

## 랫드에서 hyaluronic acid에 의한 유착 방지 효과에 관한 연구

이종훈 · 이주명 · 윤영민 · 강태영 · 우호춘 · 강운호 · 김남중<sup>1</sup> · 김희석 · 이경갑 · 정종태\*

제주대학교 수의학과

<sup>1</sup>혜천대학 애완동물자원과

(게재승인: 2004년 9월 15일)

### Effect of hyaluronic acid on prevention of adhesion in rats

Jong hoon Lee, Joo Myoung Lee, Young min Yun, Tae young Kang, Ho choon Woo,  
Yoon ho Kang, Nam joong Kim<sup>1</sup>, Hee seok Kim, Kyoung kap Lee and Jongtae Cheong\*

Department of Veterinary Medicine, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea

<sup>1</sup>Department of Companion Animal Science, HyeChon College, Daejeon 302-715, Korea

(Accepted: September 15, 2004)

**Abstracts :** This study was conducted to investigate the effect of hyaluronic acid (HA) on prevention of abdominal adhesions depending on various concentrations thereof by inducing an abrasion experimentally in the cecum of rats. Each group was consisted of 10 rats, and 40 rats were divided into 4 groups comprising the saline treatment group, HA 0.4% treated group, 0.6% treated group, and 0.8% treated group. And abrasion was caused in the cecum by using dry gauze and thereby, adhesion was induced. On 7 days after the operation, adhesions of each region were evaluated into the range of 0~4. Significant difference was found in the adhesion score between the control group and each experimental group ( $P<0.05$ ). Also, HA 0.4% treatment group showed the lowest adhesion score ( $P<0.05$ ). In the light of the above results, HA 0.4% solution was more effective on prevention of adhesion than HA 0.6% and 0.8% solution.

**Key words :** cecum, adhesion, abrasion, hyaluronic acid(HA)

### 서 론

사람 및 동물에서 개복 수술 후 흔히 발생하는 문제점은 복강장기의 유착이다 [2]. 강 등 [1] 및 최 등 [4]은 자궁 수술 후 일어나는 골반강 내 장기의 유착은 수태울 저하, 유산, 식욕부진, 복막염, 태반 형성 장애 및 기형을 유발할 수 있다고 보고하였고, Ellis 등 [13]은 복강장기의 유착이 장폐색, 소화 장애, 복강장기 및 기능장애 등 합병증의 발생률이 높다고 보고하였다. 이와 같이 번식을 저하와 생산성 저하에 영향을 주는 요인 중 유착이 차지하는 비중은 매우 크다고 하였다 [24]. 난관 수술 등 복강장기를 조작하는 수술을 한 후 8일째 날 복강경 검사를 했을 때 202명 중 188명에서 유착을 확인할 수 있다고 보고하였다 [35].

유착은 섬유소 부착물이 수술 후 3일이 지나도 흡수

되지 않을 경우 섬유아세포가 증식하고 다른 조직과 결합하여 유착 형성의 원인이 된다. 수술 후 5일 경에 collagen 생성이 시작되어 내피 세포를 포함한 소혈관이 출현한다. 이러한 collagen 다발의 경화와 혈관이 분포된 육아조직은 유착을 구성하는 요소가 된다 [9]. 유착 억제 기전은 수술 후 macrophages를 통해 나오는 조직 재생 세포들의 활성을 억제하는 성장요인과 transforming growth factor- $\beta$ 와 같은 다양한 cytokine 등과 연관되어 유착을 감소시키는 것이다 [16].

개복 수술 후 복강 내부 장기들 간의 유착 형성을 방지하기 위하여 많은 임상적인 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 중에서 복막의 치유가 일어나는 동안에 섬유소로 덮인 표면을 물리적으로 분리시켜 유착을 억제시킬 목적으로 사용했던 제제들로 초기에는 전해질 용액인 생리식염수, Ringer 액을 유착 방지제로 사용하였

\*Corresponding author: Jongtae Cheong

Department of Veterinary Medicine, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea  
[Tel: +82-64-754-3370, Fax: +82-64-725-3380, E-mail: cjt123@cheju.ac.kr]

으나, 이들 제제는 복강 내에서 흡수가 빨리 일어나 좋은 효과를 얻지 못하였다 [6, 25]. 또한 Dextran, 코티코스테로이드, 항염증 제제 등을 적용하는 실험이 있었는데 [5, 18, 26] 이러한 제제들은 폐사율의 증가, 출혈, 면역기능의 억제 및 체중감소 등의 여러 가지 부작용을 나타내었다.

Moll 등 [24]은 sodium carboxymethylcellulose (SCMC) 용액이 외과적으로 유발된 초기 유착 방지 [29] 및 재유착 방지를 위한 목적으로 사용하였을 때 효과적이었다고 보고하였고, 정 등 [3]은 개에서 복강 내 유착을 유발시킨 후 그 부위를 분리한 다음, 재유착 방지를 위해 SCMC를 복강 내에 사용했을 때 효과적이었다고 보고하였다. SCMC의 유착 방지 기전은 복강 내에서 손상을 받은 장기의 장막이 직접적으로 접촉하는 것을 방지하고, 윤활작용을 함으로써 유착을 방지하는 것으로 알려져 있다 [7, 11, 22, 34, 38].

Rodgers 등 [27], Koçak 등 [21], Sawada 등 [30]은 hyaluronic acid(HA) 용액이 외과적으로 유발된 초기의 유착 발생을 억제시킬 목적으로 사용하였을 때 효과적이었다고 보고하였다.

HA는 N-acetyl glucosamine과 D-glucuronic acid로 구성된 polysaccharide이며 생체적합성이 우수하고, 무독성이다. HA의 생리화학적 특성은 윤활작용, 체액의 항상성 유지, 혈장 단백질의 분포 조절 등 다양한 생리학적 기능을 가지고 있다 [15]. 복강에 투여한 HA는 복막의 횡격막 표면 열공을 통하여 흡수되고, 생체 내 HA의 흡수 및 대사는 주로 림프계와 혈액, 간에서 처리된다 [14]. HA는 섬유아세포 콜라겐의 생산과 유지를 조절함으로써 세포 외 기질에 영향을 미친다 [23, 31]. HA는 유착 형성 초기에 섬유아세포 증식을 억제시키고 혈소판 응고 기능을 감소시킴으로써 유착을 예방한다 [33]. Urman 등 [37]은 쥐의 자궁각을 레이저로 상처내기 전에 HA 0.25%, HA 0.4%, PBS를 복강 내에 투여하여 14일 후에 다시 확인을 했을 때 HA 0.4%를 사용한 투여군이 가장 유착 예방에 효과적이었다고 하였다 [36]. Seeger 등 [32]은 흉곽 수술 후 흉곽을 닫기 전에 SCMC 0.1%와 HA 0.4%를 넣어주고 6주 후에 다시 확인을 했을 때 둘 다 유착 형성이 적었으나 HA 0.4%를 사용한 군에서 유착발생률이 낮았다고 보고하였다. Holzman 등 [19]은 토끼에서 장문합 수술 후 phosphate-buffered saline(PBS)와 HA 0.4%, HA 1% 용액을 복강을 닫기 전에 주입한 후 2주일 후에 개복을 했을 때 PBS는 전체 군중에서 70% 정도가 유착이 발생하였고 HA 0.4%에서는 10% 정도가 유착이 발생하였으며, HA 1%에서는 30% 정도 유착이 발생한다고 보고하였다.

따라서 본 실험은 HA 0.4 ~ 1% 사이에서는 정확한 유

착 경향을 알 수 없어 HA의 농도를 0.4%, 0.6% 및 0.8%로 정하여 유착정도를 비교하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험 동물

약 8 주령 된 300 g 내외의 암컷 Sprague-Dawley rat를 실험에 사용하였다. HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군과 saline 투여군을 각 군 당 10마리씩 배치하였다.

### HA 용액

Hyaluronic acid(LG Life Science Ltd, MW: 1,100 kDa)는 증류수에 녹여 0.4%, 0.6% 및 0.8% 용액으로 만든 다음, membrane filter(0.25  $\mu$ m)로 처리하였다.

### 유착 유발 방법

Ketamine HCl(Ketalar<sup>®</sup>, 유한양행, 60 mg/kg)과 xylazine HCl(Rompun<sup>®</sup>, 한국바이엘화학, 7 mg/kg)으로 근육주사하여 마취를 하였다. 동물을 앙와위로 고정하고, 하복부를 정중 절개하여 개복한 후 복강 내 장기를 조작하기 전에 각 군별로 처치용액 2 ml를 복강에 주입하였고, 찰과상 유발 부위인 맹장에 각각 1 ml의 용액을 찰과상 유발 전에 도포하였다. 이 부위에 마른 거즈를 이용하여 각각 1 cm<sup>2</sup> 크기로 장막이 출혈 될 때까지 찰과상을 유발시킨 다음 복강을 닫기 전에 1 ml의 용액을 주입하였다. 복벽과 피하는 4-0 polyglycolic acid (Dexon<sup>®</sup>, Sherwood-Davis & Geck, USA)을 이용하여 단순연속봉합을 하였고, 피부는 4-0 nylon으로 단순결절 봉합하였다. 수술 전, 후로 항생제는 투여하지 않았다.

### 유착의 평가

수술 7일 후, 모든 실험동물들을 경추 탈구시킨 후 부검을 실시하여 유착 발생 여부를 확인하였다. 실험적 수술 절차와 일정 등에 대하여 알지 못하는 세 사람의 수 의사를 판정관으로 하고, Table 1과 같이 정 등 [3]의 방법으로 유착 정도를 평가하였다.

### 통계 처리

통계 처리는 ANOVA test를 이용하여 각 군 간의 유

**Table 1.** Scoring system for adhesion

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

의성을 검증하였다.

**결 과**

찰과상 유발 부위인 맹장에서 유착 정도는 saline 투여군에서 3.53±0.36, HA 0.4% 투여군에서 1.10±0.45, HA 0.6% 투여군에서 2.67±0.54 그리고 HA 0.8% 투여군에서 3.17±0.39의 adhesion score를 나타내었다. Saline 투여군과 HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군을 각각 비교했을 때 saline 투여군에 비해 HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군에서 유착발생률이 낮았다. 그 중에서 HA 0.4% 투여군에서 유착발생률이 가장 낮았으며 (P<0.001), HA 0.6% 투여군(P<0.005), HA 0.8% 투여군 (P<0.04) 순으로 유착발생률이 낮았다. HA 투여군 간의 비교에서는 각 군간에 모두 유의성 있는 차이를 보였고 (P<0.05), HA 0.4% 투여군에서 유착 발생이 가장 낮았다(Table 2).

모든 실험동물에서 찰과상 유발부위와 찰과상 비유발부위를 종합한 유착 형성률은 HA 0.4%, HA 0.6%, HA 0.8% 투여군에서 각각 27.5%, 65%, 80%로 나타났고 saline 투여군에서는 87.5%로 가장 높게 나타났다(Table 3).

맹장이 다른 장기와도 서로 유착이 되었는데, saline 투여군에서는 맹장과 소장, 복벽, 직장, 망막에서 유착이 발생하였고, HA 0.4% 투여군에서는 맹장, 소장과 복벽에서 유착이 발생하였다. HA 0.6% 투여군에서는 맹장과 소장, 복벽, 결장에서 유착이 일어났고, HA 0.8% 투여군에서는 맹장과 소장, 복벽, 직장, 망막에서 유착이 일어났다(Table 4).

**Table 2.** Comparison of adhesion scores after hyaluronic acid (HA) treatment

Group	Adhesion score	P-value <sup>a</sup>
Saline	3.53±0.36	
HA 0.4%	1.10±0.45 <sup>b</sup>	P<0.001
HA 0.6%	2.67±0.54 <sup>c</sup>	P<0.005
HA 0.8%	3.17±0.39 <sup>d</sup>	P<0.04

<sup>a</sup>; Compared with saline group  
<sup>b,c,d</sup>; The value with different superscripts in the column is significantly different in adhesion scores (P<0.05).

**Table 3.** Percentage of adhesion formation

Saline	HA 0.4%	HA 0.6%	HA 0.8%
87.5	27.5	65	80

**Table 4.** Comparison of postoperative adhesion sites

Group Sites	Saline	0.4% HA	0.6% HA	0.8% HA
No adhesion	-	6	-	-
C+C	2	1	2	2
C+S	2	2	1	2
C+P	1	1	1	2
S+P	2	-	3	1
Co+G	1	-	2	2
C+S+P+G	1	-	1	-
C+S+P+G+Co	1	-	-	1
Numbers(n)	10	10	10	10

\*C: Cecum, Co: Colon, G: Greater omentum, P: Peritoneum, S: Small intestine

**고 찰**

유착은 조직의 외상이나 감염, 이물질 등으로 인하여 생체가 염증반응을 일으켜 섬유소원의 삼출, 섬유아세포의 증식으로 인하여 fibrin matrix가 상흔조직에 기질화가 되어 발생하게 된다 [24]. Goldberg 등 [17]은 출혈이 동반된 손상에서 유착이 발생한다고 보고하였다. 본 실험에서도 손상 부위에 출혈이 생길 때까지 찰과상을 유발시킨 결과 각 군에서 다양한 양상의 유착이 발생하였다.

HA 용액은 수술 조작 전에 조직에 주입하는 것이 유착 형성 예방에 더 효과적이다 [10]. 이 유착 예방 제제들은 원발성 원인이 되는 과도한 수술 조작으로 발생하는 창상으로부터 조직을 보호한다 [12]. HA 용액은 비부착성이고, 윤�활작용과 조직 보호 작용이 있다. Kaufman 등 [20]은 수술 재료와 조직 간의 접촉으로 인해 형성되는 유착은 친수성의 중합체 용액을 수술 조작 전에 주입하면 억제시킬 수 있다고 하였다. 이를 근거로 본 실험에서 rat를 대상으로 실험한 결과 HA 0.4% 투여군(1.10±0.45)에서 유착 점수가 가장 낮았고, saline 투여군(3.53±0.36)에서 유착 점수가 가장 높았다. HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군을 각각 비교했을 때 유착 점수는 모두 유의성이 있었으며 HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군에서는 HA 0.4% 투여군이 가장 낮은 유착형성을 나타내었다(P<0.001). 그리고 saline 투여군에서 유착 발생의 빈도가 높았는데 그 이유는 saline이 24시간 안에 복강에서 빠르게 흡수되어 골반강내 장기들을 분리시키고 윤�활시키는 기능이 빠르게 소멸되기 때문인 것으로 추정된다 [6]. 모든 실험동물에서 찰과상 유발부위 및 찰과상 비유발부위의 유착 형성을 백분율로 나타내었을 때 HA 0.4% 투여군에서 27.5%로 낮게 나타났고 saline 투여군에서는 87.5%로 높게 나타

났다. 이것으로 골반강 및 복강 수술에서 수술과정 중 여러 가지 요인들로 인하여 수술 부위 이외의 부위에서도 다양한 유착이 형성될 수 있음을 알 수 있었다. 맹장과 유착된 부위는 맹장, 소장, 복막, 결장, 맹막이 관찰되었다. 맹장과 다른 찰과상 유발 부위가 유착이 잘 이루어진 이유는 해부학적으로 맹장의 크기(직경 : 10 mm)가 커서 주위 다른 장기와의 접촉이 빈번히 일어났기 때문이라 사료된다. Seeger 등 [32]은 개의 심낭에 찰과상을 입혀 유착을 유발한 후 Ringer's 용액을 대조군으로 HA 0.1%, HA 0.4% 용액을 적용한 결과 HA 0.4% 용액이 HA 0.1% 보다 좋은 유착 예방 효과를 보였다고 보고하였다. Burns 등 [8]은 개에서 복강 수술 후 saline, phosphate-buffered saline(PBS), HA 0.1%, HA 0.25% 및 HA 0.4% 용액을 농도별로 복강을 닫기 전에 주입한 후 일주일 후에 유착 정도를 알아보았을 때 HA 0.4% 용액이 유착 예방에 가장 효과적이었다고 보고하였다. Holzman 등 [19]은 New Zealand White rabbits를 복강 수술 후 HA 0.4% 용액, HA 1% 용액 및 PBS를 복강을 닫기 전에 주입한 후 14일 후에 유착 정도를 알아보았을 때 HA 0.4% 용액을 사용한 군에서는 약 10%만이 유착이 일어났고 HA 1% 용액에서는 30%가 유착이 일어났다고 하였다. 또한 PBS를 사용한 군에서는 70% 정도가 유착이 일어나 유착 예방을 위해서는 HA 0.4% 용액을 사용하는 것이 더 효과적이었다고 하였다. 다른 실험에서 비교해 보았을 때 HA 0.4% 용액이 가장 우수하고 HA 0.4% 용액보다 농도가 높거나 낮을 때 유착 예방 효과가 떨어졌는데 그 이유는 HA 용액이 농도와 분자량이 너무 커질수록 HA 용액은 고점도가 되어 서로 뭉쳐서 윤택작용을 하지 못하기 때문에 유착 예방에 효과적이지 못하고, 농도가 너무 낮아지면 HA 용액이 윤택작용과 혈소판 응고억제 기능이 떨어져 유착 예방에 효과적이지 못할 것이라 사료된다. 이것은 유착 예방과 HA의 점도성이 관계가 있다는 연구 [8]와 HA를 고분자를 사용했을 때 보다 저점도와 저분자로 사용했을 때 더 효과적이었다 [27, 28]는 연구에서도 알 수 있다.

본 실험에서 복강 수술 시 saline 투여군과 HA 0.4%, HA 0.6% 및 HA 0.8% 투여군을 비교했을 때 HA 0.4% 용액이 유착 형성 예방에 가장 효과적인 결과를 나타내었다.

## 결 론

랫드에서 실험적으로 맹장에 찰과상을 유발시킨 후 saline 투여군을 대조군으로 HA 0.4%, HA 0.6%, HA 0.8% 투여군으로 설정하여 농도별 HA 용액의 유착 예방 효과를 평가하였다. 찰과상 유발 부위의 adhesion

score는 생리식염수를 투여한 군이  $3.53 \pm 0.36$ , HA 0.4% 투여군이  $1.10 \pm 0.45$ , HA 0.6% 투여군이  $2.67 \pm 0.54$ , 그리고 HA 0.8% 투여군이  $3.17 \pm 0.39$ 로 나타났다.

대조군 및 각 실험군 간에는 유착 점수가 모두 유의성 있는 차이를 나타내었고( $P < 0.05$ ), 실험군 간에는 HA 0.4% 투여군이 가장 유착 발생률이 낮았다( $P < 0.05$ ).

이상의 결과로 미루어 볼 때 랫드에서 개복 수술의 결과로 유발된 복강 내 유착에는 HA 0.4% 용액이 HA 0.6%, HA 0.8% 용액보다 유착 예방에 더 효과적이라고 예상된다.

## 참고문헌

1. 강태영, 최민철, 이효중. 쥐에서 인공창상에 의한 유착형성에 관한 연구. 한국임상수의학회지. 1992, 9, 219-235.
2. 이효중, 최민철, 강태영, 박충생. Sodium Carboxymethylcellulose 및 Dextran 70을 이용한 유착형성 방지에 관한 연구. II. 유착자극 후 Sodium Carboxymethylcellulose 및 Dextran 70의 투여가 토끼의 혈액상에 미치는 영향. 한국임상수의학회지. 1993, 10, 227-235.
3. 정종태, 이경갑, 장광호. 개에서 복강유착시 Sodium Carboxymethylcellulose를 이용한 재유착의 예방. 한국임상수의학회지. 1996, 14, 161-167.
4. 최민철, 이효중, 김근섭. 쥐에서 Carboxymethylcellulose 및 Ibuprofen을 이용한 유착형성 방지에 관한 연구. 한국임상수의학회지. 1993, 10, 203-214.
5. Adhesion Study Group. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% Dextran 70: a prospective, randomized clinical trial. Fertil. Steril. 1983, 40, 612-619.
6. Bhatia, D. S. and Allen, J. E. The prevention of experimentally induced postoperative adhesions. Am. Surg. 1997, 63, 775-777.
7. Burns, J. W., Burgess, L., Skinner, K., Rose, R., Jude, C. M. and Diamond, M. P. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. Fertil. Steril. 1996, 66, 814-821.
8. Burns, J. W., Skinner, K., Colt, J., Sheidlin, A., Bronson, R., Yaccobi, Y. and Goldberg, E. P. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesion by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. J. Surg. Res. 1995, 59, 644-652.
9. diZerega, G. S. Contemporary adhesion prevention. Fertil. Steril. 1994, 61, 223-228.
10. Duncan, D. A., Carmichael, M. J., Goldberg, E. P., Mines, M. and Yaccobi, Y. Prevention of postoperative

- pericardial adhesions with hydrophilic polymer solution. *J. Surg. Res.* 1988, **45**, 44-49.
11. **Elkins, T. E., Ahokas, R. A., Bury, R. J., Homsey, C. A., Ling, F. W., Malinak, L. R. and Ritter, J. L.** Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. *Fertil. Steril.* 1984, **41**, 926-928.
  12. **Ellis, H.** The cause and prevention of prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1971, **133**, 497-511.
  13. **Ellis, H., Buchan, S., Crowe, A., Hawthorn, R., Lower, A., McGuire, A., Menzies, D., Moran, B., O'Brien, F., Parker, M., Thompson, J., Wilson, M. and Lower, A.** Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery. *Lancet.* 1999, **353**, 1476.
  14. **Fraser, J. R. E. and Laurent, T. C.** Turnover and metabolism of hyaluronan. In: *The Biology of Hyaluronan.* pp. 41-53, Chichester, London, 1989.
  15. **Fraser, J. R. E., Laurent, T. C. and Laurent, U. B. G.** Hyaluronan: its nature, distribution, functions, and turnover. *J. Intern. Med.* 1997, **242**, 27-33.
  16. **Fukazawa, M., Rodgers, K. E. and Yanagihara, D. L.** The mitogenic activity of peritoneal tissue repair cells: control by growth factors. *J. Surg. Res.* 1989, **47**, 45-51.
  17. **Goldberg, E. P., Habal, M. B. and Sheets, J. W.** Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch. Surg.* 1980, **115**, 776-780.
  18. **Holtz, G.** Current use of ancillary modalities for adhesion prevention. *Fertil. Steril.* 1985, **44**, 174-176.
  19. **Holzman, S., Connolly, R. J. and Schwaitzberg, S. D.** Effect of hyaluronic acid solution on healing of bowel anastomoses. *J. Invest. Surg.* 1994, **7**, 431-437.
  20. **Kaufman, H. E., Katz, J., Valenti, J., Sheets, J. W. and Goldberg, E. P.** Corneal endothelium damage with intraocular lenses: contact adhesion between surgical materials and tissue. *Science.* 1977, **198**, 525-527.
  21. **Koçak, I., Unlu, C., Akcan, Y. and Yakin, K.** Reduction of adhesion formation with cross-linked hyaluronic acid after peritoneal surgery in rats. *Fertil. Steril.* 1999, **72**, 873-878.
  22. **Leach, R. E., Burns, J. W., Dawe, E. J., SmithBarbour, M. D. and Diamond, M. P.** Reduction of postsurgical adhesion formation in the uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil. Steril.* 1998, **69**, 415-418.
  23. **Mast, B. A., Diegelmann, R. F., Krummel, T. M. and Cohen, I. K.** Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix.* 1993, **13**, 441-446.
  24. **Moll, H. D., Schumacher, J., Wright, J. C. and Spano, J. S.** Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 1991, **52**, 88-91.
  25. **Rein, M. S. and Hill, J. A.** 32% dextran 70(Hyskon) inhibits lymphocyte and macrophage function *in vitro*: a potential new mechanism for adhesion prevention. *Fertil. Steril.* 1989, **52**, 88-91.
  26. **Replogle, R. L., Johnson, R. and Gross, R. E.** Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: Experimental and clinical studies. *Ann. Surg.* 1966, **163**, 580-588.
  27. **Rodgers, E., Joseph, C., Johns, B., diZerega, G. S. and Wefki, G.** Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil. Steril.* 1997, **67**, 553-558.
  28. **Rooney, P., Kumar, S., Ponting, J. and Wang, M.** The role of hyaluronan in tumour neovascularization. *Int. J. Cancer.* 1995, **60**, 632-636.
  29. **Ryan, C. K. and Sax, H. C.** Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *Am. J. Surg.* 1995, **169**, 154-160.
  30. **Sawada, T., Tsukada, K., Hasegawa, K., Ohashi, Y., Udagawa, Y. and Gomel, V.** Cross-linked hyaluronate hydrogel prevents adhesion formation and reformation in mouse uterine horn model. *Hum. Reprod.* 2001, **16**, 353-356.
  31. **Scott, J. E.** Extracellular matrix, supramolecular organisation and shape. *J. Anat.* 1995, **187**, 259-269.
  32. **Seeger, J. M., Kaelin, L. D., Staples, E. M., Yaacobi, Y., Bailey, J. C., Normann, S., Burns, J. W. and Golberg, E. P.** Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J. Surg. Res.* 1997, **68**, 63-66.
  33. **Shushan, A., Mor-Yosef, S. and Avgar, A.** Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesion. *J. Reprod. Med.* 1994, **39**, 398-402.
  34. **Trent, A. M. and Baily, J. V.** Bovine peritoneum: Fibrinolytic activity and adhesion formation. *Am. J.*

- Vet. Res. 1986, **47**, 653-659.
35. **Trimbos-Kemper, T. C., Trimbos, J. B. and van Hall, E. V.** Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. Fertil. Steril. 1985, **43**, 395.
36. **Urman, B. and Gomel, V.** Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation and reformation in the rat model. Fertil. Steril. 1991, **56**, 568-570.
37. **Urman, B., Gomel, V. and Jetha, N.** Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. Fertil. Steril. 1991, **56**, 563-567.
38. **Vural, B., Mervan, R., Corakci, A., Ozeren, S., Keskin, N., Vural, S., Yucesoy, I. and Erk, A.** A trial of reducing adhesion formation in a uterine horn model. Gynecol. Obstet. Invest. 1998, **45**, 58-61.