

Rat에서 Sodium Carboxymethylcellulose와 Hyaluronic acid의 복강 내 유착 예방

한태성 · 이주명 · 윤영민 · 강태영 · 신태균 · 강윤호 · 김남중* · 김희석 · 이경갑 · 정종태¹
제주대학교 수의학과
LG 생명과학기술원*

Sodium Carboxymethylcellulose and Hyaluronic Acid on Prevention of Intra-abdominal Adhesion in Rats

Tae sung Han Joo myoung Lee Young min Yun Tae young Kang, Tae kyun Shin, Yoon ho Kang, Nam joong Kim* Hee seok Kim, Kyoung kap Lee and Jong tae Cheong¹

Department of Veterinary Medicine, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea
LG Life Science Ltd. IR&D Park*

Abstract : This study has been conducted to compare the efficacy of sodium carboxymethylcellulose (SCMC) and hyaluronic acid (HA) on prevention of adhesion after artificial wound was induced in intestine. 1% SCMC and 0.3% HA solution and saline solution were respectively administered to abdominal cavity. Each of the three groups consists of 11 rats. The abdominal cavity of each rat was coated with 2 ml of the allocated solution just after the abdomen was cut open, and it was coated with each solution of 1 ml before abrasion were caused on the cecum, the ascending colon and the transverse colon. Then, an additional 1 ml solution was injected before the abdomen was closed. On day 14 after the operation, each adhesion formation was evaluated at the score of 0-4. The HA group and SCMC group showed significantly lower adhesion scores than control group in all regions ($P < 0.05$). The adhesion scores of ascending colon, transverse colon and no abrasion region of the viscera showed little difference between HA group and SCMC group ($P < 0.05$), but the effect of adhesion reduction showed higher tendency in the HA group than the SCMC. The adhesion score of the cecum was significantly lower in HA group than SCMC group ($P < 0.05$). In conclusion, the SCMC solution and HA solution were effective on prevention of abdominal adhesion resulting from the celiotomy. Among of them, the HA solution could be more effective on prevention of adhesion than SCMC solution.

Key words : SCMC, HA, cecum, colon

서 론

개복 수술 후 유착 형성은 복벽을 포함한 창상 치유과정과 동시에 발생되고 진행된다. 유착 형성 위험 요인인 복벽 손상, 허혈, 출혈이나 염증은 정상적인 섬유소 침전도와 섬유소용해 활성도 간의 불균형을 초래한다³. 손상된 조직은 혈관주위 삼투압의 증가로 섬유소원이 함유된 장액혈액상의 염증성 삼출액이 손상 조직과 그 주위 조직에 분비된다. 만약 섬유소 부착물이 수술 후 3일이 지나도 흡수되지 않으면 섬유아세포가 증식하여 기타 주위 다른 조직과 결합하여 유착 형성의 원인이 된다. 수술 후 5일 경에 collagen 다발 생성이 시작되고, 내피세포를 포함한 소혈관이 출현한다⁸. 이러한 collagen 다발의 경화와 혈관이 분포된 육아조직은 유착을 구성하는 요소가 된다.

사람이나 동물에서 복강 장기나 비뇨생식기 등의 개복 수술 결과로 발생하는 유착은 여러 가지 합병증을 초래한다.

Ellis 등¹³은 대부분의 환자에서 복강 내 유착이 무증상을 보이지만, 장폐색, 만성복통, 불임과 2차적 수술 과정 시 합병증 발생률을 증가시킨다고 보고하였다.

개복 수술 후 복강 내부 장기들 간의 유착 형성을 방지하기 위하여 많은 임상적인 시도와 실험동물을 이용한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 중에서 복막의 치유가 일어나는 동안에 섬유소로 덮인 표면을 물리적으로 분리시켜 유착을 억제시키는 제제들이 있는데, 초기에는 전해질 용액인 생리 식염수, Ringer액을 유착 방지제로 사용하였으나, 이들 제제는 복강 내에서 흡수가 빨리 일어나서, 좋은 효과를 얻지 못하였다^{4,23}. 유착 예방으로 Dextran1, 코티코스테로이드²⁴, 항염증 제제¹⁷ 등을 적용하는 실험이 있었다. 그러나 이러한 제제들은 여러 가지 부작용을 나타내어 신중하게 사용해야 한다.

Elkins 등¹¹, Fredericks 등¹⁵, Moll 등²² 및 Ryan과 Sax²⁶는 sodium carboxymethylcellulose(SCMC) 용액이 외과적으로 유발된 초기 유착 방지 및 재유착 방지를 위한 목적으로 사용하였을 때 효과적이었다고 보고하였다.

SCMC는 cellulose로부터 유도된 수용성 중합체로 식품산

¹Corresponding author.
E-mail : cjt123@cheju.ac.kr

업, 화장품산업, 의약산업 등에 널리 사용되며 cellulose gum 으로 알려져 있다. SCMC는 natural cellulose와 monochloracetate와의 반응에 의하여 생성되며, 유도된 cellulose의 근원에 따라 분자량이 각각 다르다. Food grade form은 분자량이 350,000 이상으로, 그 용액은 투명하고, 반젤라틴 양이며 점조도가 매우 높다. 또한 생체 내에서 자극과 독성이 적고 서서히 흡수되어, 최근 많은 실험에서 그 효과를 인정받고 있는 우수한 유착 예방 제제 중의 하나이다. SCMC의 유착 방지 기전은, dextran의 기전과 같이, 복강 내에서 손상을 받은 장기의 장막들을 서로 분리시키고, 윤활시킴으로써 유착을 방지하는 것으로 알려져 있다^{5,7,10,15,20,22,32,33}.

Rodgers 등²⁵, Koqak 등¹⁹, Sawada 등^{27,28}은 hyaluronic acid(HA) 용액이 외과적으로 유발된 초기의 유착을 방지 할 목적으로 사용하였을 때 효과적이었다고 보고하였다.

Hyaluronic acid(HA)는 N-acetylglucosamine과 D-glucuronic acid로 구성된 polysaccharide이며 생체적합성이 우수하고, 무독성이다¹⁴. HA의 생리화학적 특성은 윤활작용, 체액의 항상성 유지, 여과 효과와 혈장 단백질의 분포 조절 등 다양한 생리학적 기능을 가지고 있다. HA는 섬유아세포 collagen의 생성과 균형을 조절함으로써 세포외 기질에 영향을 미친다^{21,29}. 또한 HA는 대식세포, 림프구를 조절하고 다형핵 호중구 기능을 가지고 있다. HA의 유착 예방 기전은 아직까지 정확히 밝혀지지 않았지만, 유착 형성 초기에 섬유아세포 증식을 억제시키고 혈소판 응고 기능을 감소시킴으로써 유착을 예방하는 것으로 사료된다³¹.

본 실험은 유착 예방 제제로 알려져 있는 SCMC 용액과 HA 용액을 비교 평가하여 두 용액 중 어느 용액이 더 우수한 유착 방지 효과를 보이는지 알아보고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험 동물

약 7주령 된 250-300 g의 Sprague-Dawley 암컷 rat를 5일간 사육시켜 실험 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. Saline 처리군(대조군), SCMC 처리군(실험군1)과 HA 처리군(실험군2)으로 나누고 각 군 당 11마리를 배치하였다.

SCMC 용액 및 HA 용액의 준비

Sodium carboxymethylcellulose(Hercules Cellulose Gum, Grade 7H4F, Food Grade, Hercules, Inc., Wilmington, DE)를 1% 용액으로 만든 다음, 121°C에서 30분간 고압증기멸균 시켰다.

Hyaluronic acid(LG Life Science Ltd, MW: 110×10⁴)를 0.3% 용액으로 만든 다음, membrane filter(0.2 μm)로 멸균 처리하였다.

유착의 유도

Ketamine HCl(Ketalar®, 유한양행, 60 mg/kg)과 xylazine HCl(Rompun®, 한국바이엘화학, 7 mg/kg)으로 근육주사하여

마취를 하였다. 동물을 양와위로 보정한 다음, 수술 부위를 면도하고 소독을 하였다.

하복부를 정중 절개하여 각 군 당 복강 내 장기를 조작하기 전에 2 ml의 용액을 주입하였고, 찰과상 유발 부위인 맹장, 상행결장 및 가로결장에 찰과상 유발 전에 각각 1 ml의 용액을 도포하였다. 세 부위에 마른 거즈를 이용하여 각각 1 cm² 크기로 장막에 출혈이 발생할 때까지 찰과상을 유발시켰다. 각 군에 복강을 닫기 전에 1 ml의 용액을 주입하였다. 복벽과 피하 조직은 4-0 Dexon(polyglycolic acid, Sherwood-Davis & Geck)을 이용하여 단순연속봉합을 실시하였고, 피부는 4-0 nylon으로 단순결절 봉합하였다. 수술 전·후로 항생제 투여는 하지 않았다.

유착의 평가

수술 14일 후, 모든 실험동물들을 경추탈구 시킨 다음 부검을 실시하여 유착 발생 여부를 확인하였다. 실험적 수술 절차와 일정 등에 대하여 알지 못하는 세 사람의 수의사를 판정관으로 하여, Cheong 등⁶의 방법에 의해, 찰과상을 유발시킨 맹장, 상행결장 및 가로결장의 유착 정도와 유발 장기 전체의 유착 정도를 점수화 하여 평가하였다.

Table 1. Classification in adhesions

| Grade | Description of Adhesions |
|-------|--|
| 0 | No macroscopic adhesions |
| 1 | Thin, filmy and easily separated adhesions |
| 2 | Thick avascular and limited to one side |
| 3 | Thin vascular and limited to one side |
| 4 | Thick vascular and limited more than two sides |

통계 처리

통계 처리는 ANOVA test를 이용하여 각 군간의 유의성을 검증하였다.

결 과

본 실험에서 찰과상을 유발시킨 맹장, 상행결장 및 가로결장의 유착 정도를 평가한 결과는 Table 2 및 Table 3과 같다.

수술 14일 후 부검한 결과, 모든 동물에서 다양한 유착이 발생하였다. 찰과상을 유발시킨 맹장, 상행결장 및 가로결장은 복강 내 다른 장기와 다양한 유착 정도를 나타내었다. 그리고 찰과상 유발 부위 이외의 망막-소장, 망막-복벽에서도 유착이 발생하였다.

찰과상 유발 부위의 유착 평가

찰과상 유발 부위의 부위별 유착 정도는 맹장에서 saline 처리군; 3.00±0.88, SCMC 처리군; 1.48±0.41, HA 처리군; 0.82±0.40으로 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었고(P<0.05), SCMC 처리군

과 비교하여 HA 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었다($P < 0.05$).

상행결장에서 saline 처리군; 1.67 ± 0.83 , SCMC 처리군; 1.00 ± 0.68 , HA 처리군; 0.85 ± 0.71 로 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었고($P < 0.05$), SCMC 처리군과 HA 처리군 간의 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다.

가로결장에서 saline 처리군; 2.33 ± 1.22 , SCMC 처리군; 1.27 ± 0.53 , HA 처리군; 1.09 ± 0.94 로 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었고($P < 0.05$), SCMC 처리군과 HA 처리군 간의 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다(Table 2).

찰과상 유발 부위 이외의 유착 평가

찰과상 유발 부위 이외의 유착 정도는 맹막소장에서 saline 처리군; 1.09 ± 0.47 , SCMC 처리군; 0.55 ± 0.52 , HA 처리군; 0.48 ± 0.56 로 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었고($P < 0.05$), SCMC 처리군과 HA 처리군 간에 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다.

맹막-복벽에서 saline 처리군; 0.97 ± 0.64 , SCMC 처리군; 0.48 ± 0.56 , HA 처리군; 0.39 ± 0.55 로 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유의성 있게 유착이 적었고($P < 0.05$), SCMC 처리군과 HA 처리군 간의 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다(Table 3).

Table 2. Scoring of Adhesions in Abrasion Site

| Group | Adhesion Site | | |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Cecum | Ascending colon | Transverse colon |
| Saline | 3.00 ± 0.88^a | 1.67 ± 0.83^a | 2.33 ± 1.22^a |
| 1% SCMC | 1.48 ± 0.41^b | 1.00 ± 0.68^b | 1.27 ± 0.53^b |
| 0.3% HA | 0.82 ± 0.40^c | 0.85 ± 0.71^b | 1.09 ± 0.94^b |

^{a,b,c}; The value with different superscripts in the column is significantly different in adhesion scores($P < 0.05$).

Table 3. Scoring of Adhesions Those Bear No Relation to Abrasion Site

| Group | Adhesion Site | |
|---------|---------------------|-------------------------|
| | Omentum-Small bowel | Omentum-Peritoneal wall |
| Saline | 1.09 ± 0.47^a | 0.97 ± 0.64^a |
| 1% SCMC | 0.55 ± 0.52^b | 0.48 ± 0.56^b |
| 0.3% HA | 0.48 ± 0.56^b | 0.39 ± 0.55^b |

^{a,b}; The value with different superscripts in the column is significantly different in adhesion scores($P < 0.05$).

고 찰

유착은 일반적으로 조직의 창상과 염증반응에 의하여 섬유소원의 삼출과 섬유아세포의 증식에 따라 fibrin matrix가 상흔조직에 기질화되어 발생하는데^{22,32}, 혈액(fibrin)과 외상이 유착의 형성에 필수적인 요인으로 작용한다². 본 실험에서도 손상 부위에 출혈이 생길 때까지 찰과상을 유발시킨 결과 각 군에서 다양한 양상의 유착이 발생하였는데 출혈이 동반된 손상에서 유착이 발생한다는 보고와 동일한 결과를 얻었다¹⁶.

SCMC 용액과 HA용액은 수술 조작 전에 조직에 도포하는 것이 유착 형성 예방에 더 효과적이다^{9,16}. 이 제제들은 원발성 원인이 되는 과도한 수술 조작으로 인한 창상으로부터 조직을 보호한다¹². HA 용액과 SCMC 용액은 비부착성이고, 윤회작용이 있고, 조직 보호 작용을 한다. 수술 재료와 조직간의 접촉으로 인해 형성되는 유착은 친수성의 중합체 용액을 수술 조작 전에 도포해서 억제시킬 수 있다¹⁸. 이를 근거로 본 실험에서 의도하지 않은 찰과상이 발생하지 않도록 하기 위해 saline과 SCMC, HA 용액을 백선 절개 후 2 ml를 도포한 결과, 유착 정도는 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 찰과상 유발 부위와 주위 조직간의 유착이 적게 나타났다($P < 0.05$). Saline 처리군에서 유착발생의 빈도가 높고, 정도가 심한 것은 유착 예방 제제로 사용된 saline이 24시간 안에 복강에서 빠르게 흡수되어 골반강 내 장기들을 분리시키고 윤회시키는 기능이 빠르게 소멸되기 때문인 것으로 추정된다⁴. 반면에 SCMC와 HA 처리군에서의 유착 빈도와 정도가 약한 것은 SCMC 용액과 HA 용액의 윤회작용에 의해 수술 과정 시 조직의 손상을 경감시켜준 것이라 사료된다.

본 실험에서 찰과상 유발 부위에서 saline 대조군에 비해 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착 발생이 유의성 있게 적었다($P < 0.05$). 찰과상 유발 부위 중 맹장에서는 SCMC 처리군에 비해 HA 처리군에서 유의성 있는 결과를 나타냈다($P < 0.05$). 그리고 모든 처리군에서 맹장, 상행 결장 그리고 가로결장의 유착 점수 중 맹장의 유착 점수가 가장 크게 나왔고 가로결장과 상행결장 순으로 유착 점수가 낮게 나타났다. 이 중 맹장에서 유착 점수가 크게 나온 이유는 다른 찰과상 유발 부위보다 해부학적으로 맹장의 크기(직경: 10 mm)가 커서 주위 다른 장기와의 접촉이 빈번히 일어났기 때문이라 사료된다. 그리고 상행 결장에서 유착 점수가 가장 적게 나온 이유는 다른 찰과상 유발 부위보다 해부학적 위치 상 주위 다른 장기와의 접촉이 적었기 때문이라 사료된다.

찰과상 유발 부위 이외에도 유착이 형성되었는데 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착이 유의성 있게 적었고($P < 0.05$), SCMC 처리군과 HA 처리군 간의 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다. 이는 수술 과정 중 찰과상에 따른 혈액의 복강 내 유입에 의해 유착이 발생된 것이라 사료된다. 이와 같이 목적인 부위 이외의 부위에 발생한 유착이라

할지라도 유착 방지 목적으로 사용한 SCMC 용액과 HA 용액의 영향을 받아 유착이 유의성 있게 적었고($P < 0.05$), 골반강 및 복강 수술에서 수술과정 중 여러 가지 요인들로 인하여 목적인 수술부위 이외의 부위에서도 다양한 유착이 형성될 수 있음을 알 수 있었다. SCMC 처리군과 HA 처리군에서 표준편차의 값이 관측값 보다 크게 나왔는데, 이는 saline 대조군에 비해 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착 발생이 낮아 관측값 중에서 평균에서 떨어진 값이 많이 존재했기 때문이라 사료된다.

Seeger 등은³⁰ 개의 심낭에 찰과상을 입혀 유착을 유발한 후 Ringer's 용액을 대조군으로 0.1% HA, 0.4% HA 용액과 1% CMC 용액을 적용한 결과 HA 용액과 CMC 용액에서 좋은 유착 예방 효과를 보였다고 보고하였는데 본 실험에서도 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착 정도가 유의성 있게 적어서($P < 0.05$), 동일한 결과를 얻었다. 하지만 본 실험에서 찰과상 부위인 맹장에서 SCMC 처리군에 비해 HA 처리군에서 유착 발생이 적었고($P < 0.05$), 유착 점수에서 HA 용액이 전반적으로 낮은 수치를 나타내는 경향을 보였는데 두 용액간의 유의적 차이를 보이지 않았다는 보고와는 다른 결과를 얻었다³⁰.

이상의 결과들로 보아 개복 수술의 결과로 유발되는 복강 내 유착에 SCMC와 HA 용액의 사용이 유착 예방에 효과적이라 사료된다.

국내 수의 임상에서 아직까지 수술 후 유착에 의한 합병증에 대한 인식과 예방이 부족하다고 사료된다. 본 실험에서 사용한 SCMC와 HA 용액은 유착 예방 제제로 널리 알려진 제제이다. 본 실험에서 복강수술 시 saline 처리군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군 용액이 유착 형성 예방에 효과적인 결과를 나타냈다. 비록 두 용액간의 유의성 있는 차이는 없었으나 유착 점수에서 HA 용액이 전반적으로 낮은 수치를 나타내는 경향을 보였다. SCMC 보다 HA가 고가이므로 아직까지 수의 임상에서 개복 수술 시 HA 용액의 적용은 더 고려되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

쥐에서 인공적으로 맹장, 상행결장, 가로결장에 찰과상을 입혀 유착을 유발시킨 후 saline 처리군을 대조군으로 하여 sodium carboxymethylcellulose(SCMC) 처리군과 hyaluronic acid(HA) 처리군에 각각 용액을 투여하여 SCMC 용액과 HA 용액의 유착 예방 효능을 비교 평가하였다. 찰과상 유발 부위의 유착 점수에서 saline 대조군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착이 유의성 있게 적었고($P < 0.05$), 찰과상 유발 부위 이외의 유착 점수에서도 saline 대조군과 비교하여 SCMC 처리군과 HA 처리군에서 유착이 유의성 있게 적었다($P < 0.05$). 찰과상 유발 부위 중 유일하게 맹장에서 SCMC 처리군과 비교하여 HA 처리군에서 유착 발생이 유의성 있게 적었다($P < 0.05$). 맹장을 제외한 찰과상 부위와 비찰과상 부위에서 유착 정도는 SCMC 처리군

과 HA 처리군 간의 유의성 있는 차이는 없었으나 HA 처리군에서 유착 점수가 낮은 경향을 보였다.

이상으로 보아 개복 수술의 결과로 유발되는 복강 내 유착에 SCMC와 HA 용액의 사용이 유착 예방에 효과적이라 사료되며 유착 방지의 효과는 SCMC에 비해 HA가 더욱 우수할 것이라 판단된다.

참 고 문 헌

1. Adhesion Study Group. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% Dextran 70: A prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1983; 40: 612-619.
2. Beauchamp PJ, Quigley MM, Berel H. Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention. *Fertil Steril* 1984; 42: 538-542.
3. Belluco C, Meggiolaro F, Pressato D, Pavesio A, Bigon E, Dona M, Forlin M, Nitti D, Lise M. Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel. *J Surg Res* 2001; 100: 217-221.
4. Bhatia DS, Allen JE. The prevention of experimentally induced postoperative adhesions. *The American Surgeon* 1997; 63: 775-777.
5. Burns JW, Burgess L, Skinner K, Rose R, Jude Colt M, Diamond MP. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. *Fertil Steril* 1996; 66: 814-821.
6. Cheong J, Lee K, Jang K. Prevention of abdominal re-adhesions by sodium carboxymethylcellulose in dogs with abdominal adhesions. *Kor J Vet Clin Med* 1997; 14(2): 161-167.
7. Diamond MP, Decherney AH. Adhesion re-formation in the rabbit uterine horn model: I. Reduction with carboxymethylcellulose. *Int J Fertil* 1988; 33(5): 372-375.
8. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61: 219-235.
9. Duncan DA, Yaacobi Y, Mines M, Goldberg EP, Carmichael MJ. Prevention of postoperative pericardial adhesions with hydrophilic polymer solution. *J Surg Res* 1988; 45: 44-49.
10. 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* 1984a; 41: 926-928.
11. 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* 1984b; 41: 929-932.
12. Ellis H. The cause and prevention of prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497-511.
13. Ellis H, Moran B, Thompson J, Parker M, Wilson M, Menzies D, McGuire A, Lower A, Hawthorn R, O'Brien F, Buchan S, Crowe A. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery. *Lancet* 1999; 353: 1476.
14. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions, and turnover. *J Intern Med* 1997; 242: 27-33.
15. Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI.

- Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solution. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 667-670.
16. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980; 115: 776-780.
 17. Holtz G. Current use of ancillary modalities for adhesion prevention. *Fertil Steril* 1985; 44: 174-176.
 18. Kaufman HE, Katz J, Valenti J, Sheets JW, Goldberg EP. Corneal endothelium damage with intraocular lenses: contact adhesion between surgical materials and tissue. *Science* 1977; 198: 525-527.
 19. Koçak I, Unlu C, Akcan Y, Yakin K. Reduction of adhesion formation with cross-linked hyaluronic acid after peritoneal surgery in rats. *Fertil Steril* 1999; 72: 873-878.
 20. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, SmithBarbour MD, Diamond MP. Reduction of postsurgical adhesion formation in the uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil Steril* 1998; 69: 415-418.
 21. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix* 1993; 13: 441-446.
 22. Moll HD, Schumacher J, Wright JC, Spano JS. Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res* 1991; 52: 88-91.
 23. Rein MS, Hill JA. 32% dextran 70(Hyskon) inhibits lymphocyte and macrophage function in vitro: a potential new mechanism for adhesion prevention. *Fertil Steril* 1989; 52: 88-91.
 24. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: Experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966; 163: 580-588.
 25. Rodgers E, Campeau J, Johns B, diZerega, Girgis W. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril* 1997; 67: 553-558.
 26. Ryan CK, Sax HC. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1995; 169: 154-160.
 27. Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, Kawakami S. Adhesion preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice. *Hum Rep* 1999; 14: 1470-1472.
 28. Sawada T, Tsukada K, Hasegawa K, Ohashi Y, Udagawa Y, Gomel V. Cross-linked hyaluronate hydrogel prevents adhesion formation and reformation in mouse uterine horn model. *Hum Rep* 2001; 16: 353-356.
 29. Scott JE. Extracellular matrix, supramolecular organisation and shape. *J Anat* 1995; 187: 259-269.
 30. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, Yaacobi Y, Bailey JC, Normann S, Burns JW, Golberg EP. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res* 1997; 68: 63-66.
 31. Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesion. *J Reprod Med* 1994; 39: 398-402.
 32. Trent AM, Baily JV. Bovine peritoneum: Fibrinolytic activity and adhesion formation. *Am J Vet Res* 1986; 47: 653-659.
 33. Vural B, Mervan R, Corakci A, Ozeren S, Keskin N, Vural S, Yucesoy I, Erk A. A trial of reducing adhesion formation in a uterine horn model. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 58-61.