

## 송아지에 warfarin 투여 시에 혈액 생화학치의 변화

임건태 · 윤영민 · 이경갑<sup>1</sup>

제주대학교 농과대학 수의학과

### The Changes of Blood Biochemical Values during Warfarin Therapy in Calves

Kun-Tae Lim, Young-Min Yun and Kyoung-Kap Lee<sup>1</sup>

Department of Veterinary Medicine, Cheju National University

**Abstract :** We executed this experiment to observe side effects of warfarin, the anticoagulant that is used for preventing thrombus in cardiovascular surgery for calves. The 6 calves(70~130 kg) were used in this experiment regardless of sexes. We administered warfarin at 0.07 mg/kg daily for 25 days. Blood was collected before warfarin administration, every five days for 30 days. PCV, RBC, WBC, fibrinogen, total protein and platelet as blood test, prothrombin time (PT) as blood coagulation test, and AST, SDH, total bilirubin, BUN and creatinine as serum biochemical tests were measured. As the result of the experiment, PT has been gradually increased after warfarin administration. It has been gradually increased and remains within the therapeutic range from the third day to the 28th day. PCV and RBC were decreased significantly from the value before the administration ( $p < 0.05$ ). In the serum biochemical test, SDH shows significant increase comparing the value before the administration ( $p < 0.05$ ). AST and total bilirubin were increased gradually from the value before the administration. Considering the result of the experiment, to give warfarin to prevent thrombus in cardiovascular surgery, we can get anticoagulation effect with minimal administration(0.07 mg/kg, PO) from the third day of the administration. However because of the decreased PCV and RBC, it may cause anemia. It may cause damage to liver based on the result of serum biochemical test.

**Key words :** warfarin, PT, blood biochemical values, calf

## 서 론

최근에 심혈관계 질병의 치료와 수술시에 사용하는 전신성 항응고제에는 heparin과 쿠마린계 항응고제인 dicumarin과 warfarin이 있으며, 항혈소판제제인 aspirin, ticlopidine, dipyridamole 등이 있다<sup>3,13</sup>. 이중 warfarin은 sweet clover에서 분리된 항응고 물질인 bihydroxycoumarine을 근간으로 합성되었으며<sup>1,4</sup>, 임상에서는 심혈관계 수술 후에 혈전 형성에 대한 예방 목적으로 이용되고 있으며<sup>7,11,19,21</sup>, 폐와 정맥성 색전 등의 다양한 혈전 색전성 질병의 치료에 쓰이고 있다<sup>8,16</sup>. 또한 warfarin은 반감기가 다른 항응고제 보다 길고, 경구로 용이하게 투여할 수 있어서 자주 사용된다<sup>12,14</sup>.

항응고제를 투여할 때에 혈액응고 검사법에는 activated clotting time(ACT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time(PT)가 있다. 이들 중 ACT와 APTT는 항응고제로 heparin을 투여했을 때 쓰이는 검사법이고, PT는 혈액 내 프로트롬빈의 양을 측정하는 것으로 항응고제로 warfarin을 투여했을 때에 주로 이용되는 혈액응고 검사법이다. 항응고제를 투여할 때에 출혈의 부작용을 최소화하기 위해 PT 비를 이용한다. 이는 warfarin 투여 전의 PT에 대한 warfarin 투여 후의 PT의 비를 나타낸 것이다.

Kinzner<sup>9</sup>는 정맥성 혈전, 전신성 전색, 폐 색전 등의 치료시에는 PT 비의 범위가 1.3~1.5가 되어야 하고, 인공 심장수술 후 PT 비의 범위는 1.5~2가 되어야 안전하다고 하였다.

인공장기 이식 후의 항응고제에 의한 부작용으로는 사람에서 위장관의 출혈과 허혈성 쇼크가 주 증상을 이루고<sup>13</sup>, warfarin으로 항응고 치료를 할 때에 간염, 간내성 황달 등의 간 손상을 보고하였다<sup>6,15,17</sup>. 그리고 박 등<sup>23</sup>은 warfarin을 투여 할 때에 위장관의 혈중, 빈혈, 출혈 등의 부작용을 보고하였다.

본 실험에서는 심혈관계 인공장기의 이식 수술시에 사용되는 항응고제인 warfarin을 송아지에 장기간 투여하였을 때, 일어날 수 있는 부작용을 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험 동물

체중 70~130 kg의 암수 구별없이 건강한 송아지 6마리를 실험에 사용하였고, 실험 전 1주일간 실험 환경에 순화시켜 본 실험에 사용하였다.

### 실험 방법

Sodium warfarin(한국유나이티드, Korea) 0.07 mg/kg을 1일 1회 25일간 경구투여 하였다. 실험 개시 후 30일 동안 5일 간격으로 혈액을 경정맥을 통해 채취하였다.

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : leekk@cheju.ac.kr

**검사 방법**

**PT의 측정.** 혈액 1.8 ml을 0.105 M buffered-sodium citrate 0.2 ml가 함유된 진공 튜브에 혼합 후 2500 rpm으로 10분간 원심분리 하여 얻어진 혈장으로 PT를 측정하였다. PT는 3분간 37°C로 incubation한 혈장 0.1 ml에 PT 시약 (KUCKJE, Japan) 0.2 ml를 가하여 응고되는 시간을 dual-channel CLOT-2(SEAC, Italy)를 사용하여 측정하였다. 모든 검사는 두 번 반복 실험하였다.

**혈액 검사.** 채취한 혈액은 항응고제(EDTA-2K)가 처리된 bottle(녹십자, Korea)에 보관하여 적혈구용적(Packed cell volume; PCV)은 microhematocrit method로, 적혈구 수(Red blood cell; RBC), 백혈구 수(White blood cell; WBC), 혈소판 수(Platelet) 등은 자동혈액분석기(Coulter electric co., USA)를 이용하여 측정하였고, 섬유소원(Fibrinogen)은 Schalm's method(McCurmin, 1998)에 준하여 측정하였다. 그리고 혈청 총 단백질(Total protein; TP)은 굴절계(AO spencer, USA)를 이용하여 측정하였다.

**혈청 생화학적 검사.** 무처리된 vacutainer tube(Sherwood, USA)에 혈액을 채취하여 실온에서 혈액을 응고시킨 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상층액을 취하고 검사할 때까지 냉동(-72°C) 보관하였다. 혈청의 aspartate amino-transferase(AST)는 Reitman-Frankel법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였고, sorbitol dehydrogenase(SDH)는 Bergeyer 등의 방법(1983)으로, 혈청의 총 빌리루빈(total bilirubin)의 농도는 Evelyn-Malloy 변법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였다. 혈액요소질소(blood urea nitrogen; BUN)는 Urease 효소법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였으며, 혈청의 크레아티닌(creatinine)농도는 Jaffe modified 직접법(영동, Korea)을 이용해 측정하였다.

**통계처리**

Warfarin 투여 전과 투여 후의 검사값은 repeated measures ANOVA test와 다중비교(Bonferroni's method)를 이용하여 유의성 검증을 실시하였다.

**결 과**

**혈액응고 검사**

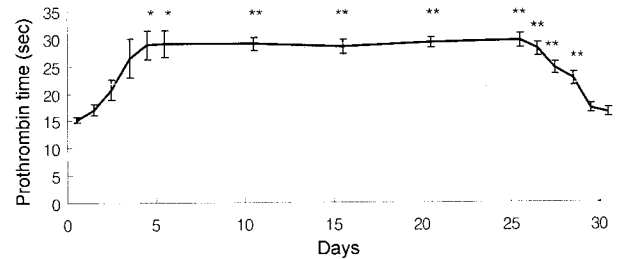
**프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)의 변화.** PT는 warfarin 투여 전에 15.1±0.5초에서 warfarin 투여 후부터 점차적으로 증가하여 3일째에 26.4±3.5초에 도달해 warfarin 투여기간 동안 PT 비가 1.5에서 2의 치료 범위를 유지하였다. Warfarin 투여 중단 후 PT는 점차 감소하여 28일까지 22.7±1.2초로 치료범위 내에 있다가 투여 정지 후 5일째에 투여 전의 값으로 되었다(Fig 1).

**혈액학적 검사**

송아지에 warfarin을 투여하고 5일 간격으로 검사한 실험군의 혈액 검사결과는 Table 1과 같다.

**적혈구 용적.** Warfarin 투여 전의 적혈구 용적은 26.5±1.5%에서 감소하여 10일째와 20일째에 각각 23.2±1.3%와 22.8±1.7%를 나타냈으며, 25일째까지 22.5±1.3%로 점차적인 감소를 보였다. Warfarin 투여 중단 후, 5일째에 24.3±1.1%로 약간의 증가를 보였다.

**적혈구 수.** 적혈구 수는 warfarin 투여 전 579±18×10<sup>4</sup>/μl이었다가 점차적으로 감소하여 20일째에는 496±23×10<sup>4</sup>/



**Fig 1.** Changes of mean prothrombin time on the administration of warfarin. The prothrombin time became therapeutic range from the 3rd till the 28th day. Closed area(□) indicated the therapeutic range. There was significantly increased from the 4th to the 28th day during the study period(\*; p<0.05, \*\*; p<0.01). Values represent mean±SE.

**Table 1.** Changes of hematological values in warfarin administered calves

Days	PCV(%)	RBC(10 <sup>4</sup> /μl)	WBC(10 <sup>3</sup> /μl)	Fibrinogen(mg/dl)	Total Protein(g/dl)	Platelet(10 <sup>3</sup> /μl)
0	26.5±1.5 <sup>a</sup>	579±18	8.2±0.48	467±42	6.4±0.23	466±38
5	23.7±1.9	514±9	8.2±0.72	467±42	6.4±0.28	531±66
10	23.2±1.3	505±8	6.7±0.64	533±42	6.4±0.10	488±67
15	23.7±2.0	511±23	6.4±0.70	467±42	6.7±0.20	472±42
20	22.8±1.7	496±23	7.6±0.56	433±61	6.5±0.10	453±78
25	22.5±1.3	479±24*	6.6±0.39	467±67	6.6±0.16	477±85
30	24.3±1.1	499±38	8.7±0.76	467±84	6.6±0.24	496±78

<sup>a</sup>: Mean ± SE

<sup>\*\*</sup>: Significantly difference(p < 0.05)

$\mu\text{l}$ 를 나타냈으며, 25일째에  $479 \pm 24 \times 10^4/\mu\text{l}$ 으로 가장 낮은 수치로 유의성 있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ). Warfarin 투여 중단 후 5일째에는  $499 \pm 38 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로 약간의 증가를 보였다.

**백혈구 수.** 백혈구 수는 warfarin 투여 전  $8.2 \pm 0.48 \times 10^3/\mu\text{l}$ 에서 15일째에  $6.6 \pm 0.70 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 가장 낮은 값을 나타내었다가 20일째에  $7.7 \pm 0.56 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로 다시 증가한 후에 25일째까지  $6.6 \pm 0.39 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로 약간의 감소를 보였다가 warfarin 투여 중단 후에는  $8.7 \pm 0.76 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로 증가를 보였다.

**섬유소원 농도.** 섬유소원 농도는 warfarin 투여 전  $467 \pm 42 \text{ mg/dl}$ 에서 10일째에  $533 \pm 42 \text{ mg/dl}$ 로 가장 높은 값을 나타내었다. 20일째에는  $433 \pm 61 \text{ mg/dl}$ 으로 가장 낮은 값을 나타내었고, warfarin 투여 중단 후  $467 \pm 84 \text{ mg/dl}$ 으로 증가하였으나, 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

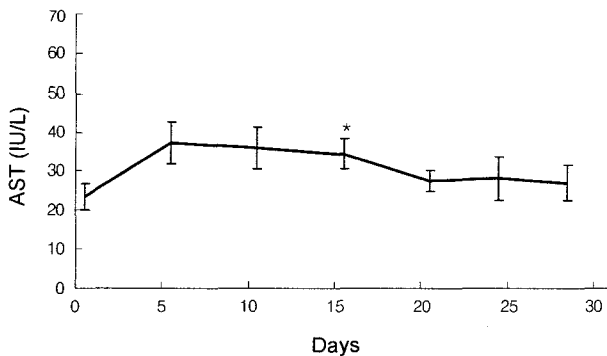
**혈청 총단백량.** 혈청 총단백량은 warfarin 투여 전  $6.4 \pm 0.23 \text{ g/dl}$ 이었다가 10일째  $6.4 \pm 0.09 \text{ g/dl}$ 로 가장 낮은 값을 나타내었으나, 15일째에  $6.7 \pm 0.20 \text{ g/dl}$ 로 가장 높은 값을 나타냈으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

**혈소판 수.** 혈소판 수는 warfarin 투여 전  $466 \pm 38 \times 10^3/\mu\text{l}$ 에서 5일째  $531 \pm 66 \times 10^3/\mu\text{l}$ 으로 증가하였다가, 20일째  $453 \pm 78 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 가장 낮은 값을 나타내었으며, 30일째에는  $496 \pm 78 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 증가하였으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

#### 혈청학적 검사

**AST의 변화.** AST 활성도는 2에서와 같이 warfarin 투여 전  $23.5 \pm 3.42 \text{ IU/l}$ 과 비교해서 투여 후 5일째와 10일째에 각각  $37.2 \pm 5.22 \text{ IU/l}$ 와  $35.8 \pm 5.40 \text{ IU/l}$ 로 증가하는 상을 보였다. 그리고 15일째에는 warfarin 투여 전에 비하여  $34.3 \pm 3.90 \text{ IU/l}$ 로 유의성 있게 증가되었다가( $p < 0.05$ ), 그 이후에는 점차 감소하였다(Fig 2).

**SDH의 변화.** Warfarin 투여 전 SDH 활성도는  $9.5 \pm 0.75$



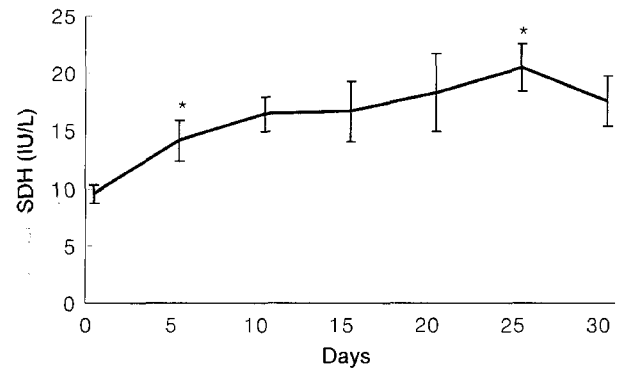
**Fig 2.** Course of AST in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at the 15th day during the study period(\*;  $p < 0.05$ ). Values represent mean  $\pm$  SE.

IU/l에서 5일째에  $14.2 \pm 1.80 \text{ IU/l}$ 로 유의성 있게 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 그 후에도 점차적으로 증가하여 25일째에도  $20.5 \pm 2.08 \text{ IU/l}$ 로 투여 전과 비교해 유의성 있는 증가를 하였다( $p < 0.05$ ). Warfarin 투여 중단 후에는 감소하였다(Fig 3).

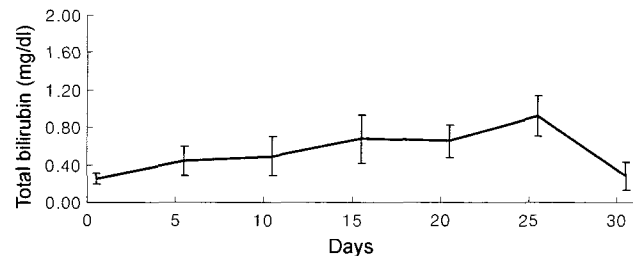
**Total bilirubin의 변화.** Total bilirubin은 warfarin 투여 전  $0.3 \pm 0.06 \text{ mg/dl}$ 에서 점차적으로 증가하여 10일째에는  $0.5 \pm 0.21 \text{ mg/dl}$ 를 나타내었으며, 20일째와 25일째에 각각  $0.7 \pm 0.18 \text{ mg/dl}$ 와  $0.9 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ 로 투여 전과 비교해 증가하는 상을 보였다가, warfarin을 투여 중단한지 5일 후에는 투여 전 값으로 낮아졌다(Fig 4).

**BUN의 변화.** BUN은 warfarin 투여 전  $14.5 \pm 0.80 \text{ mg/dl}$ 서 점차적인 감소를 보이다가 15일째에  $9.9 \pm 0.97 \text{ mg/dl}$ 로 유의성 있게 낮았다( $p < 0.05$ ). 20일째는 가장 낮은 수치인  $8.4 \pm 1.60 \text{ mg/dl}$ 를 나타내었다가 20일째 이후에는 점차 증가하였다(Fig 5).

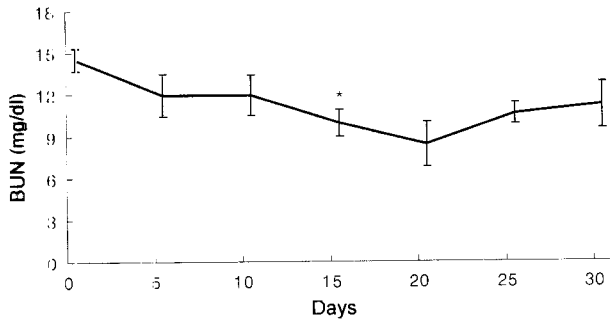
**혈청 creatinine의 변화.** 혈청 creatinine은 warfarin 투여 전  $0.8 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ 에서 10일째에  $1.1 \pm 0.16 \text{ mg/dl}$ 로 가장 높은 값을 나타내었다가 다시 감소하였으나 유의성 있는 변화는 없었다(Fig 6).



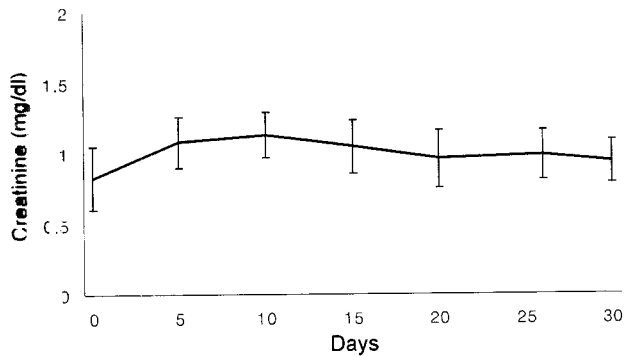
**Fig 3.** Course of SDH in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at the 5th and the 25th day during the study period(\*;  $p < 0.05$ ). Values represent mean  $\pm$  SE.



**Fig 4.** Course of total bilirubin in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. Values represent mean  $\pm$  SE.



**Fig 5.** Course of BUN in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly decreased at the 15th day during the study period(\*;  $p < 0.05$ ). Values represent mean  $\pm$  SE.



**Fig 6.** Course of serum creatinine in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. No significant variation exist the values of serum creatinine concentration. Values represent mean  $\pm$  SE.

## 고찰

항응고제인 warfarin은 간에서 비타민 K 작용을 방해함으로써 네 가지의 혈액응고 인자(II, VII, IX, X)의 carboxylation을 억제하여 프로트롬빈 복합체의 형성을 방해하여 항응고 효과를 나타낸다. 항응고제 투여의 효과를 평가하기 위해서 혈액 프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)을 측정한다.<sup>20,22</sup> PT의 측정은 혈액 내 프로트롬빈의 전체양을 측정하는 검사방법으로 warfarin을 항응고제로 투여했을 때에 주로 이용된다.

Philip 등<sup>14</sup>은 warfarin을 경구 투여 할 때에 위장관에서 완벽하게 흡수되며, 복용 후 2~8시간에 혈 중 최고치에 이른다. 그리고 warfarin은 주로 알부민과 결합하여 체내에 분포하고, 간이나 신장에서 대사되어 요나 변으로 배출되고 반감기는 25시간에서 60시간으로 평균 40시간이며, 작용 기간은 2~5일로 보고하였다. 비타민 K 의존성 응고인자의 반감기가 II 인자는 50시간, VII 인자가 6시간, IX 인

자가 24시간, X 인자가 36시간, 단백질 C는 8시간 및 단백질 S가 30시간임을 고려할 때 PT가 연장되어 완전한 항응고 효과를 나타내기 위해서는 수일이 필요하다고 하였다. 본 실험에서도 PT는 warfarin 투여 전과 비교해서 3일째에 심혈관계 수술 후 치료 범위의 PT 비인 1.5~2였으며, warfarin 투여 후 약 3일이 경과후에 안정적인 항응고 작용을 나타내었다.

심혈관계 수술 후의 항응고제 투여를 통한 부작용으로는 주로 위장관의 출혈과 허혈성 쇼크가 주 증상을 이룬다<sup>13</sup>. Warfarin으로 항응고 치료를 할 때 박 등<sup>23</sup>은 위장관의 혈중, 빈혈 그리고 출혈 등의 부작용이 나타남을 보고하였고, 이 26는 warfarin을 지속적으로 투여 할 때에 PCV의 현저한 저하를 보고하였다. 본 실험에서도 warfarin 투여 후에 5일째부터 감소를 나타내었다. 적혈구 수도 PCV와 동일하게 warfarin 투여 전과 비교해서 점차적으로 감소하여 5일째에 유의성 있는 감소를 보여 warfarin 투여로 인해 어느 정도 내부 장기나 모세혈관 출혈이 있는 것으로 사료된다. 그러나 백혈구 수와 섬유소원, 혈청 총 단백질량과 혈소판 수는 유의성 있는 변화를 보이지 않았다.

혈청 생화학적 검사에서 AST 활성도는 점차적으로 증가하여 15일째에는 투여 전에 비하여 유의성 있는 증가를 보였으며, 간특이 효소인 SDH 활성도는 점차적으로 증가하여 25일째에 가장 높았다. 또한 total bilirubin 치도 warfarin 투여 후에 점차적으로 증가하여 25일째에 제일 높은 수치를 보였다. 이는 Slagboom과 Loeliger<sup>17</sup>와 Rehnqvist<sup>15</sup>가 warfarin을 이용한 항응고 치료시에 부작용으로 간염과 간내성 황달이 나타날 때 AST와 total bilirubin의 상승을 보고한 것과 같은 결과를 나타내었고, 이 결과로 warfarin 투여로 인해 간 기능의 손상이 있는 것으로 사료된다.

이와 이<sup>25</sup>는 간 기능의 부전 시에 BUN의 감소를 보인다고 하였고, 본 실험에서 BUN의 측정값은 점차적인 감소를 보인다 15일째에는 유의성 있는 감소를 보였고, 20일째에 가장 낮은 수치를 나타내었다. 그러나 이 실험에서의 BUN 감소가 간의 장애에 의한 것인지 Kinzner<sup>9</sup>의 보고와 같이 warfarin을 투여 할 때에 나타나는 식욕결핍으로 인한 영양 장애의 결과로 나타난 것인지는 알 수 없었다.

Ehrenforth 등<sup>6</sup>은 warfarin을 이용한 항응고제 투여 할 때의 간 손상 시에 혈 중 creatinine농도는 정상치를 보고하였으나, Demirkan 등<sup>5</sup>과 신 등<sup>24</sup>의 경우 항응고제로 warfarin을 투여하였을 때, 신장기능장애와 급성신부전을 나타낸다고 하였다. 본 실험에서 혈청 creatinine 농도를 측정된 결과 warfarin 투여 전과 비교해서 유의성 있는 변화는 없었다. 이는 앞 연구가의 경우 본 실험기간보다 더 긴 장기간의 투여 이거나 갑자기 많은 양의 투여 할 때에 일어나는 변화이어서 본 실험과 같은 25일간의 투여 시에는 혈청 생화학적으로 유의성 있는 변화를 보이지 않는 것으로 생각된다.

심혈관계 수술 후에 항응고제 투여로 warfarin을 투여하는 것은 소량으로 비교적 일정하게 항응고 효과를 나타내어 매우 유용하나 출혈의 가능성이 있으며, 혈청 생화학적 검사상

AST, SDH와 total bilirubin의 상승의 결과로 간 기능에 이상이 나타나는 것으로 사료된다.

## 결 론

송아지에 항응고제인 warfarin을 투여한 후에 혈액 생화학 적 검사로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)은 warfarin 투여 전에  $15.1 \pm 0.5$ 초에서 warfarin 투여 후부터 점차적으로 증가하여 PT 비의 치료범위인 1.5~2에 3일째에 도달한 후 투여기간 동안 치료범위를 유지하다가 투여 중단 후 5일째에는 정상치로 되었다.

2. 혈액학적 검사에서 적혈구 용적은 점차적으로 감소하여 25일째에  $22.5 \pm 1.3\%$ 로 가장 낮았고, 적혈구 수도 점차적으로 감소하여 25일째에  $479 \pm 24 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로 유의성 있게 낮았다( $p < 0.05$ ).

3. 혈청 생화학적 검사에서 AST 활성도는 15일째에  $34.3 \pm 3.90$  IU/l로 유의성 있는 증가를 보였고( $p < 0.05$ ), SDH 활성도는 25일째에  $20.5 \pm 2.01$  IU/l로 유의성 있게 가장 높았으며( $p < 0.05$ ), total bilirubin 치는 warfarin 투여 후 점차적으로 증가하여 25일째에  $0.9 \pm 0.22$  mg/dl로 높아졌다.

본 실험의 결과로 항응고제로 warfarin은 간단히 소량으로 경구 투여하여, 투여 후 3일 이후부터 비교적 일정하게 항응고 효과를 나타내었으나, 혈액검사상에서 출혈의 가능성을, 혈청화학적 검사에서 간에 손상을 나타낸 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Adams HR. Drugs acting on blood and blood element. In: *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 8th ed. Iowa State University Press. 2001: 571-585.
- Bergmeyer HU, Bergmeyer J, Graβl M. Samples, reagents, assessment of results. In: *Methods of enzymatic analysis*, vol 2. Verlag chemie. 1983: 309-310
- Carter BL. Therapy of acute thromboembolism with heparin and warfarin. *Clin Pharm* 1991; 10: 503-518.
- Carter BL, Jones ME, Waickman LA. Pathophysiology and treatment of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. 1985; 4: 279-296.
- Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Med J* 2000; 93(5): 448-454.
- Ehrenforth S, Schenk JF, Scharer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semi thrombo hemost* 1999; 25(1): 79-83.
- Hayashi J, Nakazawa S, Oguma F, Miyamura H, Eguchi S. Combined warfarin and aniplatlet therapy after St. jude medical valve replacement for mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 672-677.
- Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *CHEST* 2001; 119: 176S-193S.
- Kinzner CL. Warfarin sodium(coumadin) anticoagulant therapy for vascular access patency. *ANNA Journal* 1998; 25(5): 195-203.
- McCurnin DM. *Clinical textbook for veterinary technicians*. 4th ed. WB saunders company. 1998: 89-90.
- Mochizuki S, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Ono T, Saito I, Guba P, Karita T, Sun YP, Kouno A, Suzuki T, Baba K, Mabuchi K, Imachi K. Results of animal experiments using an undulation pump total artificial heart: analysis of 10 day and 19 day survival. *ASAIO J* 2000; 46: 500-504.
- Park BK. Warfarin: Metabolism and mode of action. *Biochemi Pharmacol* 1998; 37(1): 19-27.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 130: 14-22.
- Philip WM, George JB Jr, Joseph PM, Douglas MT. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York: McGraw-Hill. 1992: 1311-1331.
- Rehnqvist N. Intrahepatic jaundice due to warfarin therapy. *Acta Med Scand* 1978; 204: 335-336.
- Scott DK. Control of warfarin therapy. *Post Med J* 1989; 65: 611-612.
- Slagboom G, Loeliger EA. Coumarin-associated hepatitis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1028-1029.
- Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *CHEST* 1998; 114: 602S-610S.
- Takahama T, Kanai F, Onishi K. Anticoagulation during use of a left ventricular assist device. *ASAIO J* 2000; 46: 354-357.
- Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82(3): 601-611.
- Wesaby S, Katsumata T, Houel R, Evans R, Pigoot D, Frazier OH, Jarvik R. Jarvik 2000 heart potential for bridge to myocyte recovery. *Circulation* 1988; 98: 1568-1574.
- Wessler S, Gitel SN. Pharmacology of heparin and warfarin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 10B-20B.
- 박우찬, 김인철. 항응고제 warfarin 복용환자에서 발생한 위장관 합병증: 공장벽 혈종 및 장중첩증. *대한외과학회지* 1998; 54(1): 141-147.
- 신진호, 강경원, 김상목, 박찬현, 강종명, 박한철. Warfarin 과량 사용 후 발생한 Purple Toe 증후군과 동반된 급성 신부전 1예. *대한신장학회지* 1995; 14(4): 502-505.
- 이귀녕, 이종순. 임상병리과필 II판. 의학문화사. 1996: 82-88, 278-282.
- 이창업. 수의 독성학. 서울대학교 출판부. 1993: 313-318.