장(fresh-frozen plasma)을 정맥주사하여 프로트롬빈 시간이 억제된 기간을 대신할 수 있다.

아스피린은 혈소판의 기능을 영구적으로 저해하는 항혈소판제이며 조직판막치환을 받은 경우에 단독으로 사용하여 혈전전색증을 감소시킬 수 있다는 사실이 Hetzer 등²²⁾에 의해서 보고되었지만 보철판막치환에 있어서는 부족하다는 보고가 있었다²³⁾.

아스피린이나 Persantin[®]을 Coumadin[®]과 병행하여 사용하여 혈전전색증의 발생을 현저히 감소시킨 보고가 있다²⁴⁻²⁶⁾ 하지만 Coumadin[®]과 아스피린의 병행 사용시 출혈성 합병증, 특히 위장관계통에서의 출혈 빈도가 증가되며^{24,26)} Persantin[®]과 Coumadin[®]의 병행 사용에서는 출혈의 빈도가 증가되지 않았다^{24,25)}.

보통 항응혈요법의 시작은 흉관을 제거한 뒤부터 시작되지만, 수술 후 조기에 저심박출증이나 패혈증이 있는 경우 부검에서 판막혈전증의 발견빈도가 높다^{22,28)} 항응혈요법의 부적응증이 없다면 저심박출증의 경우 해파린의 사용이 제안되고 있다.

혈전전색증의 발생은 수술 3개월에서 12개월 이내에 주로 발생하며 그 이후는 발생 빈도에 커다란 변화가 없다고 보고되었는데^{5,7)}, 본 연구에서도 첫 12개월 이내에 발생한 경우가 총 34예 중 16예로 47%를 차지하

여 같은 결과를 보였다.

Cohn 등³⁾은 판막치환 환자에 있어서 심방세동이 혈전전색증의 빈도를 증가시킨다는 보고를 하였으며, 좌심방의 혈전 유무, 수술전 색전증의 병력, 그리고 좌심방의 크기 등도 수술 후 혈전전색증의 빈도를 높인다는 보고가 있으나 논란이 되고 있다. 하지만 위의 요인들이 있는 경우 장기 항응혈요법의 적용이 제안되고 있으며^{3,5,22,29)}, 본 연구에서도 심방세동만이 가능한 위험 요인으로 판정되었고($0.05 < p < 0.10$, Fig. 4), 혈전전색증 발생에 34명중 발생 당시 22예에서 심방세동이 있었고 김³⁰⁾이 수술 전 심방세동이 있다가 수술 후 정상 동율(Sinus rhythm)로 되었던 환자 중 57.5%에서 다시 심방세동으로 전환된다고 보고하여 주의깊은 관찰이 요구되고 있다.

항응혈요법에 의해 혈전전색증의 빈도는 감소하는 한편 그 요법의 합병증인 출혈은 증가되고 있으며 그 빈도는 평균 0.1~0.2%/환자-년이라고 보고되어 있는데¹⁴⁾ 본 연구에서는 34예중 4예로 0.4%/환자-년이며 치명적 출혈을 2예로 0.17%/환자-년으로 비교적 높았다.

출혈성 합병증의 양상은 주로 뇌혈관계, 비뇨기계, 그리고 위장관계에 나타나며¹⁵⁾ 본 예에서는 뇌혈관계 3예, 위장관계 1예가 발생하였다.

항응혈요법에 따른 출혈성 합병증에 영향을 미치는 여러 요인들이 알려졌으며 그 중에서도 프로트롬빈 시간의 조절이 가장 중요한 요인으로 프로트롬빈 시간의 연장은 출혈성 합병증의 빈도 증가와 관련이 있으며¹⁶⁾ 더우기 Coumadin[®]은 여러 종류의 약과 상호작용을 가지기 때문에¹⁷⁾ 처방이 바뀔 때마다 주의깊게 프로트롬빈 시간을 조절하여야 한다.

또 출혈성 합병증은 나이와 관련이 있는데 60세 이상에서는 증가하지만 그 증가의 폭은 적고¹⁶⁾, 외상이 발생한 경우 판막치환 환자의 25%에서 출혈을 일으키는 원인이 되며¹¹⁾ 고혈압과 심부전 등은 출혈성 합병증에 관련이 없다고 보고되었다¹⁶⁾.

V. 결 론

서울대학교 의과대학 흉부의과학교실에서는 1979년 1월부터 1985년 12월까지 Ionescu-Shiley 조직판막을 이용하여 판막치환술을 시행한 557예 중 생존한 522예를 대상으로 혈전전색증의 발생에 초점을 두어 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 522예 중 혈전전색증이 발생한 환자는 34예로 3.0%/환자-년의 빈도를 보이며 대동맥판 치환의 경우 0.3%/환자-년, 승모판막 치환의 경우 2.0%/환자-년의 빈도를 보였고 통계적으로는 대동맥판 치환과 승모판치환에서의 의미있는 차이는 없었다(0.3(p<0.5).

2) 34예의 혈전전색증 환자 중 9예에서 사망이 발생했는데(0.8%/환자-년), 그 원인은 뇌혈관혈전전색증이 5예, 폐동맥 혈전전색증이 2예, 뇌출혈이 2예 있었고, 뇌출혈 2예는 무분별한 항응혈요법과 관련이 있었다.

3) 혈전전색증의 양태는 뇌혈관혈전전색증이 25예(73.6%)로 대부분을 차지하고, 말초혈관 혈전전색증이 6예(17.6%), 폐동맥 혈전전색증이 2예(5.9%), 그리고 심장내 혈전 발생이 1예(2.9%)에서 있었다.

4) 혈전전색증은 12개월 이내에 34예 중 16예(47.1%)에서 발생하였고(그중 10예는 6개월 이내 발생), 그 이후는 빈도에 별 차이가 없어 수술 후 조기에 발생하는 양상을 보였다.

5) 통계처리를 통한 혈전전색증의 비발생 가능성은 5년 후에 대동맥판 치환의 경우 $88.1 \pm 11.1\%$, 승모판막 치환이 7년 후에 $79.1 \pm 13.4\%$ 이고 전체적으로 7년 후에 $77.2 \pm 5.21\%$ 를 보였다.

6) 심방세동, 좌심방의 크기, 좌심방 안의 혈전, NYHA functional class 및 나이 중에서 심방세동만이 혈전전색증의 발생을 증가시키는 가능한 위험 요인으로 판정되었고, 다른 요인들은 관련이 없었다.

7) 항응혈요법에 따른 출혈성 합병증은 34예 중 4예(0.4%/환자-년)에서 발생하여 높은 빈도를 보였다.

이상으로 본 연구의 결론을 보고하면서 혈전전색증 및 항응혈요법의 합병증을 성공적으로 처치하기 위해서는 주의깊은 외래 관찰과 환자의 협조가 대단히 중요하다는 사실을 강조하고자 한다.

REFERENCES

- Hufnagel CA, and Harvey WP: *The Surgical coorection of aortic regurgitation: Preliminary report, Bull, Georgetown U. Med. Ctr., 6:60, 1953.*
- Ott DA, Coelho AT, Cooley DA and Reul GJ: *Ionescu-Shiley pericardial Xenograft Valve: Hemodynamic evaluation and early linical follow-up of 326 patients. Cardiovasc. Dis. Bull. Texas Heart Inst., 7:137, 1980.*
- Cohn LH, Madge GH, Pratter F, and collins JJ: *Five-to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart valve replacement. N Engl J Med, 304:258, 1981.*
- 심영목, 이영균: 이오네스크-윌리관막을 이용한 심장판막 치환술에 관한 임상적 고찰. *대한흉부외과학회지. 16 : 458-469, 1983.*
- Oyer PE, Stinson EB et al: *Long-term evaluation of the porcine Xenograft bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 78:343-350, 1979.*
- Ionescu MI, Smith DR et al: *Clinical Durability of the pericardial Xenograft valve: Ten Years' Experience with Mitral Replacement. Ann Thorac Surg 34:265-277. 1982.*
- Ionescu MI, Tandon AP et al: *Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial Xenograft. J Thorac Cardiovasc Surg 73:31, 1977.*
- Becker RM, Strom J, Frishman et al: *Hemodynamic performance of Ionescu-Shiley valve prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 26:323, 1978.*
- Becker RM, Sandor L, Tindel M, Frater RWM: *Medium-term Follow-up of the Ionescu-Shiley heterograft valve. Ann Thorac Surg 32:120, 1981.*
- Edmunds LH: *Thromboembolic complication of current cardiac Valvular prostheses. Ann Thorac Surg 34:96-106, 1982.*
- Friedli B, Aerichide A et al: *Thromboembolic complications of heart valve prostheses. Am Heart J 81:702, 1971.*
- Cleland J, Molloy PJ: *Thromboembolic complications of the cloth-covered Starr-Edwards prosthesis No. 2300 aortic and No. 6300 Mitral. Thorax 28:41, 1973.*
- Dale J: *Arterial thromboembolic complications in patients with Starr-Edwards aortic ball valve prostheses. Am Heart J 91:653, 1976.*
- Tepley JF, Grunkemeier GL et al: *The ultimate Prognosis after valve replacement: an assessment at twenty years. Ann Thorac Surg 32:111, 1981.*
- Dale J: *Arterial thromboembolic complications in patients with Bjork-Shiley and Lillehei-Kaster tilting disc valve prostheses. Am Heart J 93:715, 1977.*
- Coon WW, Willis PW III: *Hemorrhagic complication of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 133:386, 1974.*
- Koch-Weser J, Sellers EM: *Drug interactions with coumarin anticoagulants. N Engl J Med. 285:487, 547, 1971.*
- Sanfelippo PM, Giuliani ER et al: *Tricuspid valve prosthetic replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 71:441, 1976.*
- Moggio RA, Hammond GL, et al: *Incidence of emboli with cloth-covered Starr-Edwards valve without anticoagulation and with varying forms of anticoagulation. J Thorac Cardiovasc Surg 75:296, 1978.*

20. Matloff JM, Collins JJ et al: *Control of thromboembolism from prosthetic heart valves. Ann Thorac Surg* 8:133, 1969.
21. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB: *Living with prosthetic heart valves: subsequent non-cardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. Am Heart J* 92: 162, 1976.
22. Hetzer R, Gerbode F, Keith WJ et al: *Thrombotic complications after valve replacement with porcine heterografts. World J Surg* 3:505, 1979.
23. Limit R, Lepoge G, Grondin CM: *Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr-Edwards aortic prosthesis in patients not receive anticoagul ants. Ann Thorac Surg* 23:323, 1977.
24. Altman R, Boullon F, Rouvieu J et al: *Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 72:127, 1976.
25. Chesebro JH, Fuster V et al: *Combined warfarin platelet inhibitor antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement Circulation* 64:Suppl 4:76, 1981.
26. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R.: *Pharmacologic control of thrombotic complications of cardiac valve replacement N Engl J Med* 284:1391, 1971.
27. Dale J, Myhre E et al: *Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicy acid. Am Heart J* 94:101, 1977.
28. Hannah H III, Reis RL: *Current status of porcine heterograft prostheses. Circulation* 54:27, 1976.
29. Edminston WA, Harrison EC et al: *Thromboembolism in mitral porcine recipients. Am J Cardiol* 41:508, 1978.
30. 김종환 : 심장판막치환 환자의 심전도적 술후 추적. 대한흉부외과학회지 17 : 231-243, 1984.
31. 김종환 : 심장판막치환환자와 항응혈요법. 대한흉부외과학회지 11 : 303-315, 1978.