

개에서 Sodium Carboxymethylcellulose와 Low Molecular Weight Heparin(Fraxiparine®)의 유착방지효과

권영삼¹ · 장인호
경북대학교 수의과대학

Adhesion Prevention in the Dog with Sodium Carboxymethylcellulose and Low Molecular Weight Heparin

Young-sam Kwon¹ and In-ho Jang

Department of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

ABSTRACT : This study was carried out to compare the efficacy of sodium carboxymethyl cellulose (SCMC) with the combination of low molecular weight heparin (LMWH) and SCMC for the prevention of postoperative adhesions in the dog. After laparotomy, abrasions were made on the surface of ileal serosa in 17 dogs. The animals were randomly divided into the control group (N = 5) which received no treatment, the SCMC-treated group (N = 6), and the SCMC & LMWH-treated group (N = 6). Hematologic values were monitored before laparotomy and 1, 4, 7, 10 and 14 days after laparotomy. The location and score of adhesion were assessed at second laparotomy 3 weeks later. Although the mean adhesion score both in the SCMC-treated group (7.17 ± 1.17) and in the SCMC & LMWH-treated group (4.50 ± 1.38) was found to be significantly lower than that in the control group (9.40 ± 0.89) ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively), more favorable adhesion prevention was achieved in the SCMC & LMWH-treated group in comparison with the SCMC-treated group without any hemorrhagic complications ($p < 0.01$). This study could conclude that SCMC & LMWH are highly effective in prevention against postoperative adhesion in the dog.

Key words : dog, sodium carboxymethylcellulose, low molecular weight heparin, adhesion prevention, laparotomy

서 론

유착은 정상적으로 장막으로 덮여있는 두 개 이상의 표면사이에 형성되는 섬유소성 또는 섬유성 결합이다¹. 즉, 외상, 감염 또는 국소빈혈에 의한 복강내 상처에서 즉시 염증반응이 일어남으로써 맥관투과성 증가와 fibrin이 다량 함유된 삼출액 방출이 일어나^{2,3} 섬유아세포 성장, collagen 침착 그리고 국소 혈관신생의 결과로서 permanent fibrous adhesion이 유발된다고 하였다^{4,5}.

Holz⁶에 의하면 유착 형성은 다음과 같은 방법으로 방지가 가능하다고 하였다. 첫째, 초기 염증반응과 그 이후 삼출액 방출을 감소시킴으로서, 둘째, 삼출액 응고를 억제시킴으로서, 셋째, fibrin 침착물 제

거를 촉진시킴으로서, 넷째, fibrin이 침착된 장기표면을 기계적으로 분리시킴으로서 그리고 다섯째, 섬유아세포의 증식을 억제시킴 등과 같은 과정을 통해 이루어질 수 있다고 하였다. 섬유성 유착의 방지는 섬유아세포가 침범하기 전에 fibrin을 제거하는데 달려있다. 섬유성 유착은 복강내 중피세포가 분비하는 fibrinolysin에 의해 감소하며 중피세포의 plasminogen activator activity는 plasminogen을 섬유소 용해능력이 있는 plasmin으로 전환시킨다. 국소적인 plasminogen activator activity에 결합이 있을 경우 fibrinogen network가 섬유아세포에 의해 섬유조직을 구성하며, 혈관 신생과 더불어 기질화가 일어나 유착이 발생한다.

복강수술 후 유착방지를 위한 다양한 방법이 연구되었다. 그러한 방법들은 다양한 수술기법, 여러 제제의 정맥내 투여 그리고 복강내 적용 등이 있다. 대부분의 유착방지제는 조직의 염증반응을 약화시키

¹Corresponding author.

거나 조직손상부위의 fibrin의 기질화를 방지하는 기능을 한다.

Sodium carboxymethylcellulose(SCMC)는 cellulose에서 유도된 수용성 중합체이며, 음식, 미용 및 약제 산업에서 널리 이용하고 있으며 수용액은 투명하고 반젤리양이다. SCMC 용액의 유착방지효과는 농도와 깊은 관련이 있는 것으로 보고되었다⁷⁻⁹. 점성이 높을수록 창상부 표면을 분리시키는 능력이 증가하며 좀더 천천히 흡수되어 창상부에서의 잔류시간이 길어진다. SCMC 용액(0.9~3.0%)의 복강내 투여가 rats^{7,10-12}, rabbits^{8,13,14}, dogs¹⁵, ponies¹⁶ 및 sheep¹⁷에서 수술 후 유착방지효과가 있다고 보고되었다. SCMC는 유희능력과 부유능력 외에 fibrinolytic activity를 가진다고 했으며¹⁸, SCMC와 Low molecular weight heparin(LMWH, Fraxiparine®)의 병용은 이들이 가지는 fibrinolytic activity에 의해서 유착방지효과가 증대되었다고 하였다¹¹.

Heparin 주요작용은 혈소판 응집을 억제하며 응고 시간을 늘리는 항응고작용과 prothrombin의 thrombin으로의 전환을 방지하며 또한 조직의 plasminogen activator activity를 직접 자극하여 fibrinolysis를 증가시킴으로써 유착방지효과가 있다고 보고되었다^{19,24}. Heparin은 antithrombin III과 함께 serine esterase 활성을 증가시켜서 응고를 억제함으로써 섬유아세포를 성장시키는 fibrin 침착을 감소시킨다²⁴. 또한 조직의 plasminogen 활성을 증가시켜 fibrinolysis를 증가²⁵시키며 plasminogen activator를 분비하는 macrophages를 자극한다²⁶. Lehman 등^{19,20}, Knightly 등²² 및 Fukasawa 등²⁴은 이와 같은 작용으로 유착을 방지한다고 보고 하였으며 또한 heparin은 oxidized regenerated cellulose(Interceed®)와 함께 사람²⁷과 토끼¹⁸에서도 사용한 바 있다.

LMWH은 기존의 heparin을 질산처리하여 분질 및 정제화한 제제로 항혈전능(antithrombic activity)과 생체적합성이 높고 생물학적 반감기가 길며 기존의 heparin과 비교시 출혈 위험성이 적다고 알려져 있다²⁸. 가장 흔한 부작용은 혈소판 감소증, 혈청내 amino transferase 상승과 피부괴사 등이다. Salicylates, nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs) 및 ticlopidine 제제는 출혈 경향을 증가시킬 수 있으므로 가능하다면 병용은 피해야 한다. LMWH은 unfractionated heparin(UFH)보다 안전하고 효과적이며²⁹ fibrinolytic effect는 UFH보다 높고 투여 후 24시간까지 효과를 지속한다는 것이 여러 임상연구를 통하여 증명되었다^{30,31}.

따라서 본 실험은 개를 실험동물로 사용하여 회장에 유착을 유도한 후 1% SCMC 용액을 복강내 단독투여했을 때와 LMWH와 1% SCMC 용액을 연속투여했을 때 유착방지효과와 이에따른 혈액상 변화를 알아 보고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

체중이 2.5~4.2 kg이고, 건강한 암수 잡종견 17두를 구충과 예방접종(DHPPL)을 실시한 후 2주 동안 적응사육을 실시하였다. 전사육기간동안에는 몰과 견용고형사료(우성사료)를 자유급식시켰다. 실험견은 5두, 6두, 6두씩 3 군으로 나누어서 각각 대조군(control group), SCMC 처치군, SCMC & LMWH 처치군으로 사용하였다.

SCMC와 LMWH의 준비

SCMC 분말(Sigma Chemical Co.)을 증류수에 녹여서 1% SCMC 용액을 만든 후 121°C에서 20분간 고압증기멸균시켜 사용하였고 LMWH는 Fraxiparine(Sanofi Korea Co.)으로 시판되고 있는 주사제를 이용하였다.

유착유도와 SCMC, LMWH의 투여

수술 전 12시간 절식시킨 후 복부 전체 털을 깎고 povidone-iodine과 70% alcohol로 소독한 후 요측피정맥에 수액장치를 하여 lactated ringer sol.을 공급하고, xylazine과 ketamine을 정맥주사하여 마취를 유도한 후 ketamine으로 마취를 유지하였다. 유착유도는 복부를 정중선 절개한 후 소장을 꺼내어 맹장을 확인한 후 회장쪽으로 10 cm 간격으로 5군데에 1×1 cm² 면적을 10호 수술도로 장막을 끊어 점상출혈이 골고루 나타나도록 창상을 만들었다. 대조군에는 어떠한 유착방지제도 투여하지 않았으며 SCMC 처치군에는 복강에 catheter를 삽입하여 1% SCMC 용액을 체중 kg당 7 ml 주입하였고, SCMC & LMWH 처치군에는 LMWH를 체중 kg당 2500U AXa IC (0.1 ml) 주입한 후 1% SCMC 용액을 체중 kg 당 7 ml 주입하였다. 그 후 전군을 동일한 방법으로 복강을 폐쇄하였다.

수술 후 처치와 혈액학적 평가

수술 후 7일 동안 수술부위를 povidone-iodine으로 소독하고, Baytril®을 피하주사하였다. 혈액검사는 수

술 1일 전과 수술 후 1, 4, 7, 10 및 14일째 혈액을 채취하여 자동혈구분석기(HEMAVET 600®, CDC Technologies Inc.)를 사용하여 총백혈구수, 총적혈구수, 혈구용적 및 총혈소판수를 측정하였다.

유착의 평가

유착유도 수술로부터 3주 후 모든 실험견에 대해 개복술을 실시하여 유착이 형성된 수, 위치 및 정도를 관찰하였다. 유착의 정도에 대한 점수부여는 Heidrick 등¹⁴이 사용한 방법을 응용하여 no adhesion에는 0점, filmy and/or thin adhesion에는 1점을, 그리고 dense and/or broad adhesion에는 2점을 부여하였다. 이렇게 하여 1마리당 5부위에 점수를 부여한 후 그 합계를 1마리의 총 유착점수로 사용하였다.

통계학적 분석

실험결과는 평균±표준편차(Mean±SD)로 표시하였으며, 각 군간 유의성 검정은 Student's *t*-test로 분석하였다.

결 과

총백혈구수

개에서 복강내 창상을 유발한 후 전군에서 수술 후 1일 최고치를 나타내었다가 점차 감소하여 정상으로 회복하는 경향을 보였고, 수술 후 7일째에 수술 전 수치로 회복되었다(Table 1).

총적혈구수

개에서 복강내 창상을 유발시킨 후 전군에서 유의적인 변화는 나타나지 않았다. 대조군과 SCMC & LMWH 처치군에서 수술 후 4일까지 감소한 후 그 이후 정상으로 회복하는 경향을 보였고 SCMC 처치

군에서는 별다른 변화가 나타나지 않았다(Table 2).

혈구용적(PCV)

개에서 복강내 창상을 유발시킨 후 전군에서 유의적인 변화는 나타나지 않았다(Table 3).

총혈소판수

개에서 복강내 창상을 유발시킨 후 대조군과 SCMC 처치군에서 유의성 있는 변화는 나타나지 않았고, SCMC & LMWH 처치군에서는 수술 후 1일째 ($p < 0.01$), 4일 째 ($p < 0.05$) 유의성 있는 감소경향을 보였고 그 후 점차 정상으로 회복하였다(Table 4).

유착의 발생장소

전군에서 창상을 유발시킨 총 85 부위 중 장막-장막(36/85), 장막-장간막(22/85), 장막-장막(19/85) 및 장막-벽측복벽(2/85) 순으로 유착이 발생하였고, 장막-절개부에서는 유착이 발생하지 않았다(Table 5).

유착점수

대조군 5마리는 유착유도부위 25군데에서 모두 유착이 발생하여 9.40 ± 0.89 의 점수를 나타내었고, SCMC

Table 2. Changes of total RBC count of blood in artificially adhesion induced dogs

	Control	SCMC	SCMC & LMWH
Pre-operation	6.72±0.27*	6.70±0.26	6.89±0.41
1 day	5.77±0.33	6.96±0.87	6.39±0.56
4 days	5.82±0.51	6.81±0.60	5.93±0.61
7 days	6.67±0.29	6.87±0.47	6.62±0.66
10 days	6.50±0.25	6.69±0.22	6.79±0.48
14 days	6.58±0.16	6.67±0.19	6.70±0.55

*Mean±SD, $10^6/\mu\text{l}$

Table 3. Changes of PCV of blood in artificially adhesion induced dogs

	Control	SCMC	SCMC & LMWH
Pre-operation	41.56±1.00*	40.40±2.24	41.53±1.44
1 day	38.90±4.29	39.97±6.90	39.92±3.79
4 days	36.84±3.27	38.08±3.74	38.90±3.05
7 days	40.48±1.75	39.82±2.89	39.22±2.65
10 days	40.26±1.42	39.08±1.69	38.03±2.06
14 days	42.24±1.13	40.72±3.11	41.17±3.02

*Mean±SD, %

Table 1. Changes of total WBC count of blood in artificially adhesion induced dogs

	Control	SCMC	SCMC & LMWH
Pre-operation	11.82±0.73*	11.08±1.39	11.07±1.31
1 day	19.86±2.98	18.98±2.98	18.45±3.94
4 days	14.92±1.66	13.20±2.84	15.90±5.08
7 days	13.14±1.23	10.53±1.36	12.05±2.52
10 days	12.24±0.71	10.03±1.74	11.75±1.38
14 days	12.00±0.62	10.77±1.19	11.38±0.80

*Mean±SD, $10^3/\mu\text{l}$

Table 4. Changes of total PLT count of blood in artificially adhesion induced dogs

	Control	SCMC	SCMC & LMWH
Pre-operation	317.40±48.12	323.50±25.78	312.17±13.91
1 day	316.80±27.47	305.17±37.37	162.50±42.30
4 days	262.40±51.89	309.00±52.71	194.17±31.38†
7 days	316.60±95.94	316.33±47.06	276.50±47.04*
10 days	314.60±63.07	326.33±33.19	300.00±37.58
14 days	298.00±34.00	337.50±23.33	306.33±39.91

*Mean±SD, 10³/μl

†p<0.01, *p<0.05 compared with the control group

Table 5. Postoperative location of adhesions in ileum of dogs at 21 days after operation

Group	Location of adhesions*				
	S-S	S-M	S-O	S-PP	S-I
Control	7	9	7	2	-
SCMC	10	7	13	-	-
SCMC & LMWH	2	6	16	-	-

*Location of adhesions: S-S = serosa-serosa, S-M = serosa-mesentery; S-O = serosa-omentum, S-PP = serosa-parietal peritoneum, S-I = serosa-incision

처치군은 6마리의 유착유도부위 30군데에서 유착이 발생하여 점수는 7.17±1.17로 유의성 있는 감소(p<0.01)를 보였다. SCMC & LMWH 처치군은 6마리의 유착유도부위 30군데 중 24군데에 유착이 발생하였고, 6군데에서는 유착이 발생하지 않았으며, 유착점수는 4.50±1.38로 유의적인 감소(p<0.01)를 보였다(Table 6).

고 찰

SCMC 용액은 dextran 용액과 비교시 복강내에서의 흡수시간이 더 길며, 항원성이 적고 세균의 성장을 억제하는 성질을 가진다고 알려져 있으며^{10,32,33} Kitano 등³⁴은 토끼의 추궁절제술(laminectomy) 후 경막외 반흔형성을 감소시키는 특성이 있다고 보고하였다. 이상과 같이 본 실험에서도 개의 복강내에 적용했을 때 혈액상에 특별한 변화가 나타나지 않았고 상처치유에 있어서도 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다. 따라서 SCMC 용액은 유착방지효과 뿐만 아니라 체내에서의 안전성이 뛰어난 제제로 생각된다.

Heparin이 복강내 유착방지효과가 있다는 사실이

Table 6. Postoperative adhesion scores in dogs at 21 days after operation

Group	No. of dogs used	Total adhesion score	
		Individual score	Median (Mean±SD)
Control	1	10	9.40±0.89
	2	8	
	3	9	
	4	10	
	5	10	
SCMC	1	6	7.17±1.17*
	2	6	
	3	7	
	4	8	
	5	7	
	6	9	
SCMC & LMWH	1	4	4.50±1.38*
	2	5	
	3	5	
	4	2	
	5	6	
	6	5	

*p<0.01 compared with the control group

보고된 것은 오래전이며 최근에는 Interceed와의 병용^{18,27,35,36} 및 SCMC와 병용¹¹을 통한 유착방지효과에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 이러한 경향은 유착방지제를 단독 사용할 때 보다 병용하였을 때가 유착방지 효과가 증대된다는 보고의 영향이며 본 실험에서도 SCMC 용액과 LMWH(Fraxiparine®)를 병용할 때 개에서의 복강내 유착방지효과가 증대됨을 확인하였다. 그러나 Reid 등²⁷은 Interceed와 heparin을 병용하여 유착방지 효과의 뚜렷한 증거를 확보하지 못하였다. 이는 아마도 Interceed의 사용시 완전한 지혈의 실패, 복강내 삼출액의 불충분한 제거 또는 상처부위의 지속적인 피복 유지 실패 등의 원인에 의한 것이라 추측된다. 또한 부작용으로서 랫트의 인공창상에 의한 복강장기들의 유착으로 심한 소화장애와 식욕저하가 관찰되었다고 강 등³⁷은 보고하였으나 본 실험에서는 대조군과 실험군 모두 실험동물에서 나타난 소화장애와 식욕저하 등이 관찰되지 않았다. 이는 실험동물의 크기와 관련이 있는 것으로 생각된다.

본 실험에서, 백혈구수가 대조군과 실험군 모두에서 수술 후 1일째 최고치를 나타내었고, 그 이후 점차 감소하여 정상으로 회복하였다. 이는 개¹⁵와 랫트^{37,38}

에서의 보고와 동일하며 복강내 창상유발에 의한 급성염증으로 인한 결과로 생각된다. 적혈구수는 대조군과 SCMC & LMWH 처치군에서 수술 후 1일째와 4일째에 감소한 후 증가하였고, SCMC 처치군에서는 수술 후 적혈구수 감소는 나타나지 않았다. 적혈구수 감소는 복강수술로 인한 장기 출혈때문이라는 정 등¹⁵의 결과와 일치하였다. 강 등³⁷과 최 등³⁸은 쥐에서 복강수술 후 적혈구수와 혈구용적이 같은 양상으로 감소한 후 정상으로 회복되었다는 보고를 하였으나 본 실험 결과 수술 후 혈구용적 변화는 나타나지 않았고 이것은 실험동물의 차이 때문이라고 생각된다. 이상의 결과, heparin이 삼투압, 백혈구, 적혈구, 혈구용적 및 antigen에 영향을 주지 않는다는 Davidson 등²³의 보고와 같이 본 실험에서도 개의 복강내 LMWH를 적용시 동일한 결과를 얻었다. 혈소판수는 대조군과 SCMC 처치군에서 거의 변화가 없었으나 SCMC & LMWH 처치군에서 수술 후 급격히 감소한 후 증가하는 경향을 보였다. SCMC & LMWH 처치군에서 나타난 혈소판수 감소는 LMWH의 투여량 때문으로 생각된다. 따라서 개에서 LMWH 용량과 혈소판에 대한 안전성 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Singer 등¹³은 토끼의 회장에 유착을 유발시킨 결과, 장막-장막(65.8%), 장막-장간막(26.2%), 장막-망막(5.4%) 및 장막-절개부(2.4%) 순으로 유착이 발생하였으며 장막-벽측복벽에서는 유착이 발생하지 않았다고 보고하였다. 그러나 본 실험결과 대조군과 실험군 모두에서 유착이 발생한 장소는 장막-망막(42.3%), 장막-장간막(25.8%), 장막-장막(22.3%) 및 장막-벽측복벽(2.4%) 순이었으며 장막-절개부에서는 유착이 발생하지 않았다. 이와 같이, 유착이 발생된 위치가 Singer 등¹³의 결과와 차이를 나타낸 것은 실험동물의 차이보다는 본 유착유도 실험과정에서 복막을 봉합하기 전에 소장을 망막으로 덮었고, 이로 인해 장막-절개부에는 유착이 발생하지 않았고, 장막-망막에서 유착 발생이 가장 높았다고 생각된다.

Sahin 등¹¹은 rat의 자궁각에 유착을 유발시킨 후 LMWH와 SCMC를 병용하여 유착방지효과를 향상시켰으며, 이것은 운환능력과 부유능력 외에 fibrinolytic activity¹⁸를 가지는 SCMC와 LMWH의 병용시 그들이 가지는 fibrinolytic activity에 의해서 유착방지효과가 증대되었다고 보고하였다. 또한 Sahin 등¹¹은 rat를 이용하여 대조군에서는 3.4 ± 0.89 , SCMC 처치군에서는 2.8 ± 1.15 그리고 SCMC & LMWH 처치군에서는 1.6 ± 1.18 의 유착점수를 나타내었고, 유착방

지에 있어서 SCMC & LMWH 처치시의 효과가 우수하다고 보고하였다. 본 실험에서 유착점수가 SCMC & LMWH 처치군(4.50 ± 1.38)이 대조군(9.40 ± 0.89)과 SCMC 처치군(7.17 ± 1.17)에 비해 낮았고, 이는 Sahin 등¹¹의 결과와 동일하였다. 그러나 SCMC와 LMWH의 병용시 유착방지효과가 증대되는 이유가 Sahin 등¹¹의 연구와 같이 두 유착방지제가 가지는 fibrinolytic activity에 의한 결과인지는 확실하지 않으며 병용에 의한 유착방지에 대해 더 많은 연구가 필요할 것이다.

이상의 결과, 복강내 창상의 유발은 급성염증으로 유착을 형성하는 동시에 혈액상의 변화를 초래하는 것으로 생각되며, 개에서 복강내 유착방지를 위해 1% SCMC 용액과 LMWH의 병용은 바람직할 것으로 판단된다.

결 론

개에서 실험적 개복술을 실시하고 회장에 유착을 유도한 후 1% SCMC 용액을 단독주입하고, 1% SCMC 용액과 LMWH를 병용하여 유착 발생부위, 유착 정도 및 혈액학적 검사를 실시하여 유착방지효과를 비교하였다.

총백혈구수는 전군에서 수술 후 증가한 후 점차 감소하였다. 총적혈구수와 혈구용적은 전군에서 유의적인 변화가 나타나지 않았다. 총혈소판수는 대조군과 SCMC 처치군에서 유의성 있는 변화가 나타나지 않았고, SCMC & LMWH 처치군에서 수술 후 1일째($p < 0.01$), 4일째($p < 0.05$) 유의성 있는 감소가 나타났다. 유착 부위는 전군에서 장막-망막(42.3%), 장막-장간막(25.8%), 장막-장막(22.3%), 장막-벽측복벽(2.4%) 및 장막-절개부위(0%) 순으로 발생하였다.

유착점수는 대조군에서 평균 9.40 ± 0.89 이었으나, SCMC 처치군에서는 평균 7.17 ± 1.17 로 유의성 있는 감소($p < 0.01$)가 나타났으며 SCMC & LMWH 처치군에서는 평균 4.50 ± 1.38 로 유의적인 감소($p < 0.01$)를 보였다.

참 고 문 헌

1. Crowe DT Jr, Bjorling DE. Peritoneum and peritoneal cavity. In Slatter D, ed Textbook of small animal surgery, 2nd ed. Philadelphia and London: WB Saunders. 1985: 407-430.
2. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron

- microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-280.
3. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and abnormal conditions. *Br J Surg* 1965; 52: 471-476.
 4. Buckman RF, Bukman PD, Hufnagel HV, Gervin AS. A physiologic basis for the adhesion free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976; 21: 67-76.
 5. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 20: 1-5.
 6. Holz G. Prevention of postoperative adhesions. *J Reprod Med* 1980; 24: 141-146.
 7. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, Ling FW, Ahokas RA, Homsey CA, Malinak LR. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat I. *Fertil Steril* 1984; 41: 926-928.
 8. Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalandi AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 667-670.
 9. Diamond MP, Decherney AH, Linsky CB, Cunningham T, Constantine B. Assessment of sodium carboxymethylcellulose and 32% dextran 70 for prevention of adhesions in a rabbit uterine horn model. *Int J Fertil* 1988; 33: 278-282.
 10. Elkins TE, Ling FW, Ahokas RA, Abdella TN, Homsey CA, Malinak LR. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat II. *Fertil Steril* 1984; 41: 929-932.
 11. Sahin Y, Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 70-73.
 12. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995; 117: 663-669.
 13. Singer ER, Livesey MA, Barker IK, Hurdig MB, Conlon PD. Utilization of the serosal scarification model of postoperative intestinal adhesion formation to investigate potential adhesion preventing substances in the rabbit. *Can J Vet Res* 1996; 60: 305-311.
 14. Heidrick GW, Pippitt CH, Morgan MA, Thurnau GR. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med* 1994; 39: 575-578.
 15. Moll HD, Schumacher J, Wright JC, Spano JS. Evaluation of sodium carboxymethyl cellulose for the prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res* 1991; 52: 88-91.
 16. Moll HD, Wolfe DF, Schmacher J, Wright JC. Evaluation of sodium carboxymethyl cellulose for prevention of adhesions after uterine trauma in ewes. *Am J Vet Res* 1991; 53: 1454-1456.
 17. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH, DiZerega GS. Synergistic effects of interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389-394.
 18. Lehman EP, Boys F. The prevention of peritoneal adhesions with heparin. An experimental study. *Ann Surg* 1940; 111: 427-435.
 19. Lehman EP, Boys F. Heparin in the prevention of peritoneal adhesions. *Ann Surg* 1940; 112: 969-994.
 20. Maxxie FM. Heparin in the abdomen. *Ann Surg* 1945; 121: 508-513.
 21. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962; 52: 250-257.
 22. Davidson MM, Park R. Systemic administration of heparin and dicumarol for postoperative adhesions. An experimental study. *Arch Surg* 1949; 59: 300-325.
 23. Fukasawa M, Girgis W, DiZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model : II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil* 1991; 36: 296-301.
 24. Andrade-Gordon P, Strickland S. Interaction of heparin with plasminogen activators and plasminogen : Effects on the activation of plasminogen. *Biochemistry* 1986; 25: 4033-4040.
 25. Orita H, Campeau JD, Gale JA, Nakamura RM, DiZerega GS. Differential reaction of plasminogen activator activity by postsurgical activated macrophages. *J Surg Res* 1986; 41: 569-573.
 26. Reid RL, Tulandi T, Hahn PM, Yuzpe AA, Spence JE, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril* 1997; 67: 23-29.
 27. Harenberg J, Würzner B, Zimmermann R, Schettler G. Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986; 44: 549-554.
 28. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1998; 75: 1058-1063.
 29. Stassen JM, Juhan-Vague I, Alessi MC, De Cook F, Collen D. Potentiation by heparin fragments of thrombosis induced with human tissue-type plasminogen activator of human single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 947-950.

30. Freedman MD, Leese P, Prasad R, Hayden D. An evaluation of the biological response to Fraxiparine (a low molecular weight heparin) in the healthy individual. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 720-727.
31. Borten M, Seibert CP, Taymer ML. Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention of postsurgical adhesion. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 755-761.
32. Elkins TE, Trentham L, McNeely SG Jr. Potential for *in vitro* growth of common bacteria in solutions of 32% dextran 70 and 1.0% sodium carboxymethylcellulose. *Fertil Steril* 1985; 43: 477-481.
33. Kitano T, Zerwekh JE, Edwards ML, Usui Y, Allen MD. Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine* 1991; 16: 820-823.
34. Wiseman DM, Kamp LF, Saferstein L, Linsky CB, Gottlick LE, Diamond MP. Improving the efficacy of interceed barrier in the presence of blood using thrombin, heparin or a blood insensitive barrier, modified interceed(TC7). *Prog Clin Biol Res* 1993; 381: 205-212.
35. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Kamp L, Pines E, DeCherney AH. Adhesion reformation: reducing by the use of interceed (TC7) plus heparin. *J Gynecol Surg* 1991; 7: 1-6.
36. 강태영, 최민철, 이효종. 쥐에서 인공창상에 의한 유착형성에 관한 연구. *한국임상수의학회지*. 1992; 9: 223-228.
37. 정종태, 이경갑, 장광호. 개에서 복강유착시 sodium carboxymethylcellulose를 이용한 재유착의 예방. *한국임상수의학회지*. 1997; 14: 161-167.
38. 최민철, 강태영, 이효종. 쥐에서 sodium carboxymethylcellulose 및 dextran 70의 유착방지 효과. *한국임상수의학회지*. 1992; 9: 191-196.